(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0145335
(43) 공개일자 2023년10월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7026555
(22) 출원일자(국제) 2022년01월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/011824
(87) 국제공개번호 WO 2022/150707
국제공개일자 2022년07월14일
(30) 우선권주장
PCT/CN2021/071062 2021년01월11일 중국(CN)

(71) 출원인
타보메덱스 바이오사이언스 아이엔씨.
미국 매사추세츠 01921 박스퍼드 데이나 로드 4
(72) 발명자
세라노-우, 마이클, 에이치.
미국 매사추세츠 02478 벨몬트 엘리자베스 로드 4
예, 지숑
미국 뉴욕 10021 뉴욕 이. 72엔디 에스티. 515 에이피티.38씨
장, 웨이홍
중국 상하이 201203 상하이 칭통 로드 409 엔오. 21 에이피티.703
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 143 항

(54) 발명의 명칭 **융합 퀴드라사이클릭 화합물, 조성물 및 그의 용도**

(57) 요 약

MK2의 억제제로서 유용한 치환된 융합 퀴드라사이클릭 화합물이 본 발명에서 제공된다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학 조성물을 추가로 제공한다. 본 발명은 또한 치환된 융합 퀴드라사이클릭 화합물의 의학적 용도를 제공한다.

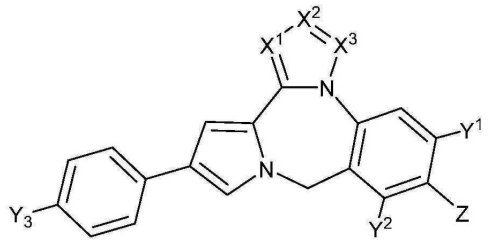
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약학적 허용 염:



(I)

상기 식에서,

X^1, X^2, 및 X^3은 각각 독립적으로 CH, C-(알킬), 또는 N이고;

Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이며;

Y^3은 CN 또는 할로겐이고;

Z는 $-C(O)NZ^1Z^2$, $-NHC(O)NZ^3Z^4$, $-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$, 또는 $-NZ^7Z^8$이며;

Z^1은 H 또는 알킬이고;

Z^2는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클로알킬이며; 또는

Z^1 및 Z^2는 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로바이시클릭 고리를 형성하며;

Z^3 및 Z^4는 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

Z^5 및 Z^6은 그들이 결합된 C와 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하며;

그리고 Z^7 및 Z^8은 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 시클릭 아미드, 시클릭 우레아, 또는 시클릭 카르바메이트를 형성함.

청구항 2

제1항에 있어서, X^1,X^2, 및 X^3 중 적어도 하나는 N인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 $-C(O)NZ^1Z^2$인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, Z^1은 H 또는 CH_3인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 치환된 알킬 또는 치환된 아미노알킬인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 치환된 선형 C_1-C_6알킬인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 치환된 분지형 C_2-C_6알킬인 화합물.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 알킬아미노로 치환되는 화합물.

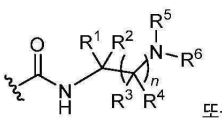
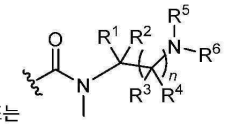
청구항 9

제8항에 있어서, Z^2는 메틸아미노 또는 디메틸아미노로 치환되는 화합물.

청구항 10

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 하이드록시알킬로 치환되는 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z는  또는  이며;

n은 0, 1 또는 2이고; R^1, R^2, R^3, 및 R^4는 각 경우에 독립적으로, H, 알킬, 또는 하이드록시알킬이며; R^5 및 R^6은 각 경우에 독립적으로 H 또는 알킬인 화합물.

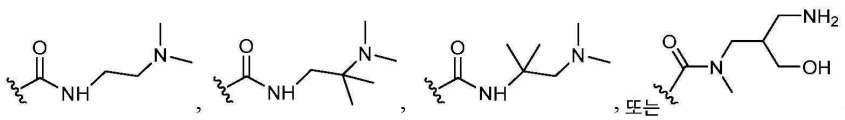
청구항 12

제11항에 있어서, R^1, R^2, R^3, 및 R^4는 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH_3이고; R^5 및 R^6의 각 경우는 CH_3인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, R^1, R^2, R^3, 및 R^4의 각 경우는 H이며; R^5 및 R^6의 각 경우는 CH_3인 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, Z는  인 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬인 화합물.

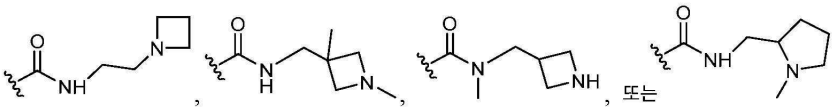
청구항 16

제15항에 있어서, 헤테로시클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐을 포함하는 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 치환된 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 18

제15항에 있어서, Z는  , , , 또는 인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z_2는 선택적으로 치환된 시클로알킬인 화합물.

청구항 20

제19항에 있어서, Z_2는 선택적으로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실인 화합물.

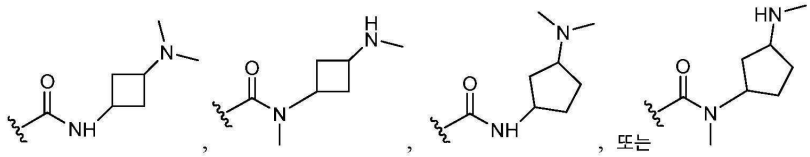
청구항 21

제20항에 있어서, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실은, 치환될 경우, 알킬아미노로 치환되는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노인 화합물.

청구항 23

제19항에 있어서, Z는  , , , 또는 인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z^2는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, Z^2는 선택적으로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

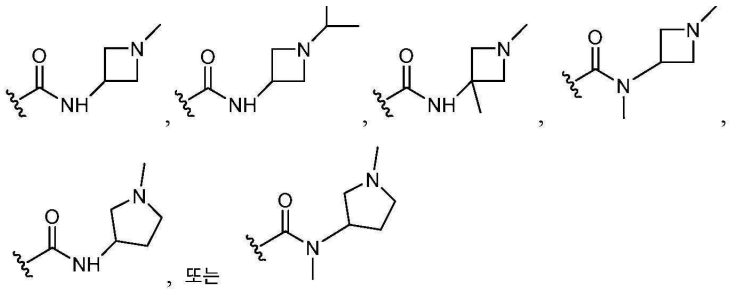
청구항 26

제25항에 있어서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 치환될 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 알킬은 메틸 또는 이소프로필인 화합물.

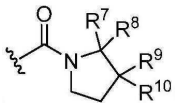
청구항 28

제24항에 있어서, Z는  인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z^1 및 Z^2는, 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, Z는  이고;

R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이며;

그리고 R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 H, 알킬, 또는 알킬아미노알킬이고; R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

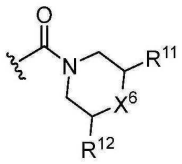
청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노, 또는 디메틸아미노인 화합물.

청구항 33

제30항 또는 제31항에 있어서, 알킬아미노알킬은 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬인 화합물.

청구항 34

제29항에 있어서, Z는  이며;

X^6은 CH_2, NH, 또는 N(알킬)이고;

R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이며;

그리고 X^6이 NH 또는 N(알킬)이면, R^{11} 및 R^{12}는 하이드록실, 아미노, 또는 알킬아미노가 아닌 화합물.

청구항 35

제33항에 있어서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

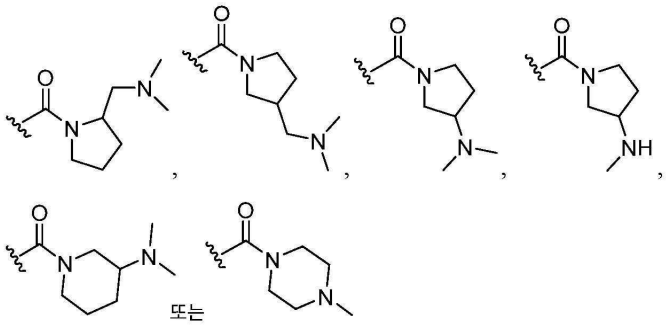
청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노인 화합물.

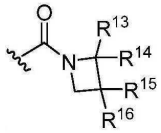
청구항 37

제34항 또는 제35항에 있어서, 알킬아미노알킬은 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬인 화합물.

청구항 38

제30항 또는 제34항에 있어서, Z는  또는 인 화합물.

청구항 39

제29항에 있어서, Z는  이며;

R^{13} 및 R^{14}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이고;

R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이거나, 또는 R^{15} 및 R^{16}은 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^{13} 및 R^{14}는 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노인 화합물.

청구항 43

제40항 또는 제41항에 있어서, 알킬아미노알킬은 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬인 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서, R^{13} 및 R^{14}는 각각 H이고; R^{15} 및 R^{16}은 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

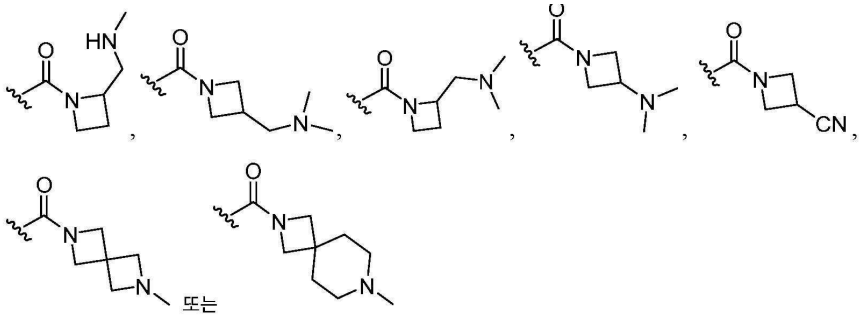
청구항 45

제44항에 있어서, 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6- 원 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘인 화합물.

청구항 46

제45항에 있어서, 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘은 치환될 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 47

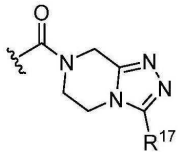


제39항에 있어서, Z는 인 화합물.

청구항 48

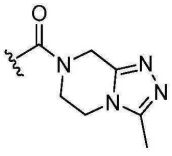
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1 및 Z_2는 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 헤테로바이시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 49



제48항에 있어서, Z는 이고, 여기서 R^{17}은 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

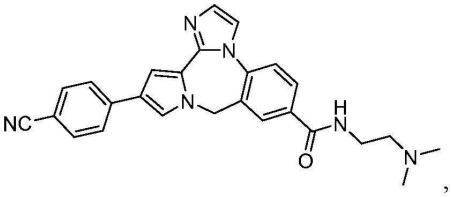
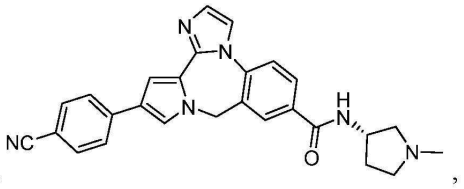
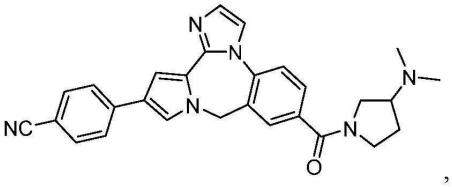
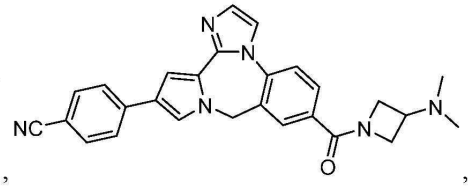
청구항 50

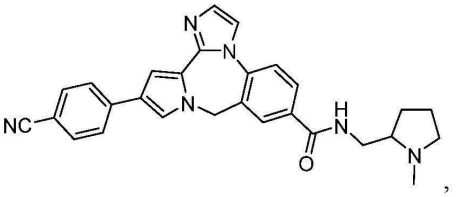


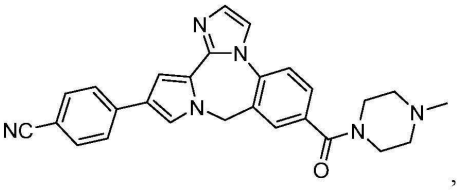
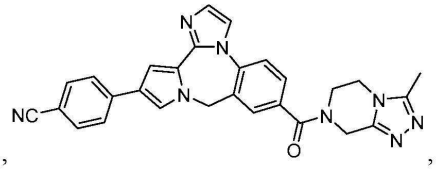
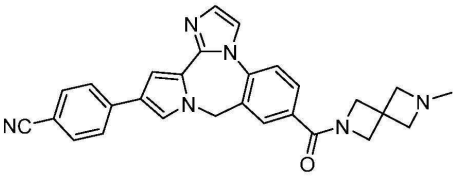
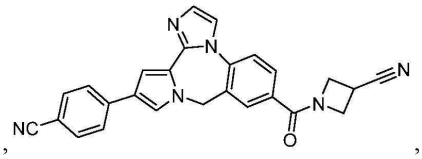
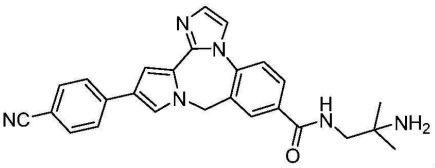
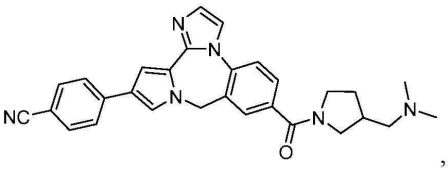
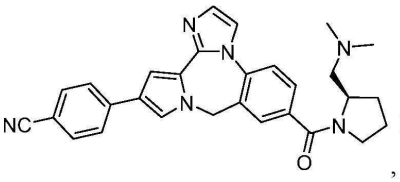
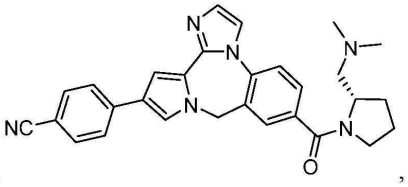
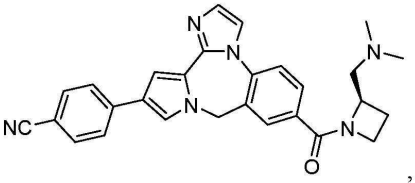
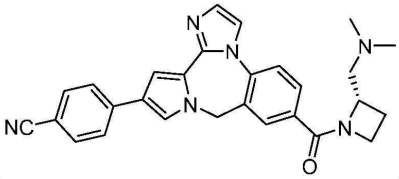
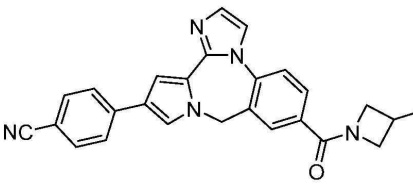
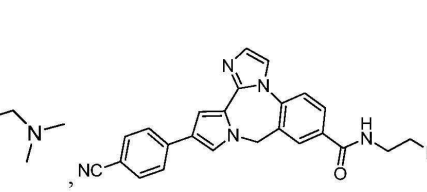
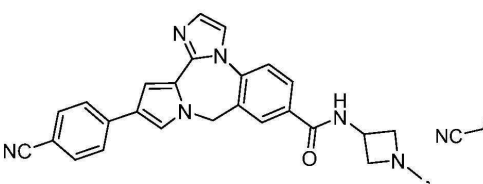
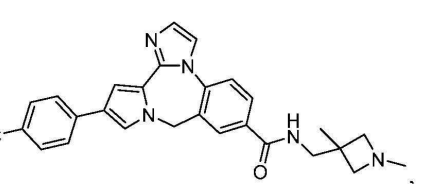
제49항에 있어서, Z는 인 화합물.

청구항 51

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:


,

,

,

,

,

,

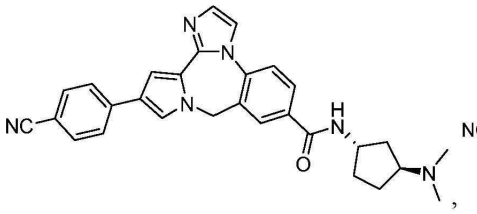
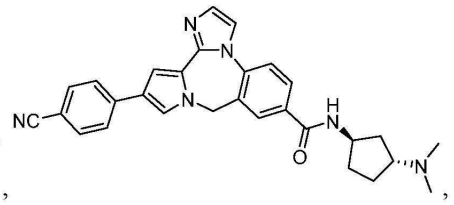
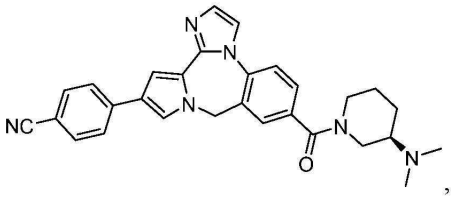
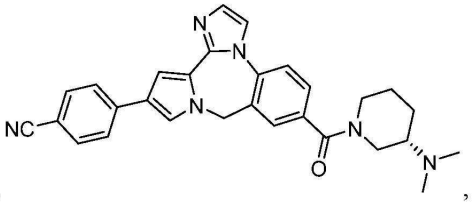
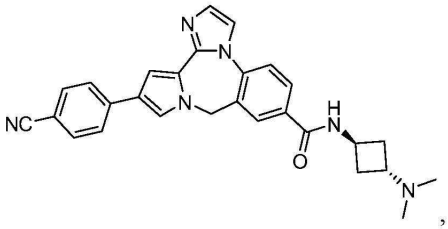
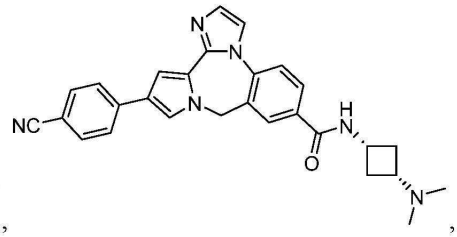
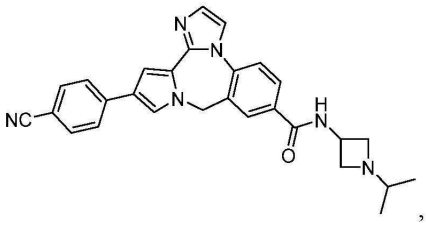
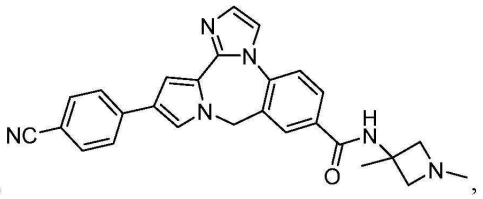
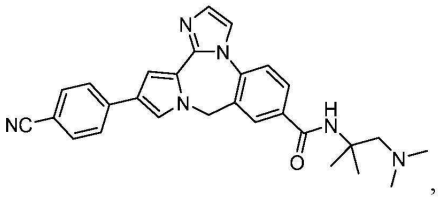
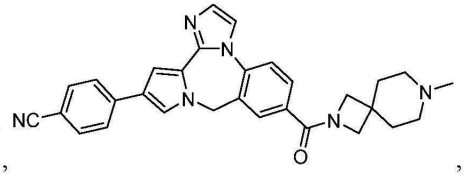
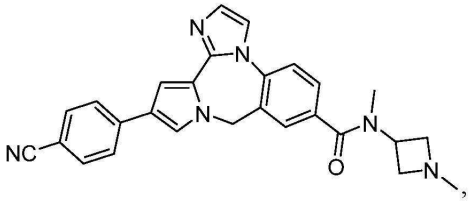
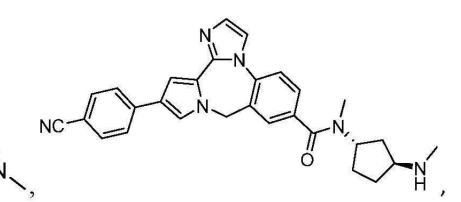

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

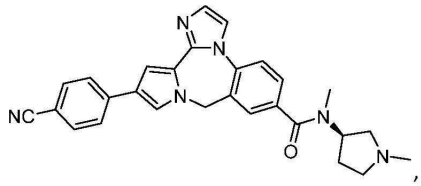
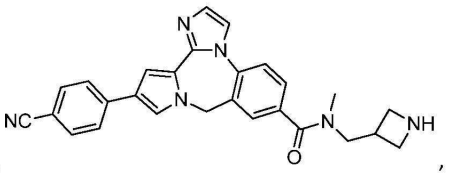
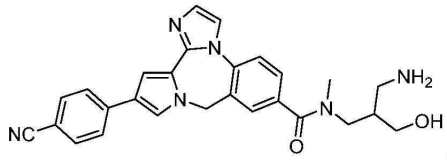
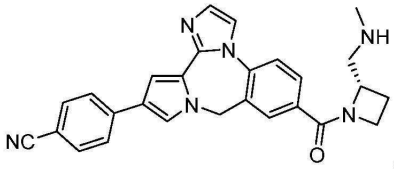
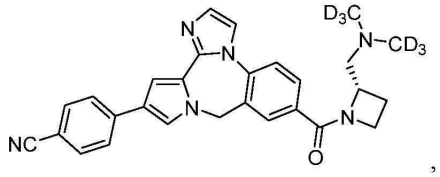
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

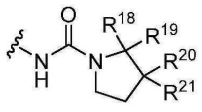

,

,

,

, 또는

,

또는 상기 화합물의 약학적 허용 염.

청구항 52

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 -NHC(O)NZ^{3}Z^{4}이고; Z^{3} 및 Z^{4}는 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, Z는  이며;

R^{18} 및 R^{19}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이고;

R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

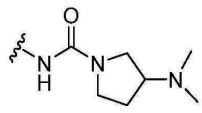
청구항 54

제53항에 있어서, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬아미노인 화합물.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노인 화합물.

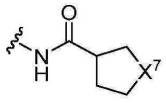
청구항 56

제53항에 있어서, Z는  인 화합물.

청구항 57

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 -NHC(O)C(HZ^{5}Z^{6})이고; Z^{5} 및 Z^{6}은 그들이 결합되는 C와 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5-원 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 58

제57항에 있어서, Z는  이고;

X^7은 CHR^{22} 또는 NR^{23}이며;

R^{22}는 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이고;

R^{23}은 H, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 59

제58항에 있어서, X^7은 CHR^{22}이며; R^{22}는 알킬아미노인 화합물.

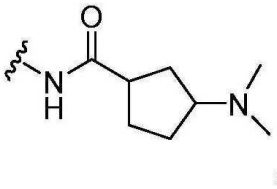
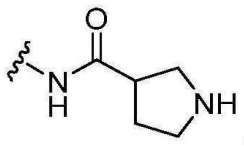
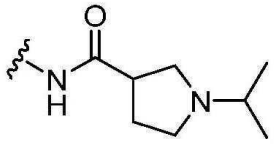
청구항 60

제59항에 있어서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노인 화합물.

청구항 61

제58항에 있어서, X^7은 NR^{23}이고; R^{23}은 H 또는 알킬인 화합물.

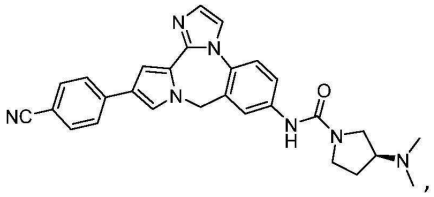
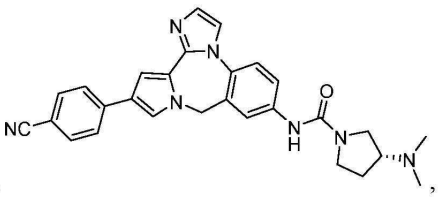
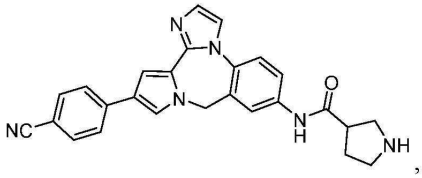
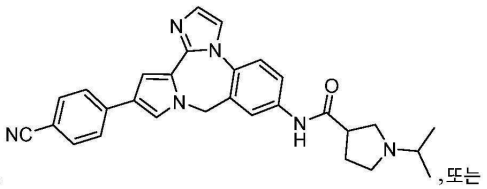
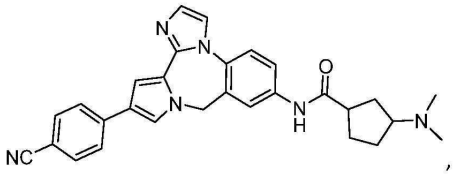
청구항 62

제52항 또는 제58항에 있어서, Z는  ,  , 또는 

인 화합물.

청구항 63

제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:

 ,
 ,
 ,
 ,또는
 ,

또는 상기 화합물의 약학적 허용 염.

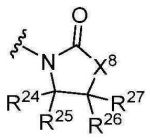
청구항 64

제1항 또는 제2항에 있어서, Z는 $-NZ^7Z^8$인 화합물.

청구항 65

제64항에 있어서, Z^7 및 Z^8은 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 시클릭 아미드, 시클릭 우레아, 또는 시클릭 카르바메이트를 형성하는 화합물.

청구항 66

제65항에 있어서, Z는  이고;

X^8은 $CR^{28}R^{29}$, NR^{30} 또는 O이며;

R^{24} 및 R^{26}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R^{25}는 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이며;

R^{27}은 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이며;

R^{28} 및 R^{29}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬이고;

R^{30}은 H, 알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며;

그리고 X^8이 NR^{30} 또는 O이면, R^{30}은 아미노, 또는 알킬아미노가 아닌 화합물.

청구항 67

제66항에 있어서, X^8은 NH 또는 $N-CH_3$인 화합물.

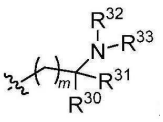
청구항 68

제66항에 있어서, X^8은 CH_2인 화합물.

청구항 69

제66항에 있어서, X^8은 O인 화합물.

청구항 70

제66항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R^{25} 및 R^{27} 중 하나는 H이고 R^{25} 및 R^{27} 중 나머지는  이며;

m은 0, 1 또는 2이며;

R^{30} 및 R^{31}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이거나, 또는 R^{30} 및 R^{31}은 그들이 결합되는 C와 함께 카르보시클릭 고리를 형성하며;

그리고 R^{32} 및 R^{33}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로

치환된 헤테로시클릴이거나, 또는 그들이 결합되는 N과 함께 선택적으로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성하는 화합물.

청구항 71

제70항에 있어서, R^{30} 및 R^{31}은 각각 H인 화합물.

청구항 72

제70항에 있어서, R^{30} 및 R^{31}은 각각 알킬인 화합물.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32} 및 R^{33}은 각각 H인 화합물.

청구항 74

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32} 및 R^{33}은 각각 알킬인 화합물.

청구항 75

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32}는 H 또는 CH_3이며; R^{33}은 알킬, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 76

제75항에 있어서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

청구항 77

제75항에 있어서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 치환될 경우, 할로, 알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 또는 카르바메이트로 치환되는 화합물.

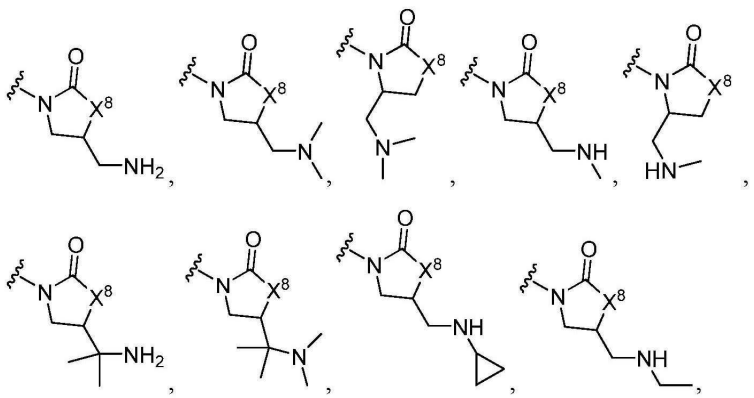
청구항 79

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{32} 및 R^{33}은 결합하여 선택적으로 치환된 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘을 형성하는 화합물.

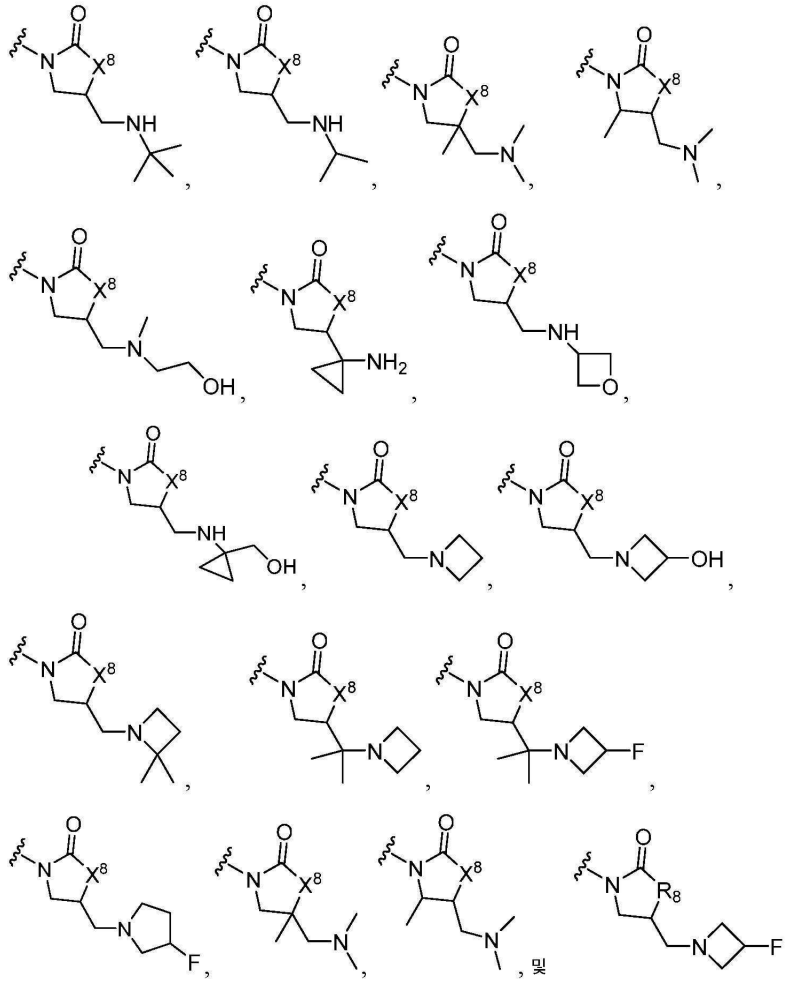
청구항 80

제79항에 있어서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은, 치환될 경우, 할로, 알킬, 또는 하이드록실로 치환되는 화합물.

청구항 81



제70항에 있어서, Z는



인 화합물.

청구항 82

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, R^{25} 중 하나는 H이고 R^{27}은 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

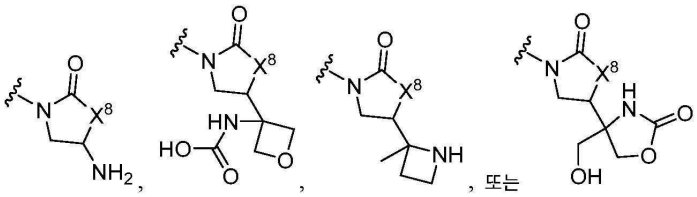
청구항 83

제82항에 있어서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 선택적으로 치환된 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 옥사졸리디노닐인 화합물.

청구항 84

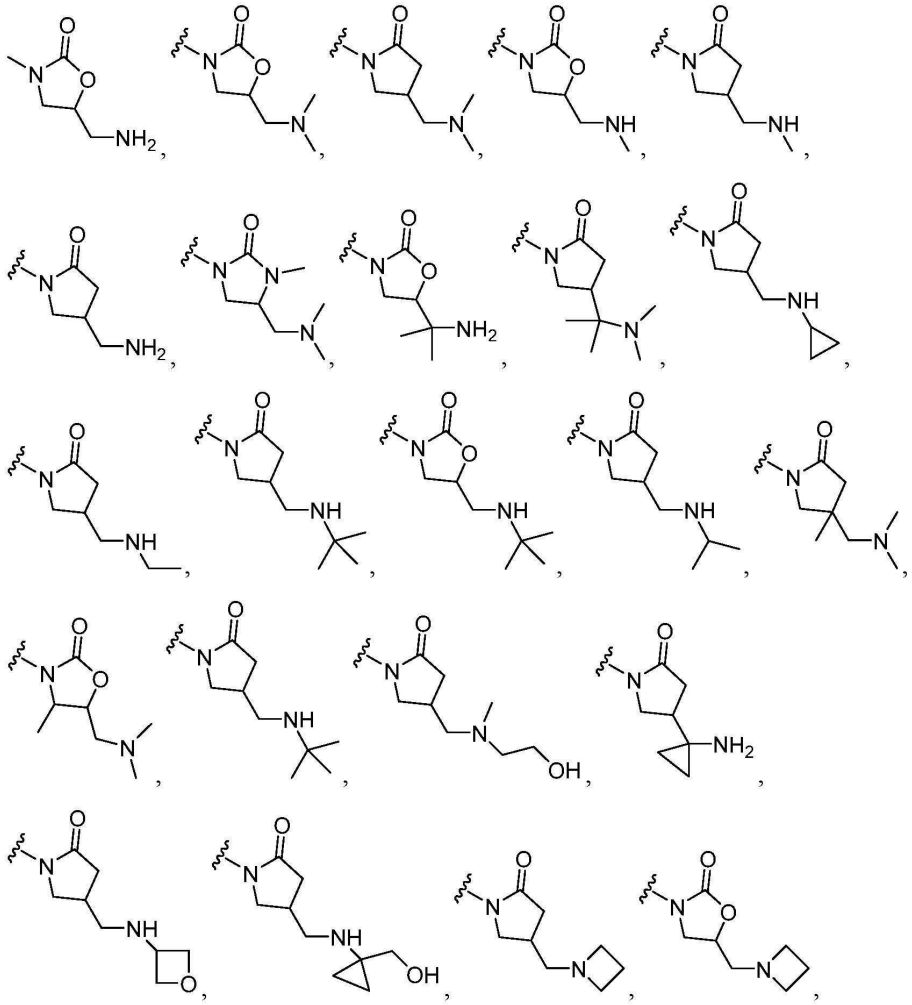
제83항에 있어서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 옥사졸리디노닐은 치환될 경우, 알킬, 하이드록시알킬 또는 카르바메이트로 치환되는 화합물.

청구항 85

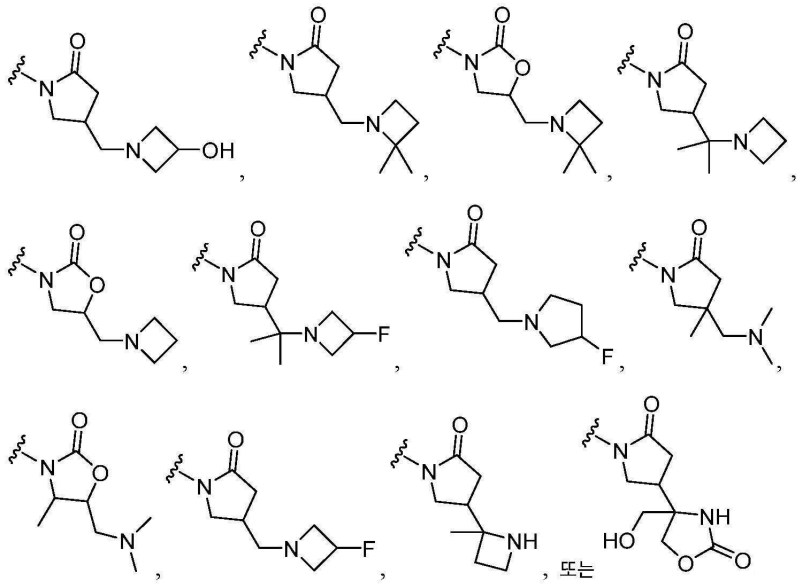


제82항에 있어서, Z는 , , , 또는 인 화합물.

청구항 86



제66항에 있어서, Z는



인 화합물.

청구항 87

제66항에 있어서, X^8은 $CR^{28}R^{29}$이며; R^{28} 및 R^{29}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬이고; R^{30}은 알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 88

제87항에 있어서, R^{24}, R^{25}, R^{26} 및 R^{27}은 각각 H인 화합물.

청구항 89

제86항 또는 제87항에 있어서, R^{28} 및 R^{29} 중 하나는 H 또는 CH_3이고 R^{28} 및 R^{29} 중 나머지는 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 90

제89항에 있어서, 알킬아미노알킬은 치환될 경우, 하이드록실로 치환되는 화합물.

청구항 91

제86항 또는 제87항에 있어서, X^8이 NR^{30}이고; R^{30}은 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴인 화합물.

청구항 92

제90항에 있어서, 선택적으로 치환된 시클로알킬은 시클로프로필 또는 시클로부틸인 화합물.

청구항 93

제91항에 있어서, 시클로프로필 또는 시클로부틸은 치환될 경우, 알킬아미노로 치환되는 화합물.

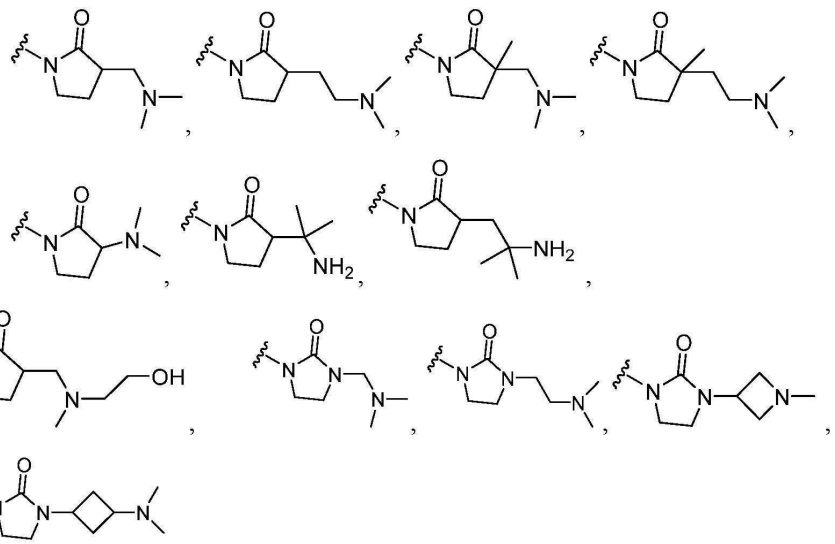
청구항 94

제91항에 있어서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

청구항 95

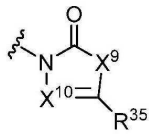
제94항에 있어서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 치환될 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 96



제87항에 있어서, Z는 또는 인 화합물.

청구항 97



제65항에 있어서, Z는 이고;

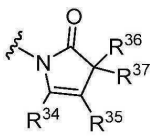
X^9는 $CR^{36}R^{37}$ 또는 NR^{38}이며;

X^{10}은 N 또는 CR^{34}이고;R^{34} 및 R^{35}는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;

R^{36} 및 R^{37}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;

R^{38}은 알킬, 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 98



제97항에 있어서, Z는 인 화합물.

청구항 99

제98항에 있어서, R^{36} 및 R^{37} 중 하나는 H 또는 알킬이고 R^{36} 및 R^{37} 중 나머지는 알킬아미노알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴인 화합물.

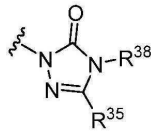
청구항 100

제99항에 있어서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐인 화합물.

청구항 101

제99항에 있어서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은, 치환될 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

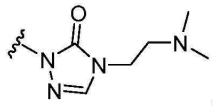
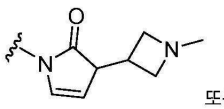
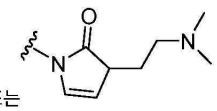
청구항 102

제97항에 있어서, Z는  인 화합물.

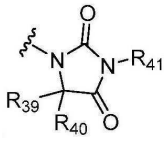
청구항 103

제102항에 있어서, R^{38}은 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 104

제97항에 있어서, Z는  ,  또는  인 화합물.

청구항 105

제65항에 있어서, Z는  이며;

R^{39} 및 R^{40}은 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이며;

R^{41}은 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 106

제105항에 있어서, R^{41}은 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

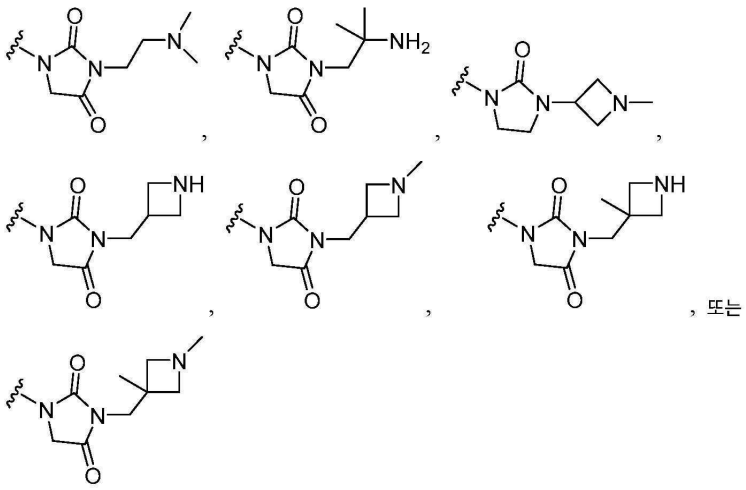
청구항 107

제105항에 있어서, R^{41}은 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬인 화합물.

청구항 108

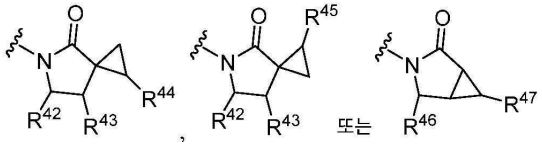
제107항에 있어서, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬 치환된 알킬은, 치환될 경우, 알킬로 치환되는 화합물.

청구항 109



제105항에 있어서, Z는 인 화합물.

청구항 110



제65항에 있어서, Z는 이고;

R^{42}, R^{43}, 및 R^{46}은 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^{44}, R^{45}, 및 R^{47}은 각각 독립적으로 H, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

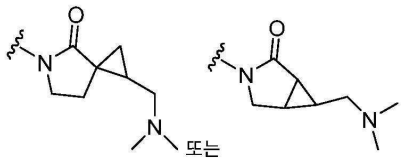
청구항 111

제110항에 있어서, R^{42}, R^{43}, 및 R^{46}은 각각 H인 화합물.

청구항 112

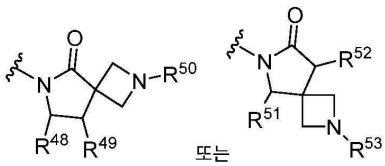
제110항 또는 제111항에 있어서, R^{44}, R^{45}, 및 R^{47}은 각각 알킬아미노알킬인 화합물.

청구항 113



제110항에 있어서, Z는 인 화합물.

청구항 114



제65항에 있어서, Z는 이고; R^{48}, R^{49}, R^{51}, 및 R^{52}는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{50} 및 R^{53}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

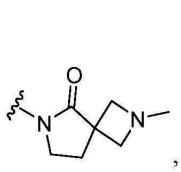
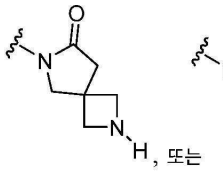
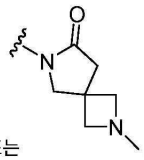
청구항 115

제114항에 있어서, R^{48}, R^{49}, R^{51}, 및 R^{52}는 각각 H인 화합물.

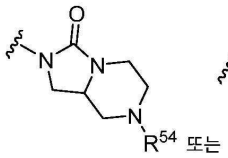
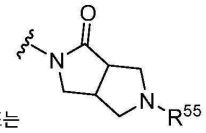
청구항 116

제114항 또는 제115항에 있어서, R^{50} 및 R^{53}은 각각 알킬인 화합물.

청구항 117

제113항에 있어서, Z는  ,  , 또는  인 화합물.

청구항 118

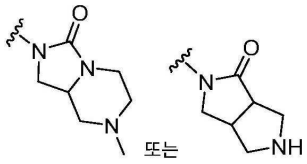
제65항에 있어서, Z는  또는  이고;

R^{54} 및 R^{55}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬인 화합물.

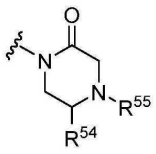
청구항 119

제118항에 있어서, R^{54} 및 R^{55}는 각각 알킬인 화합물.

청구항 120

제118항에 있어서, Z는  또는 인 화합물.

청구항 121

제65항에 있어서, Z는  이며;

R^{54}는 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^{55}는 H, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 시클로알킬인 화합물.

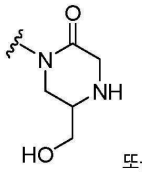
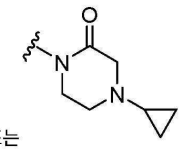
청구항 122

제121항에 있어서, R^{54}는 H 또는 하이드록시알킬인 화합물.

청구항 123

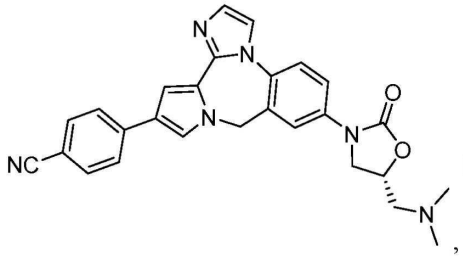
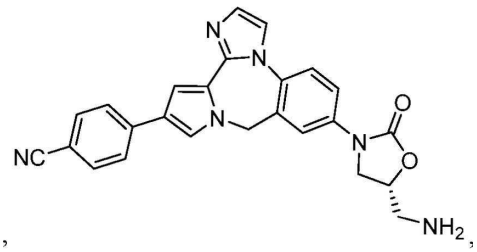
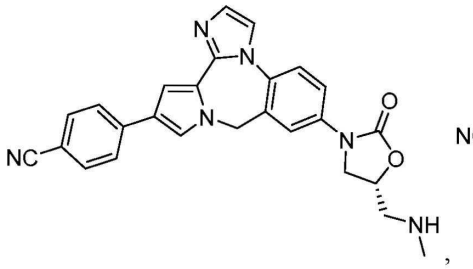
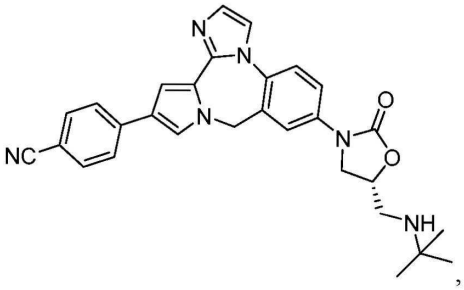
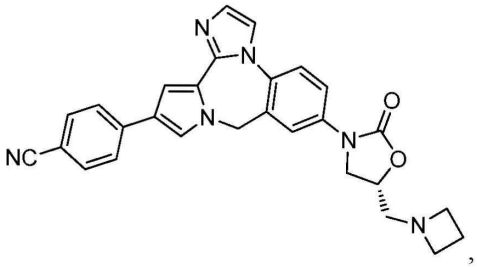
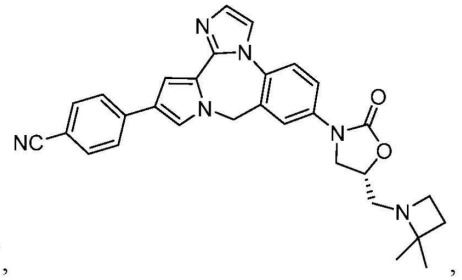
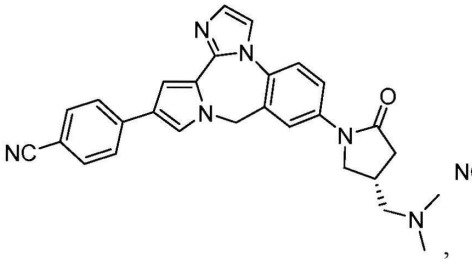
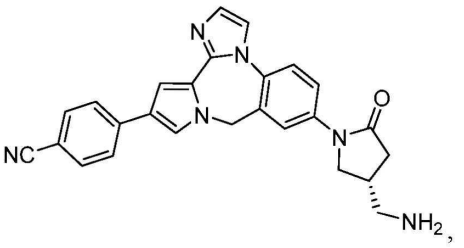
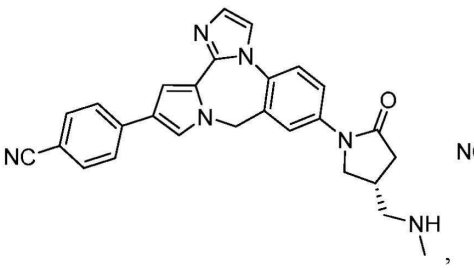
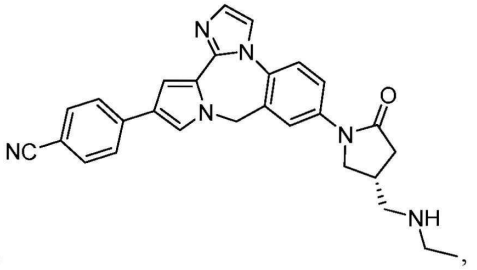
제121항 또는 제122항에 있어서, R^{55}는 H 또는 시클로알킬인 화합물.

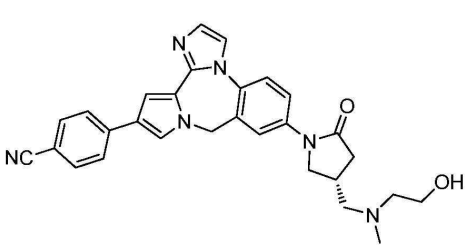
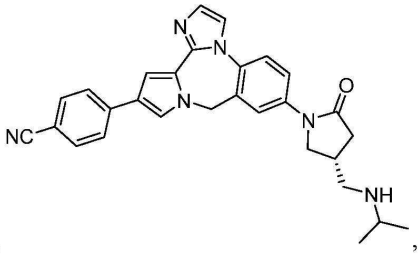
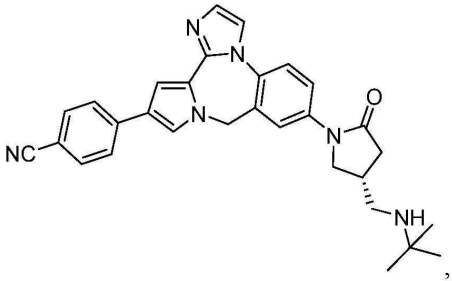
청구항 124

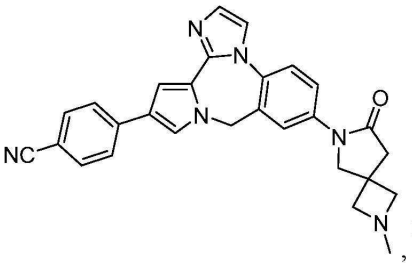
제121항에 있어서, Z는  또는  인 화합물.

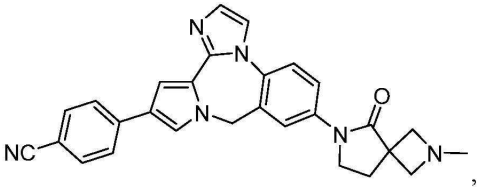
청구항 125

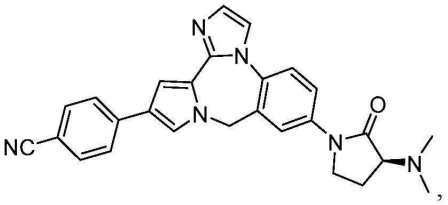
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화합물:

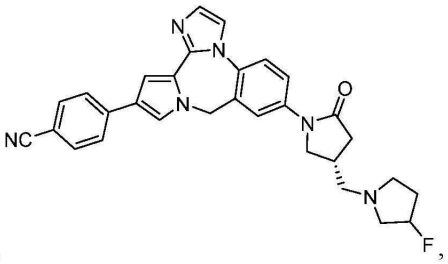











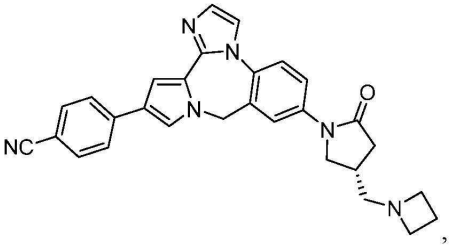

,

,

,

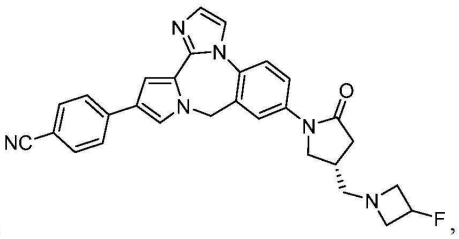


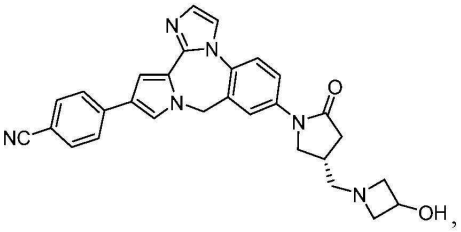


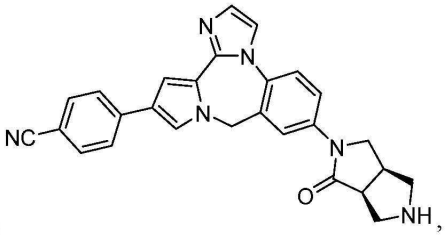


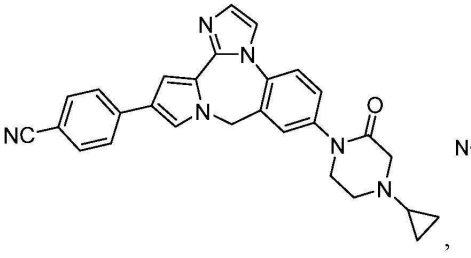


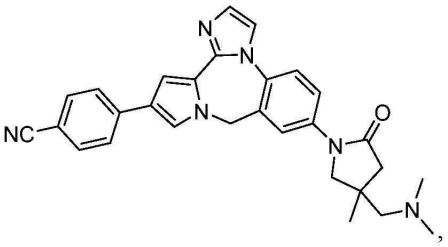


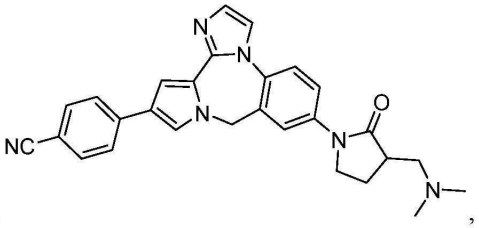


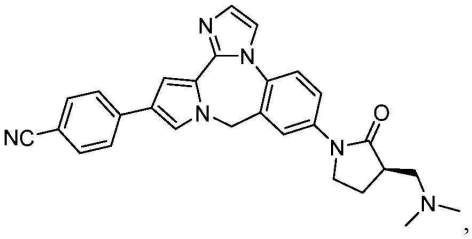


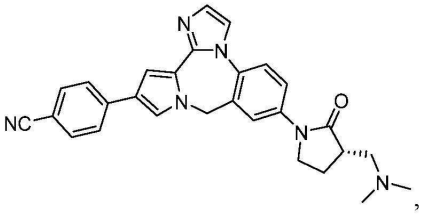


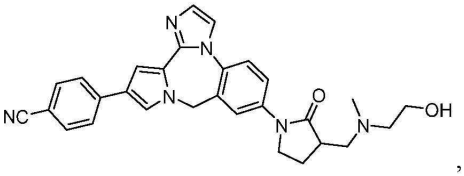


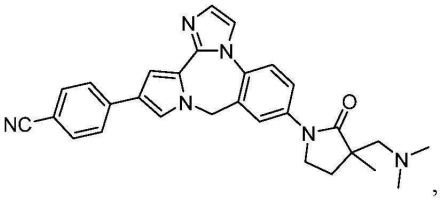


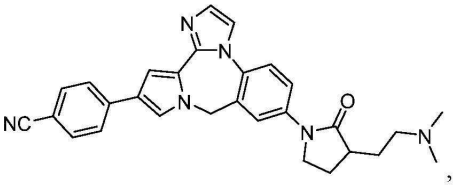


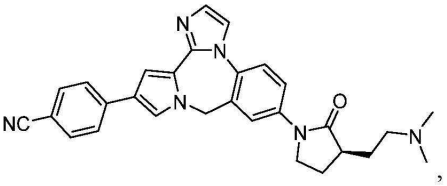


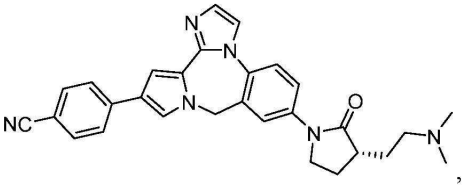


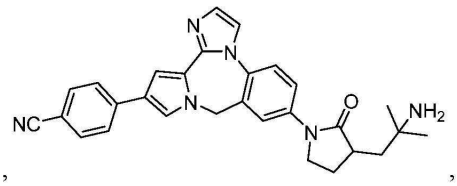


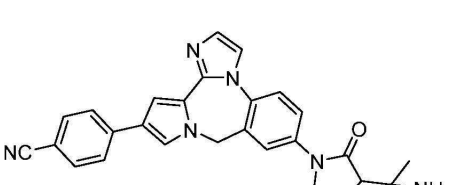


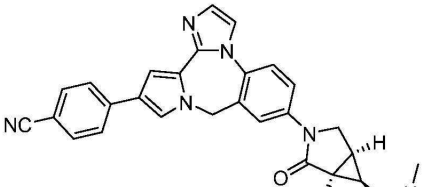






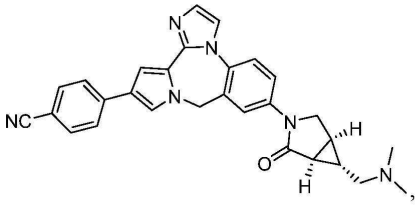


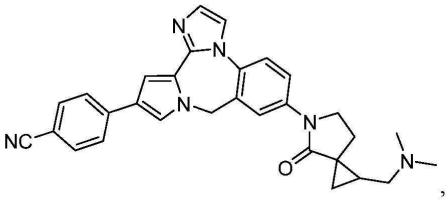


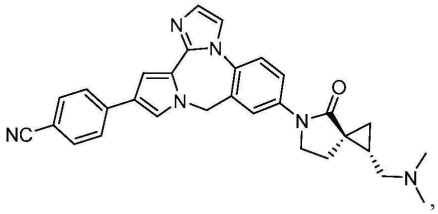


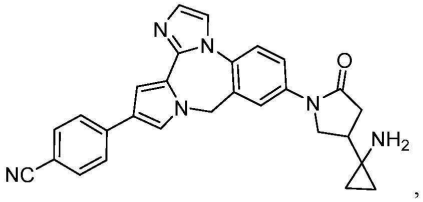


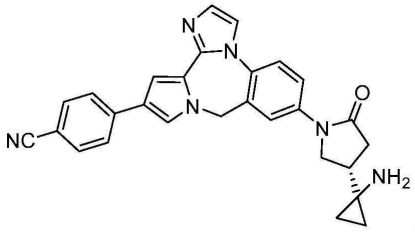


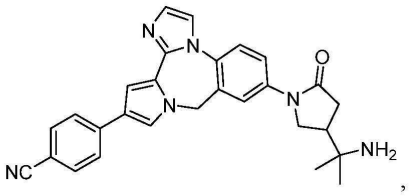


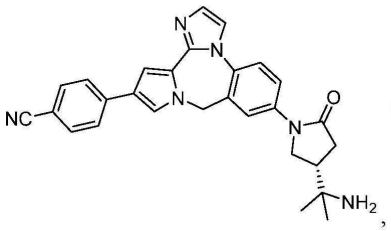


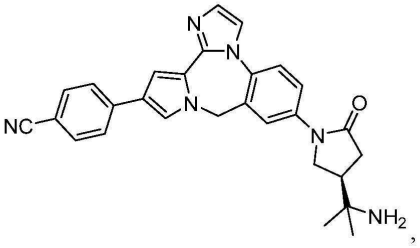


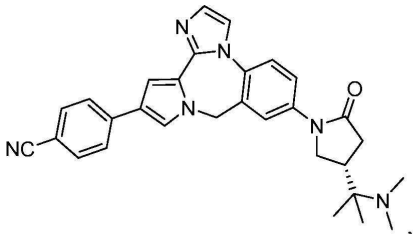


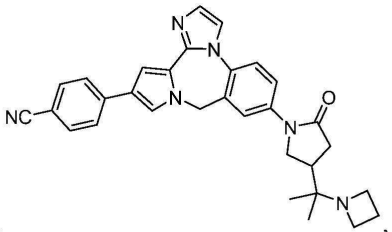


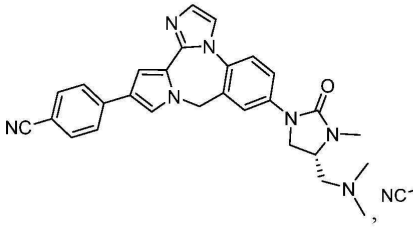


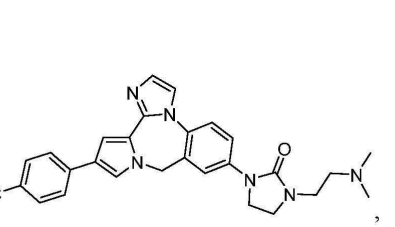


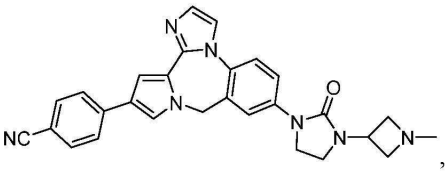
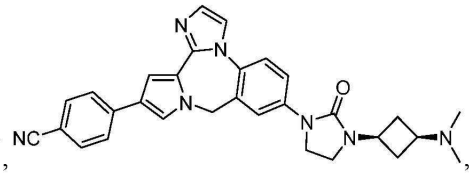
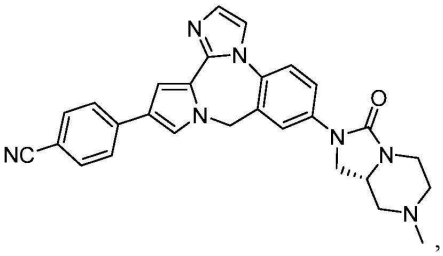
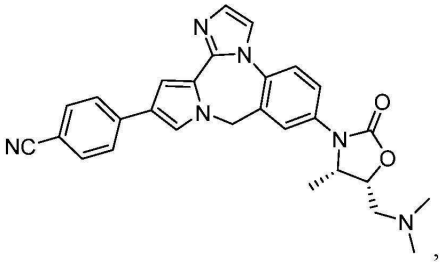
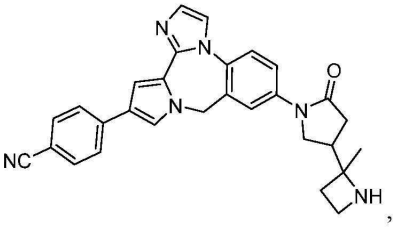
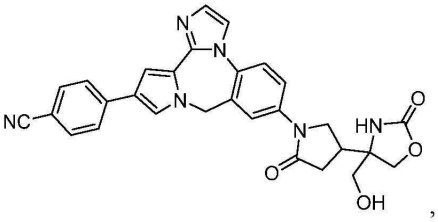
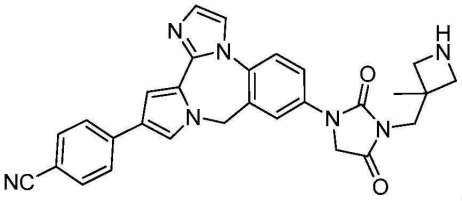
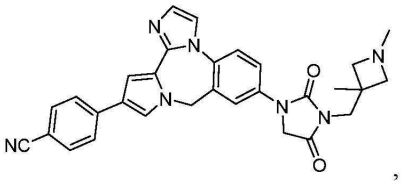
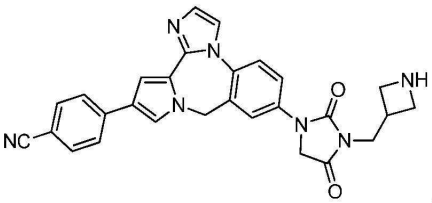
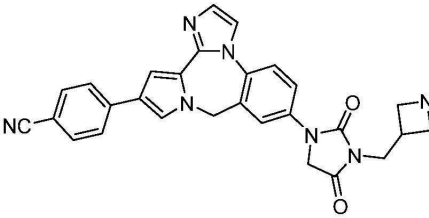
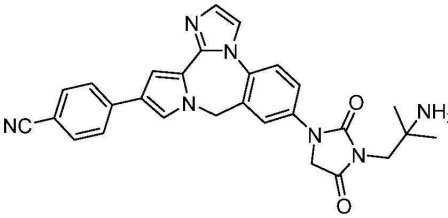
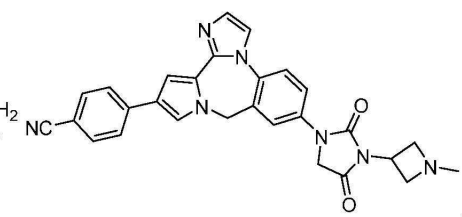











,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

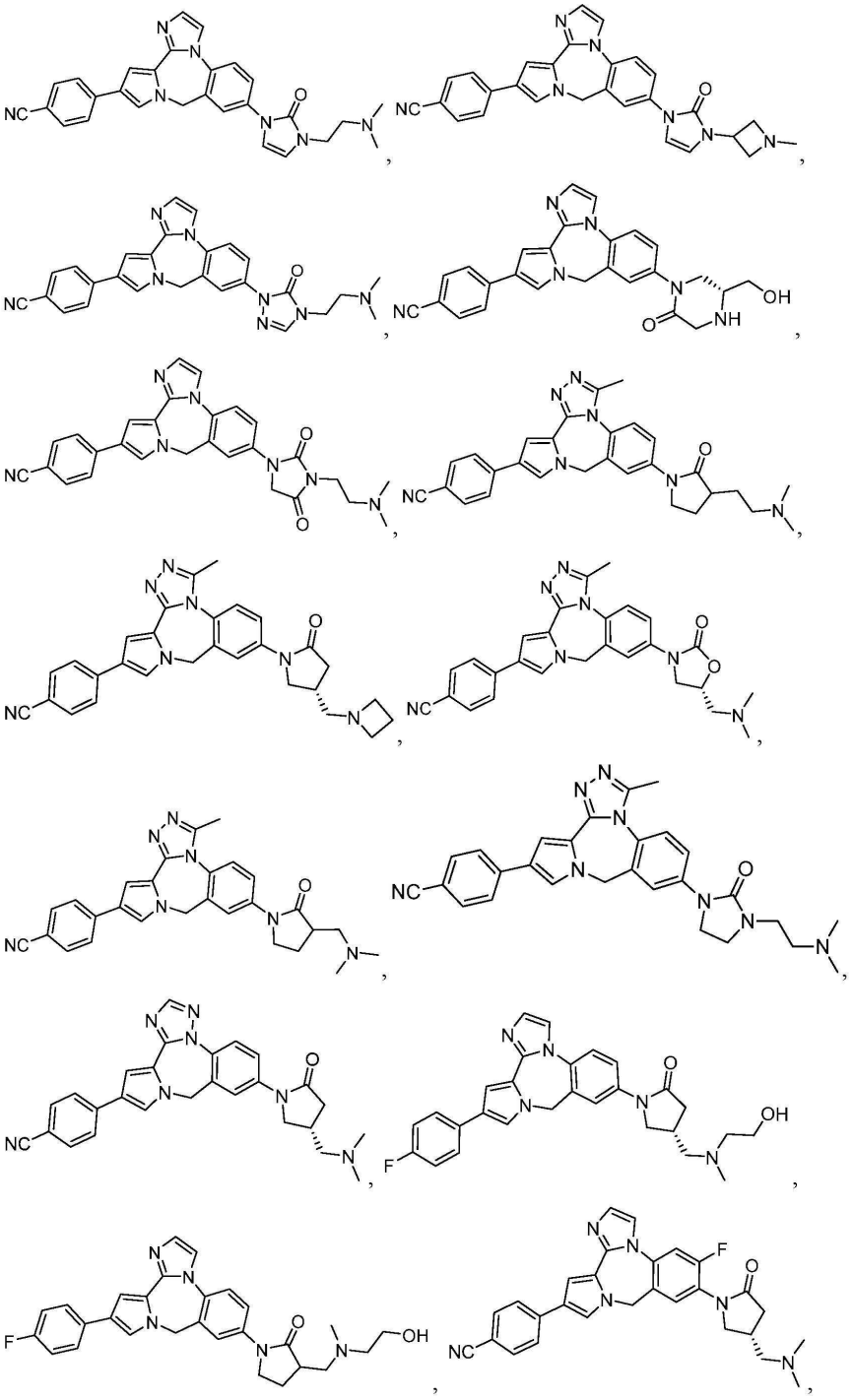
,

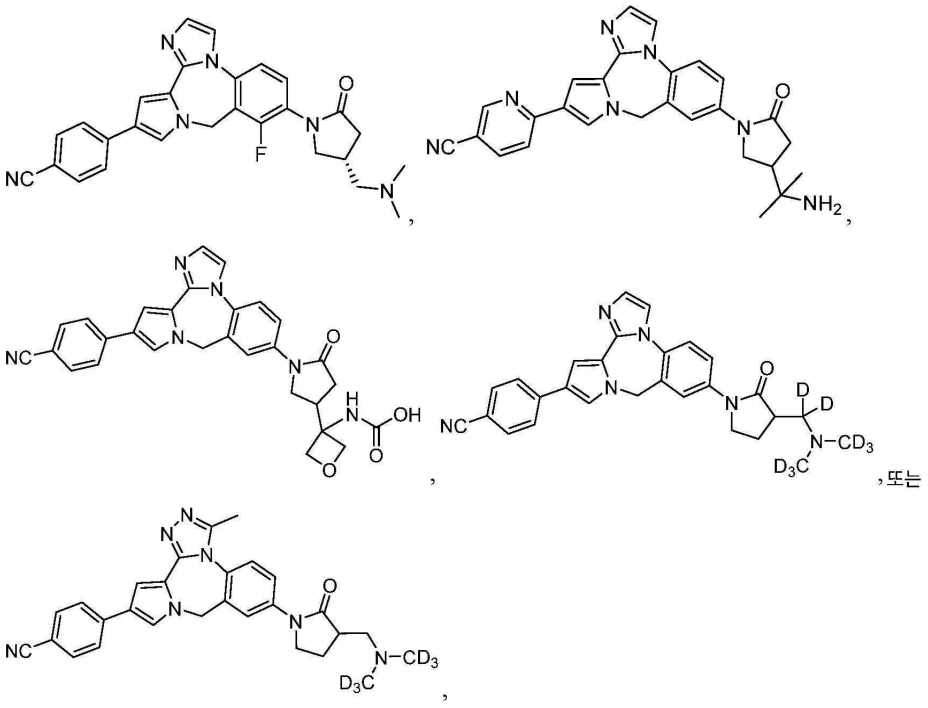
,

,

,

,




NC
F
O
N
N
N

제132항에 있어서, 알킬화제는 시스플라틴인 방법.

청구항 135

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항의 화합물과 암 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 암세포의 증식을 억제하는 방법.

청구항 136

제1항 내지 제125항 중 어느 한 항의 화합물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 MK2 활성을 억제하는 방법.

청구항 137

대상체에서 대사 질환을 치료하거나 예방하기 위하여 제1항 내지 제125항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제126항의 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 138

제137항에 있어서, 대사 질환은 당뇨병, 인슐린 저항성, 비만, 또는 대사 증후군인 방법.

청구항 139

제138항에 있어서, 당뇨병은 유형 I, 유형 II 또는 임신성 당뇨병인 방법.

청구항 140

제137항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 또는 예방은 대상체에서 글리코겐 분해 또는 포도당 생성에 영향을 미치는 방법.

청구항 141

제137항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 또는 예방은 대상체에서 간 포도당 생성, 고혈당증, 지방간, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성 관련 염증, 인슐린 저항성 관련 이상지질혈증, 또는 이들의 임의의 조합을 감소시키는 방법.

청구항 142

제137항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 항당뇨병제를 연합 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 하나 이상의 추가 항당뇨병제는 메트포르민을 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 1월 11일에 출원된 PCT 국제 출원 PCT/CN21/71062호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그 전체는 참고로 본원에 통합된다.

배 경 기 술

[0003] p38 미토겐 활성화된 단백질 키나아제(p38 MAPK)는 염증 반응, 세포 분열 및 분화, 어팝토시스 및 세포 운동성을 야기하는 다양한 세포외 신호를 전달한다. p38 MAPK는 처음에는 항염증 치료제를 위한 이상적인 타겟으로 생각되었다. 하지만, 임상 단계에서 십여개가 넘는 화학적으로 상이한 화합물들의 실패는 p38 MAPK가 좋지 않은

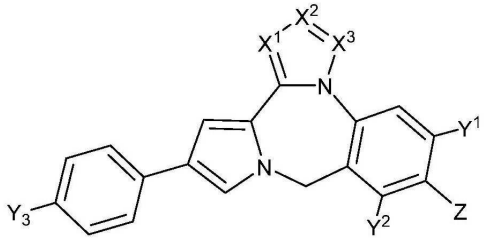
치료제 타겟일 수도 있음을 제안한다. 이들 화합물 중 다수는 다양한 정도로 간독성이며 수주 내에 발생한 항염증 효과에 내성인 것으로 밝혀졌다. 사후적으로, 원치않는 부작용으로 인한 임상 시험에서의 실패는 아마도 p38 MAPK가 60개가 넘는 기질에 대해 활성을 조절하기 때문에 예상되지 못한 것이다.

[0004] p38 MAPK의 다운스트림 기질 중 하나는 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 활성화된 단백질 키나아제-2(MAPKAPK 또는 MK2)이다. 다른 역할들 중에서도, MK2는 종양 괴사 인자 α 및 다른 사이토카인의 생합성을 조절한다. 또한, MK2는 DNA 손상 후에 활성화되어 세포 주기 정지를 야기하여, 세포가 그들의 DNA를 복구하고 계속 증식하는 능력을 갖도록 한다. MK2는 또한 암 진행의 주요 바이오마커인 열 충격 27(Hsp27)을 인산화한다. 따라서, MK2는 잠재적인 항염증 타겟 및 더 업스트림의 타겟(즉, p38 MAPK)에 영향을 주는 원치않는 부작용없이 화학요법의 효능을 개선하기 위한 항암 타겟으로 작용할 수 있다.

[0005] 따라서, MK2를 억제하며 유용한 치료제일 수 있는 새로운 화합물을 발견하고 개발하는 것이 계속 필요하다.

발명의 내용

[0006] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물 및 그의 약학적 허용염에 관한 것이다:

[0007] 
(I)

[0008] 상기 식에서 X^1-X^3, Y^1-Y^3, 및 Z는 본 명세서에서 정의된 대로이다.

[0009] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물과 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, MK2-관련 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 추가로 본 발명의 화합물을 암 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 암 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0012] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 세포와 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 MK2 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

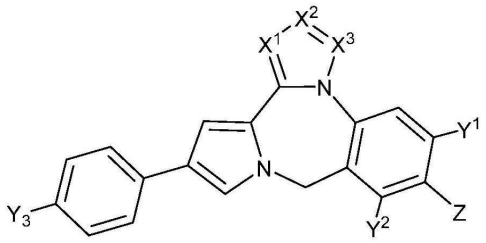
[0013] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 일부 양태에서, 본 발명은 치환된 융합 퀴드라사이클릭 화합물(fused quadracyclic compound) 및 그의 약학 조성물을 제공한다. 구체적으로, 그러한 치환된 융합 퀴드라사이클릭 화합물은 MK2 억제제로서 유용하며, 따라서 항암제, 항염증제 또는 항당뇨병제로서 사용될 수 있다.

[0015] I. 화합물

[0016] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물에 관한 것이다:

[0017]  (I)

[0018] 상기 식에서,

[0019] X^1, X^2, 및 X^3은 각각 독립적으로 CH, C-(알킬), 또는 N이고;

[0020] Y^1 및 Y^2는 각각 독립적으로 H 또는 할로겐이며;

[0021] Y^3은 CN 또는 할로겐이고;

[0022] Z는 $-C(O)NZ^1Z^2$, $-NHC(O)NZ^3Z^4$, $-NHC(O)C(HZ^5Z^6)$, 또는 $-NZ^7Z^8$이며;

[0023] Z^1은 H 또는 알킬이고;

[0024] Z^2는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 또는 헤테로시클로알킬이며; 또는

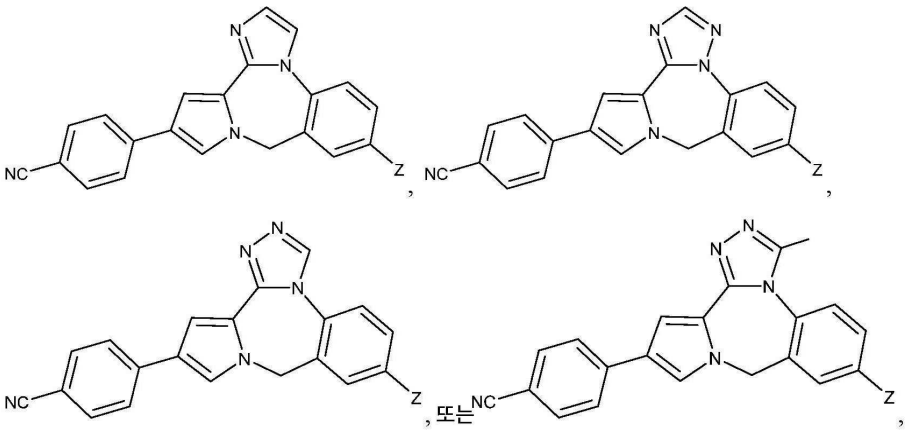
[0025] Z^1 및 Z^2는 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로바이시클릭 고리를 형성하며;

[0026] Z^3 및 Z^4는 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0027] Z^5 및 Z^6은 그들이 결합된 C와 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성하며; 그리고

[0028] Z^7 및 Z^8은 그들이 결합된 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 시클릭 아미드, 시클릭 우레아, 또는 시클릭 카르바메이트를 형성한다.

[0029] 특정 실시형태에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물:

[0030] 

[0031] 및 그의 약학적 허용 염에 관한 것이며, 상기 식에서 Z는 본 명세서에서 정의된 대로이다

[0032] 특정 실시형태에서, X^1, X^2 및 X^3 중 하나는 N이며, 예를 들어, X^1이 N이고, X^2 및 X^3은 각각 CH이다. 다른 실시형태에서, X^1, X^2 및 X^3 중 둘은 N이며, 예를 들어, X^1 및 X^3이 각각 N이고, X^2는 CH이며, 또는 X^1 및 X^2는 각각 N이

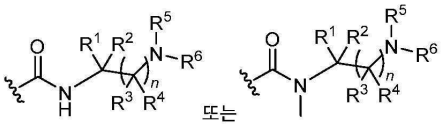
고, X^3은 CH이며, 또는 X^1 및 X^2는 각각 N이고, X^3은 CCH_3이다. 다른 실시형태에서, X^1, X^2 및 X^3 각각은 N이다.

[0033] 특정 실시형태에서, Z는 $-C(O)NZ^1Z^2$이다.

[0034] 특정 실시형태에서, Z^1은 H 또는 CH_3이다.

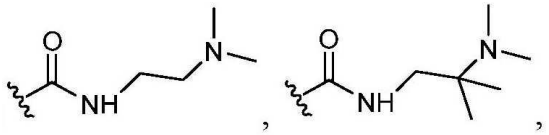
[0035] 특정 실시형태에서, Z^2는 치환된 알킬 또는 치환된 아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, Z^2는 치환된 선형 C_1-C_6 알킬이다. 다른 실시형태에서, Z^2는 치환된 분지형 C_2-C_6 알킬이다.

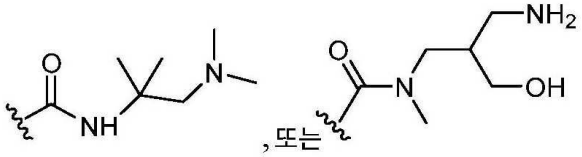
[0036] 특정 실시형태에서, Z^2는 알킬아미노, 예를 들어, 메틸아미노 또는 디메틸아미노로 치환된다. 다른 실시형태에서, Z^2는 하이드록시알킬로 치환된다.

[0037] 특정 실시형태에서, Z는  이며;

[0038] n은 0, 1 또는 2이고; R^1,R^2,R^3, 및 R^4는 각 경우에 독립적으로, H, 알킬, 또는 하이드록시알킬이며; R^5 및 R^6는 각 경우에 독립적으로 H 또는 알킬이다.

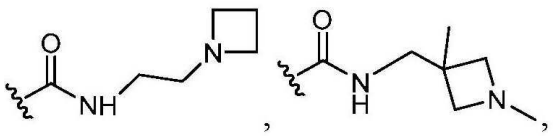
[0039] 특정 실시형태에서, R^1,R^2,R^3, 및 R^4는 각 경우에 독립적으로, H 또는 CH_3이고; R^5 및 R^6의 각 경우는 CH_3이다. 다른 실시형태에서, R^1,R^2, R^3, 및 R^4의 각 경우는 H이며; R^5 및 R^6의 각 경우는 CH_3이다.

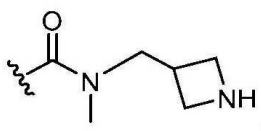
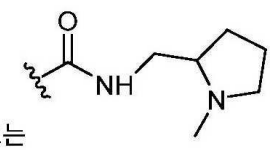
[0040] 특정 실시형태에서, Z는  ,

[0041]  ,또는 이다.

[0042] 특정 실시형태에서, Z^2는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이다.

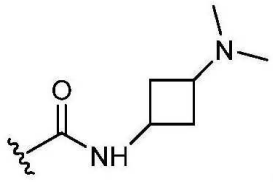
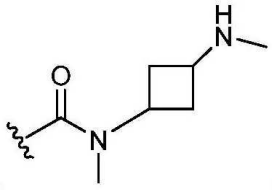
[0043] 특정 실시형태에서, 헤테로시클로알킬은 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐을 포함한다. 다른 실시형태에서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 치환된 경우, 알킬로 치환된다.

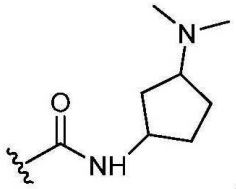
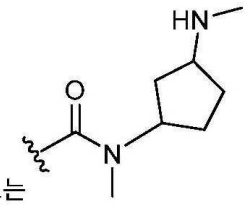
[0044] 특정 실시형태에서, Z는  ,

[0045]  , 또는  이다.

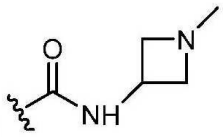
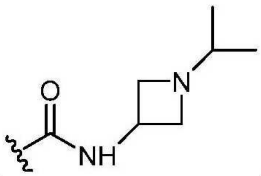
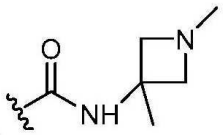
[0046] 특정 실시형태에서, Z_2는 선택적으로 치환된 시클로알킬, 예를 들어, 선택적으로 치환된 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이다. 다른 실시형태에서, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실은, 치환될 경

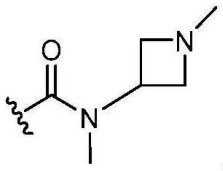
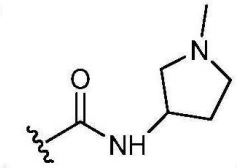
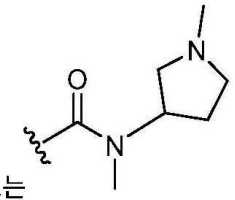
우, 알킬아미노, 예를 들어, 메틸아미노 또는 디메틸아미노로 치환된다.

[0047] 특정 실시형태에서, Z는  ,  ,

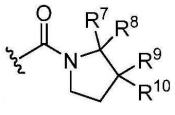
[0048]  , 또는  이다.

[0049] 특정 실시형태에서, Z^2는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들어, 선택적으로 치환된 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 다른 실시형태에서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 치환될 경우, 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 이소프로필로 치환된다.

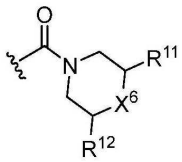
[0050] 특정 실시형태에서, Z는  ,  , 

[0051]  ,  ,  이다.

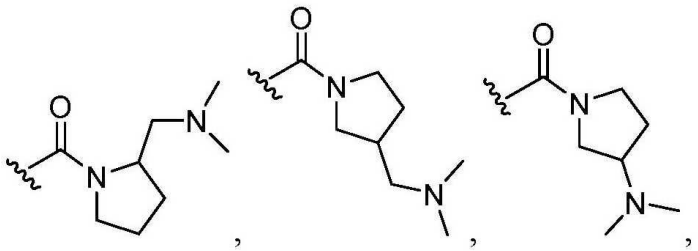
[0052] 특정 실시형태에서, Z는 $-C(O)NZ^1Z^2$이고; Z^1 및 Z^2는, 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

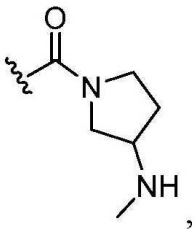
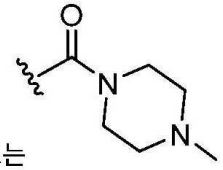
[0053] 특정 실시형태에서, Z는  이고; R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이며; 그리고 R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이다.

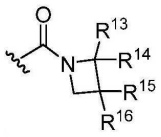
[0054] 다른 실시형태에서, R^7 및 R^8은 각각 독립적으로 H, 알킬, 또는 알킬아미노알킬이고; R^9 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬, 예를 들어, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬이다.

[0055] 특정 실시형태에서, Z는  이며; X^6은 CH_2, NH, 또는 N(알킬)이고; R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이며; 그리고 X^6이 NH

또는 N(알킬)이면, R^{11} 및 R^{12}는 하이드록실, 아미노, 또는 알킬아미노가 아니다. 다른 실시형태에서, R^{11} 및 R^{12}는 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬, 예를 들어, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬이다.

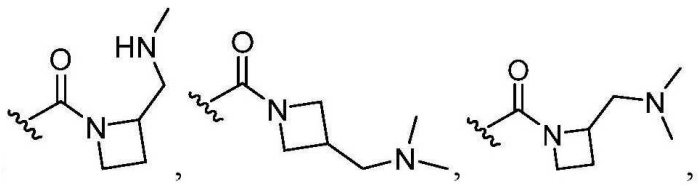
[0056] 특정 실시형태에서, Z는  , , ,

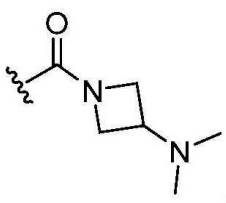
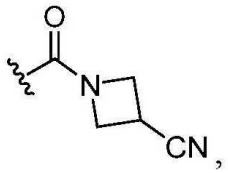
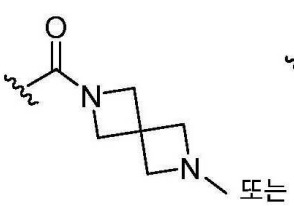
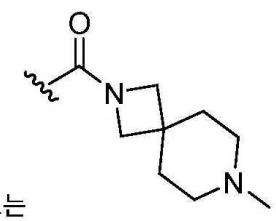
[0057]  ,  , 또는  이다.

[0058] 특정 실시형태에서, Z는  이며; R^{13} 및 R^{14}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이고; R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이거나, 또는 R^{15} 및 R^{16}은 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

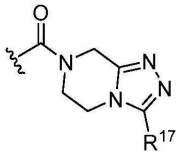
[0059] 다른 실시형태에서, R^{13} 및 R^{14}는 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{15} 및 R^{16}은 각각 독립적으로 H, CN, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬, 예를 들어, 메틸아미노, 디메틸아미노, 메틸아미노알킬, 또는 디메틸아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{13} 및 R^{14}는 각각 H이고; R^{15} 및 R^{16}은 결합하여 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6-원 질소 함유 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

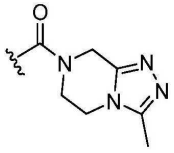
[0060] 특정 실시형태에서, 선택적으로 치환된 4-, 5-, 또는 6- 원 질소 함유 헤테로시클릭 고리는 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘이다. 다른 실시형태에서, 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘은 치환될 경우, 알킬, 예를 들어, 메틸로 치환된다.

[0061] 특정 실시형태에서, Z는  ,

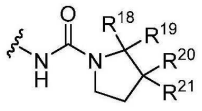
[0062]  ,  ,  , 또는  이다.

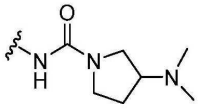
[0063] 특정 실시형태에서, Z는 -C(O)NZ^{1}Z^{2}이고; Z_1 및 Z_2는 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 헤테로바이시클릭 고리를 형성한다.

[0064] 특정 실시형태에서, Z는  이고, 여기서 R^{17}은 H, -CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이다.

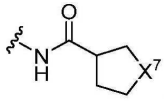
[0065] 특정 실시형태에서, Z는  이다.

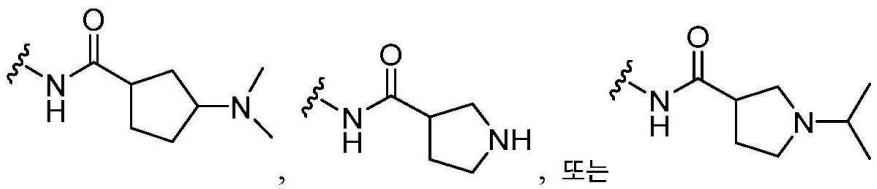
[0066] 특정 실시형태에서, Z는 -NHC(O)NZ^{3}Z^{4}이고; Z^3 및 Z^4는 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0067] 특정 실시형태에서, Z는  이며; R^{18} 및 R^{19}는 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이고; R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 H, CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{20} 및 R^{21}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬아미노이다. 다른 실시형태에서, 알킬아미노는 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다.

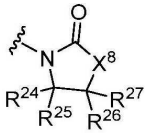
[0068] 특정 실시형태에서, Z는  이다.

[0069] 특정 실시형태에서, Z는 -NHC(O)C(HZ^{5}Z^{6})이고; Z^5 및 Z^6은 그들이 결합되는 C와 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

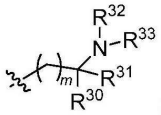
[0070] 특정 실시형태에서, Z는  이고; X^7은 CHR^{22} 또는 NR^{23}이며; R^{22}는 H, -CN, 할로, 하이드록실, 아미노, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이고; R^{23}은 H, 알킬, 알킬아미노, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, Z는 X^7은 CHR^{22}이며; R^{22}는 알킬아미노, 예를 들어, 메틸아미노 또는 디메틸아미노이다. 다른 실시형태에서, X^7은 NR^{23}이고; R^{23}은 H 또는 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 이소프로필이다.

[0071] 특정 실시형태에서, Z는  이다.

[0072] 특정 실시형태에서, Z는 -NZ^{7}Z^{8}이고; Z^7 및 Z^8은 그들이 결합되는 N과 함께 결합하여 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 시클릭 아미드, 시클릭 우레아, 또는 시클릭 카르바메이트를 형성한다.

[0073] 특정 실시형태에서, Z는  이고; X^8은 $CR^{28}R^{29}$, NR^{30} 또는 O이며; R^{24} 및 R^{26}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이고; R^{25}는 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이며; R^{27}은 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬, 아미노, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로시클릴이며; R^{28} 및 R^{29}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬이고; R^{30}은 H, 알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이며; 그리고 X^8이 NR^{30} 또는 O이면, R^{30}은 아미노, 또는 알킬아미노가 아니다.

[0074] 특정 실시형태에서, X^8은 NH 또는 $N\text{-}CH_3$이다. 다른 실시형태에서, X^8은 CH_2이다. 다른 실시형태에서, X^8은 O이다.

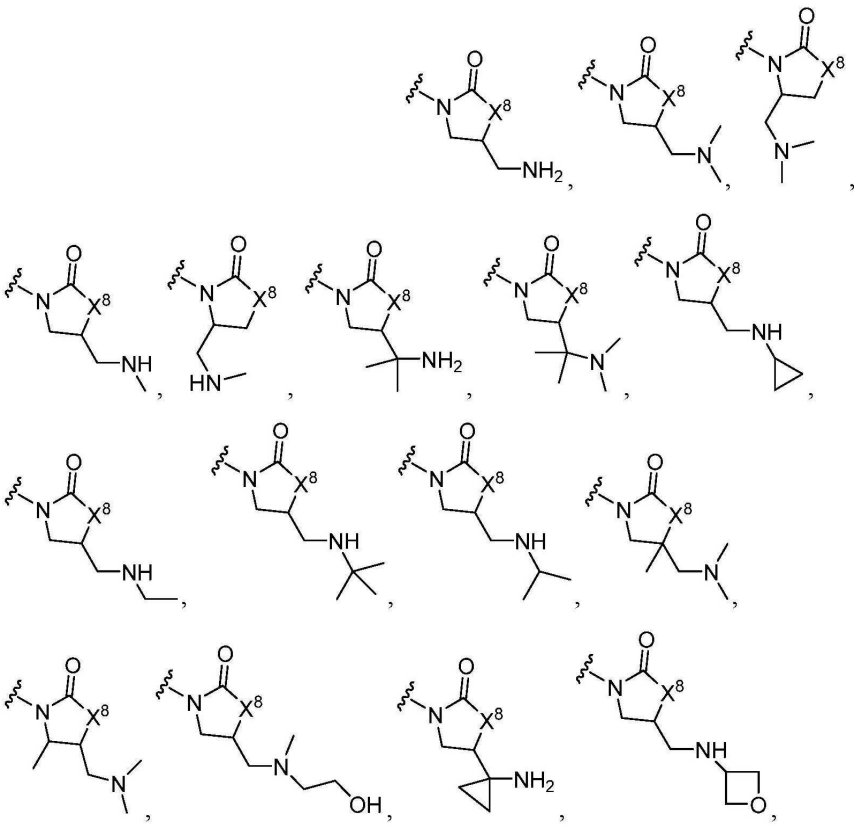
[0075] 특정 실시형태에서, R^{25} 및 R^{27}은 H이고 R^{25} 및 R^{27} 중 나머지는  이며; m은 0, 1 또는 2이며; R^{30} 및 R^{31}은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이며, 또는 R^{30} 및 R^{31}은 그들이 결합되는 C와 함께 카르보시클릭 고리를 형성하며; R^{32} 및 R^{33}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이거나, 또는 그들이 결합되는 N과 함께선택적으로 치환된 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0076] 특정 실시형태에서, R^{30} 및 R^{31}은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R^{30} 및 R^{31}은 각각 알킬, 예를 들어, 메틸이다.

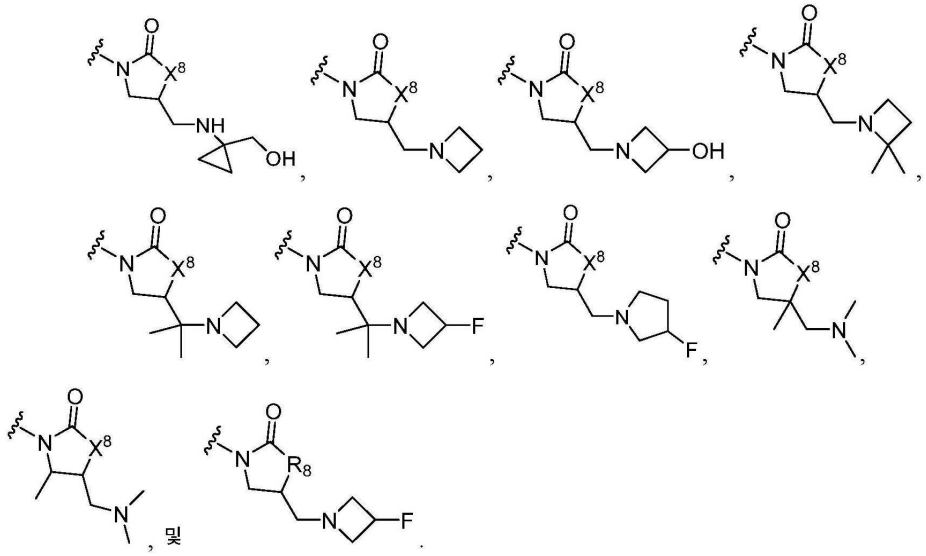
[0077] 특정 실시형태에서, R^{32} 및 R^{33}은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R^{32} 및 R^{33}은 각각 알킬, 예를 들어, 메틸이다.

[0078] 특정 실시형태에서, R^{32}는 H 또는 CH_3이며; R^{33}은 알킬, 하이드록시알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 다른 실시형태에서, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 치환될 경우, 할로, 알킬, 하이드록실, 하이드록시알킬, 또는 카르바메이트로 치환된다.

[0079] 특정 실시형태에서, R^{32} 및 R^{33}은 결합하여 선택적으로 치환된 아제티딘, 피롤리딘, 또는 피페리딘을 형성한다. 다른 실시형태에서, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은, 치환될 경우, 할로, 알킬, 또는 하이드록실로 치환된다.

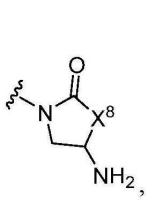
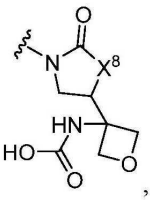
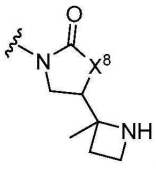


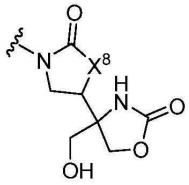
[0080] 특정 실시형태에서, Z는



[0081] 이다.

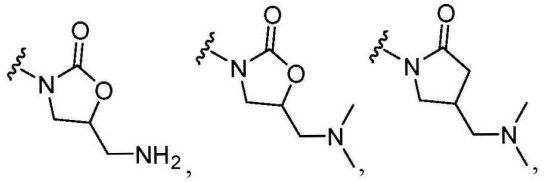
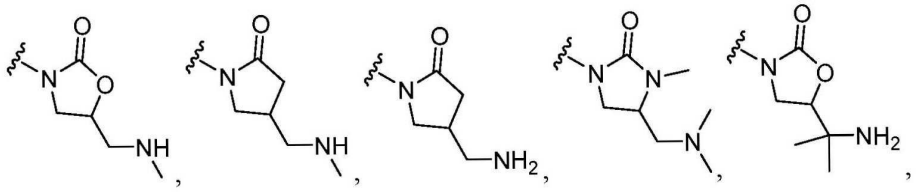
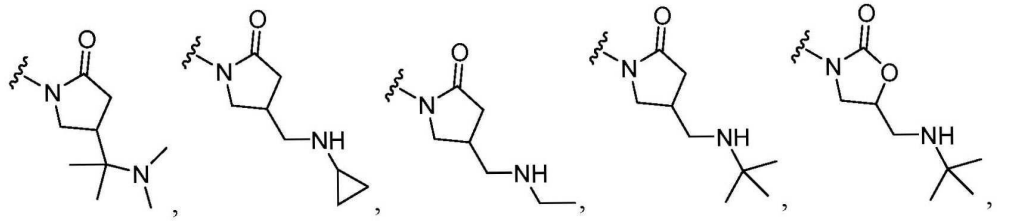
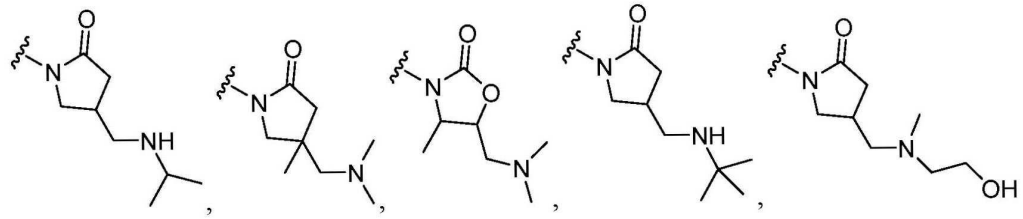
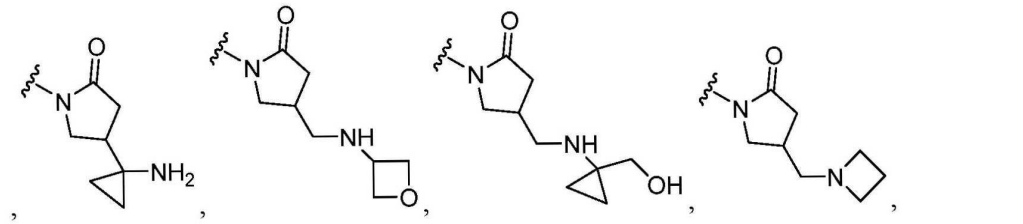
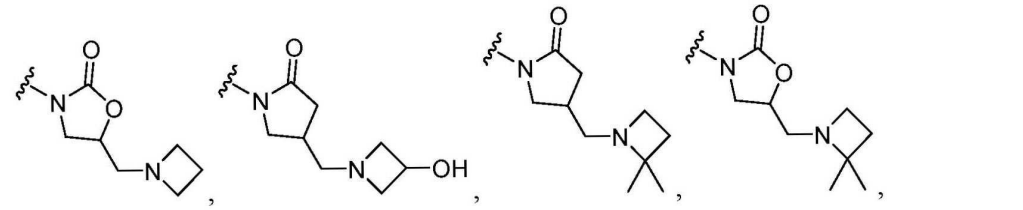
[0082] 특정 실시형태에서, R^{25}는 H이고; R^{27}은 아미노 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 선택적으로 치환된 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 또는 옥사졸리디노닐이다. 다른 실시형태에서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 옥사졸리디노닐은 치환될 경우, 알킬, 하이드록시알킬, 또는 카르바메이트로 치환된다.

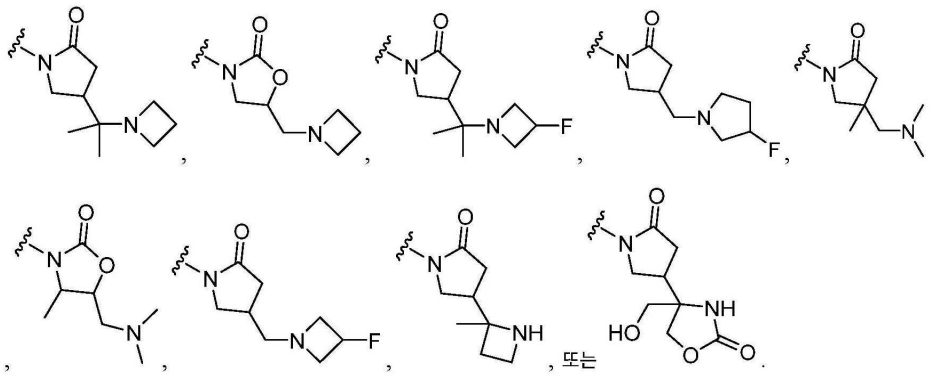



, 또는


.

[0083] 특정 실시형태에서, Z는 이다.

[0084] 특정 실시형태에서, Z는

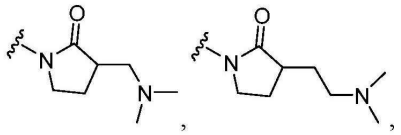
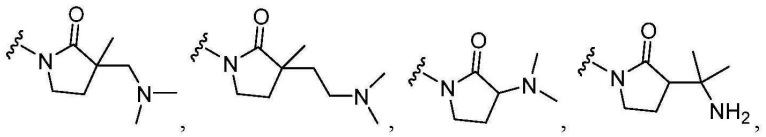







[0085] 
, 또는 이다.

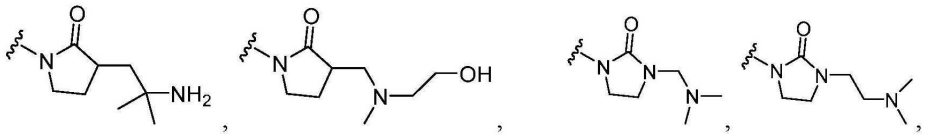
[0086] 특정 실시형태에서, X^8은 $CR^{28}R^{29}$이고; R^{28} 및 R^{29}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬이며; R^{30}은 알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴이다. 다른 실시형태에서, R^{28} 및 R^{29} 중 하나는 H 또는 CH_3이고 R^{28} 및 R^{29} 중 나머지는 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, 알킬아미노알킬은, 치환될 경우, 하이드록실로 치환된다.

[0087] 특정 실시형태에서, R^{24}, R^{25}, R^{26}, 및 R^{27}은 각각 H이다.

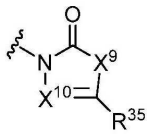
[0088] 특정 실시형태에서, X^8은 NR^{30}이고; R^{30}은 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴, 예를 들어, 선택적으로 치환된 시클로프로필, 시클로부틸, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 다른 실시형태에서, 시클로프로필 또는 시클로부틸은, 치환될 경우, 알킬아미노, 예를 들어, 메틸아미노 또는 디메틸아미노로 치환된다. 다른 실시형태에서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은, 치환될 경우, 알킬, 예를 들어, 메틸로 치환된다.

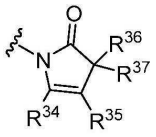
[0089] 특정 실시형태에서, Z는

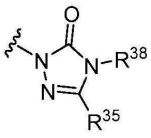


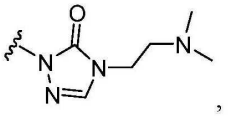
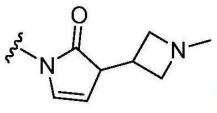
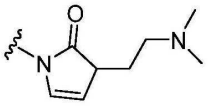
[0090] , 또는 이다.

[0091] 특정 실시형태에서, Z는  이고; X^9는 $CR^{36}R^{37}$ 또는 NR^{38}이며; X^{10}은 N 또는 CR^{34}이고;R^{34} 및 R^{35}는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; R^{36} 및 R^{37}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고; R^{38}은 알킬, 아미노알킬 또는 알킬아미

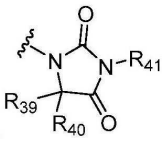
노알킬이다.

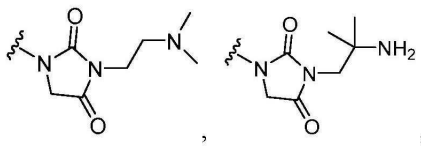
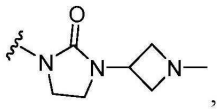
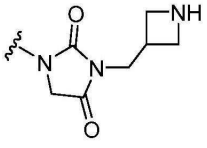
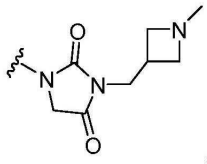
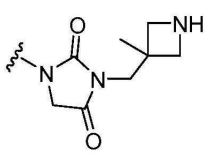
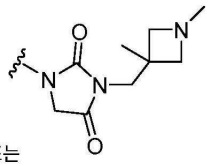
[0092] 다른 실시형태에서, Z는  이다. 다른 실시형태에서, R^{36} 및 R^{37} 중 하나는 H 또는 알킬이고 R^{36} 및 R^{37} 중 나머지는 알킬아미노알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴은 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐이다. 다른 실시형태에서, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은, 치환될 경우, 알킬로 치환된다.

[0093] 다른 실시형태에서, Z는  이다. 다른 실시형태에서, R^{38}은 알킬아미노알킬이다.

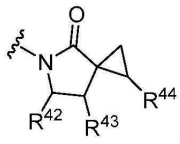
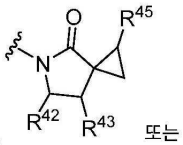
 ,  또는 

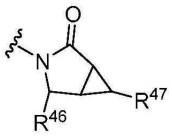
[0094] 특정 실시형태에서, Z는 이다.

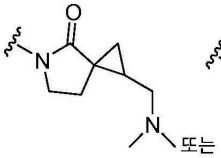
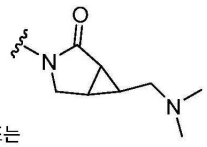
[0095] 특정 실시형태에서, Z는  이며; R^{39} 및 R^{40}은 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이며; R^{41}은 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{41}은 아미노알킬 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{41}은 선택적으로 치환된 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬이다. 다른 실시형태에서, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬 치환된 알킬은, 치환될 경우, 알킬, 예를 들어, 메틸로 치환된다.

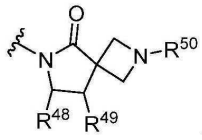
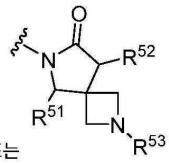
 , ,  ,  ,  ,  ,  , 또는

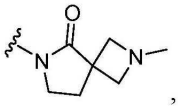
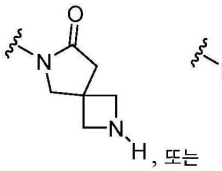
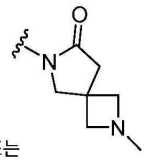
[0096] 특정 실시형태에서, Z는 이다.

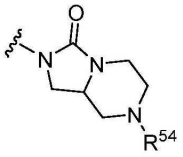
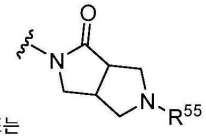


또는

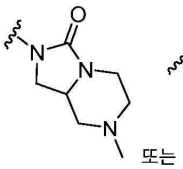
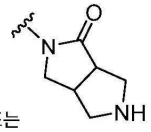
[0097] 특정 실시형태에서, Z는  이며; R^{42}, R^{43}, 및 R^{46} 은 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{44}, R^{45}, 및 R^{47}은 각각 독립적으로 H, 알킬아미노, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{42}, R^{43}, 및 R^{46}은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R^{44}, R^{45}, 및 R^{47}은 각각 알킬아미노알킬이다.

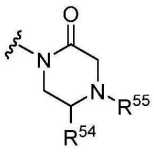
[0098] 특정 실시형태에서, Z는 
또는

이다.

[0099] 특정 실시형태에서, Z는 
또는

이며; R^{48}, R^{49}, R^{51}, 및 R^{52}는 각각 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{50} 및 R^{53}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{48}, R^{49}, R^{51}, 및 R^{52}는 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R^{50} 및 R^{53}은 각각 알킬이다.

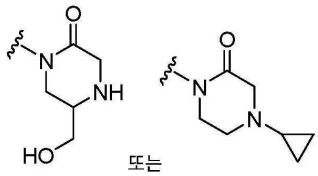
[0100] 특정 실시형태에서, Z는 
,

또는

이다.

[0101] 특정 실시형태에서, Z는 
또는

이며; R^{54} 및 R^{55}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 아미노알킬, 또는 알킬아미노알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{54} 및 R^{55}는 각각 알킬, 예를 들어, 메틸이다.

[0102] 특정 실시형태에서, Z는 
또는

이다.

[0103] 특정 실시형태에서, Z는 
이며; R^{54}는 H, 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 하이드록시알킬이고; R^{55}는 H, 알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 시클로알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{54}는 H 또는 하이드록시

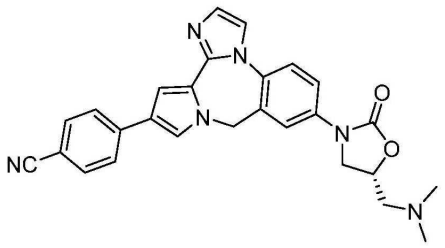
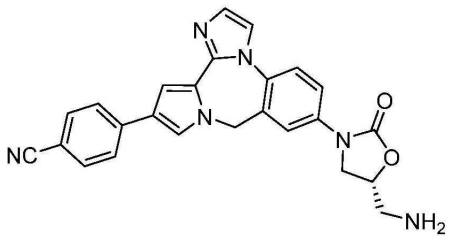
알킬이다. 다른 실시형태에서, R^{55}는 H 또는 시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필이다.

[0104] 특정 실시형태에서, Z는  또는 이다.

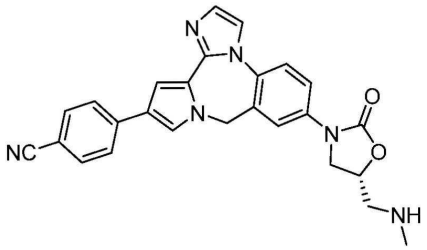
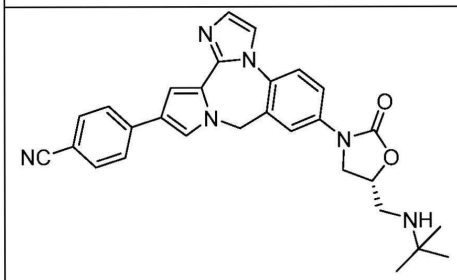
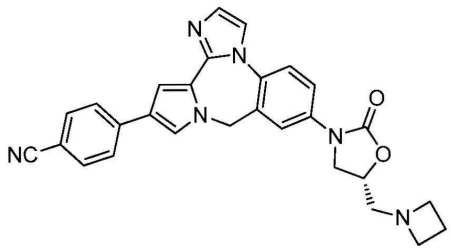
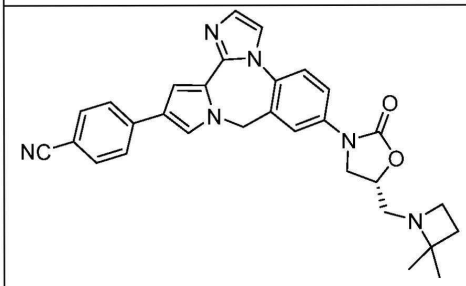
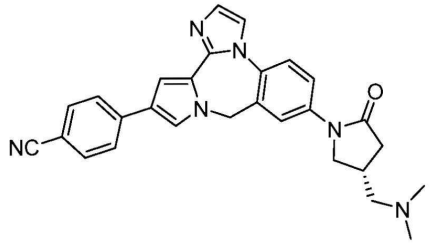
[0105] 화학식 I의 예시적인 화합물이 표 1에 도시된다. 표 1의 화합물은 자유 염기와 공액산 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 표 1의 화합물은 자유 염기 형태로 도시될 수 있으나, 그들의 대응하는 복합체 또는 트리플루오로아세트산 또는 염산과의 염 또는 다른 산과의 염의 화합물이 동일하게 본 발명의 범위 내이다. 화합물은 자유 염기 형태로, 염으로서(예를 들어, 하이드로클로라이드 염) 또는 두 형태 모두로 분리될 수 있다. 하기에 나타난 화학 구조에서, 표준 화학 약어가 때때로 사용된다.

[0106] [표 1] 본 발명의 예시적인 화합물

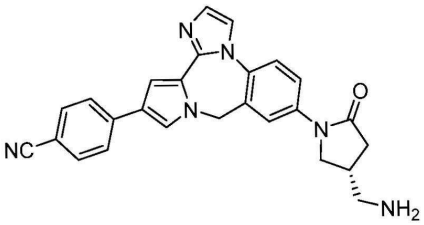
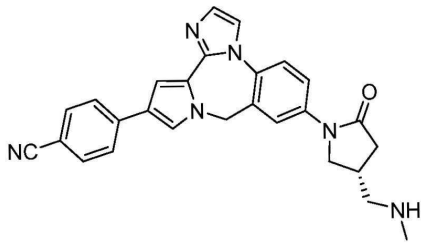
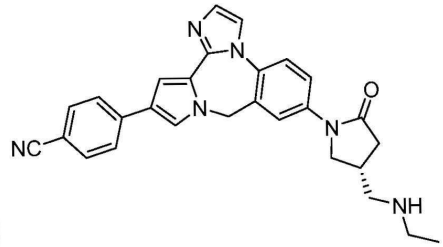
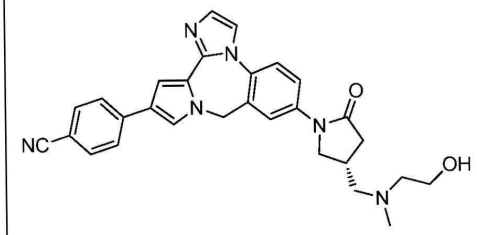
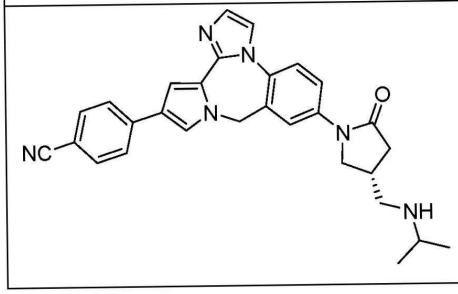
[0107]

구조	화합물 번호
	**1**
	**2**

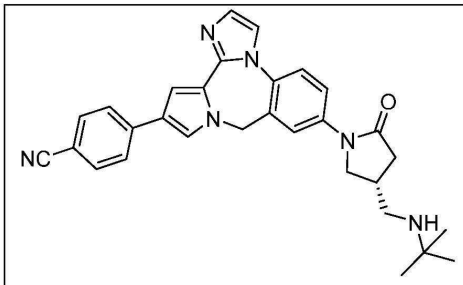
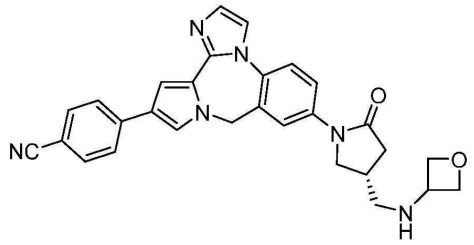
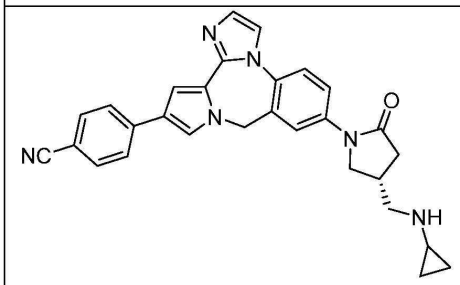
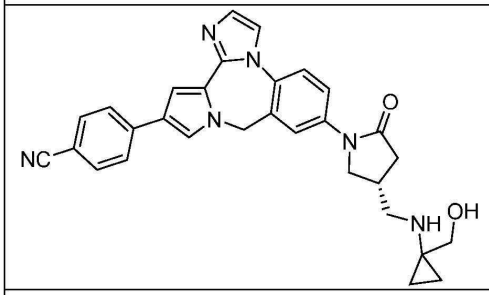
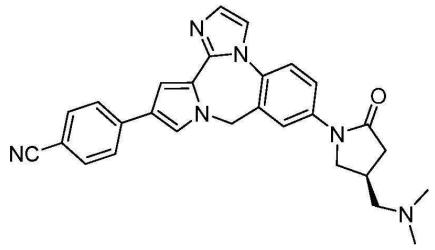
[0108]

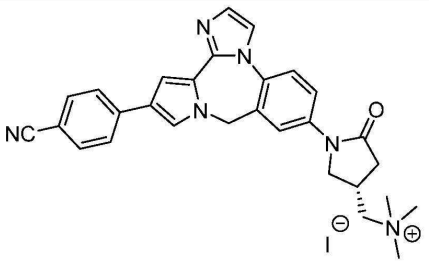
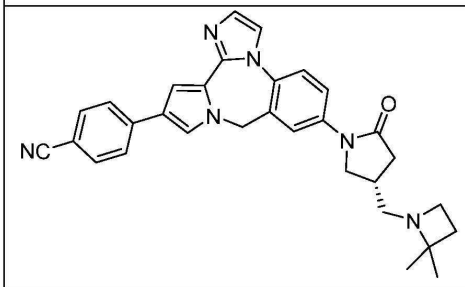
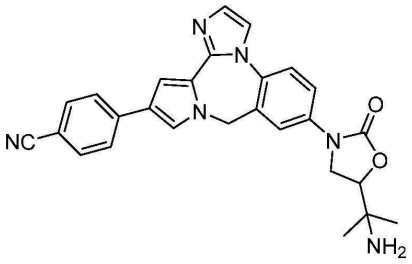
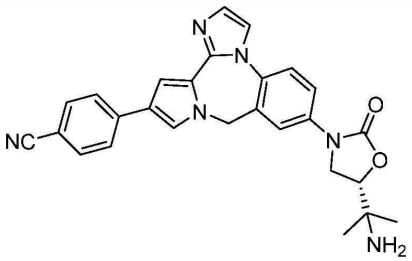
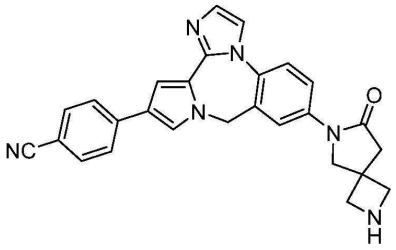
	**3**
	**4**
	**5**
	**6**
	**7**

[0109]

	**8**
	**9**
	**10**
	**11**
	**12**

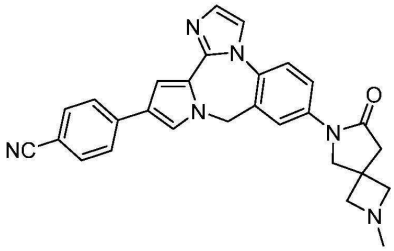
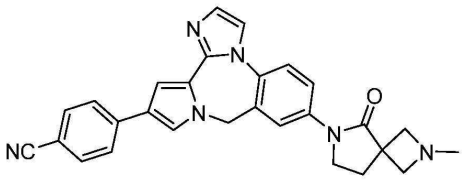
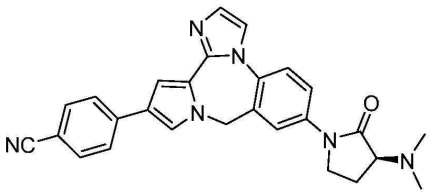
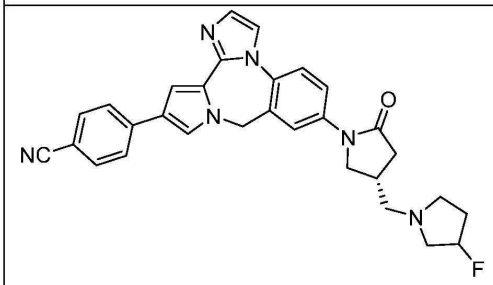
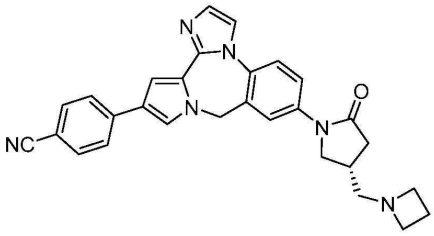
[0110]

	**13**
	**14**
	**15**
	**16**
	**17**

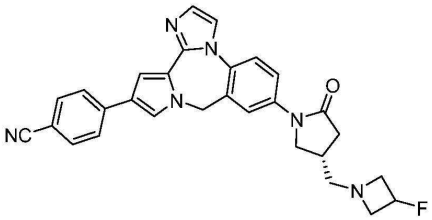
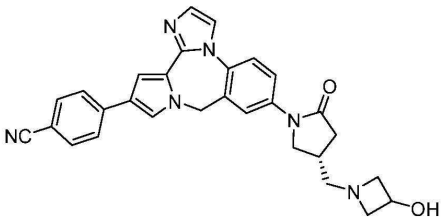
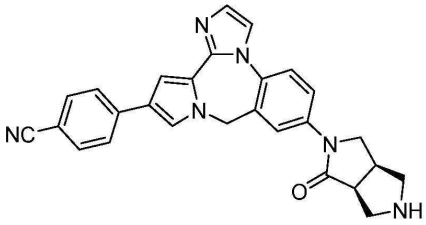
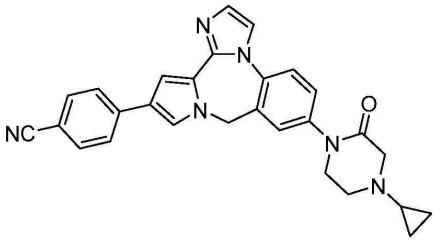
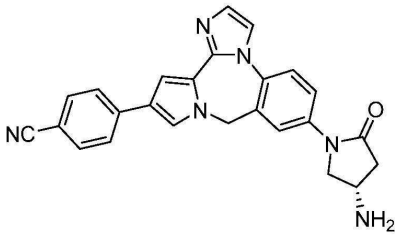
	**18**
	**19**
	**20**
	**21**
	**22**

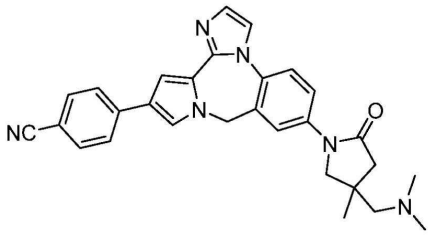
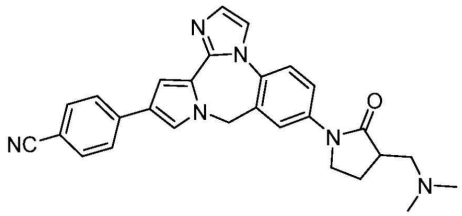
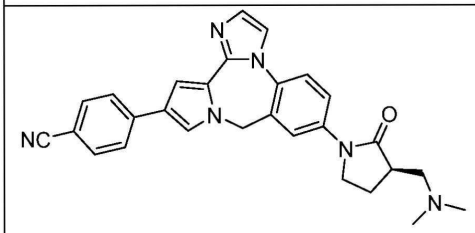
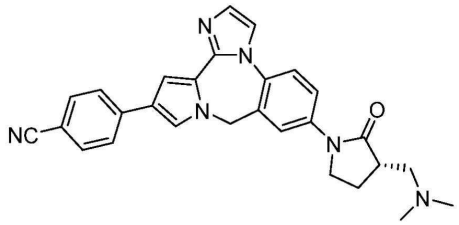
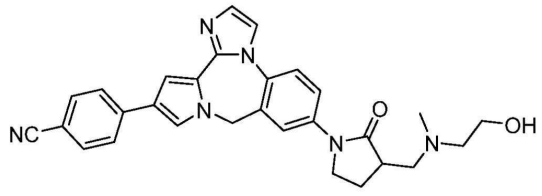
[0111]

[0112]

	**23**
	**24**
	**25**
	**26**
	**27**

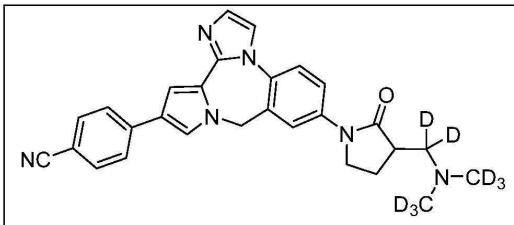
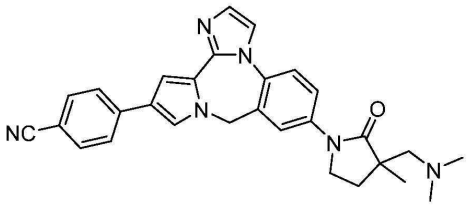
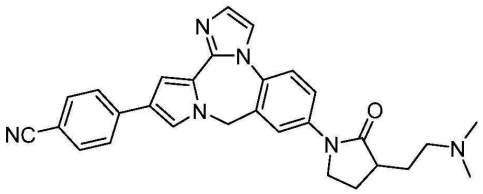
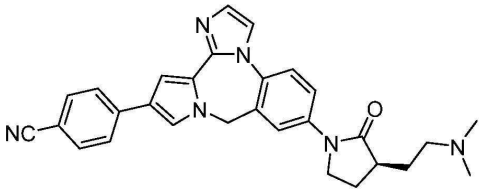
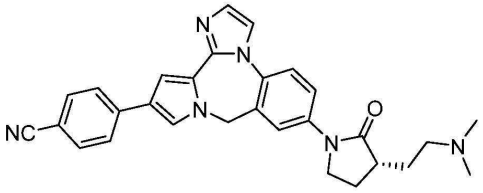
[0113]

	**28**
	**29**
	**30**
	**31**
	**32**

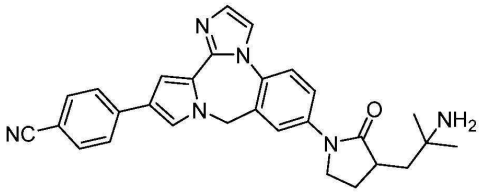
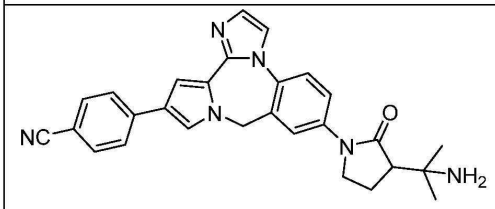
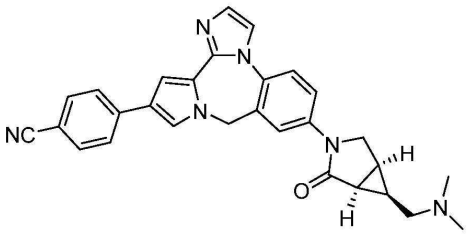
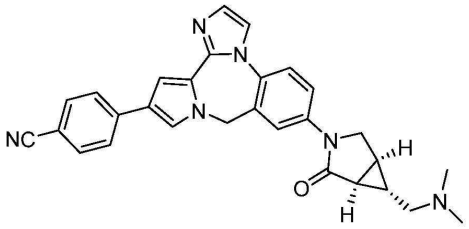
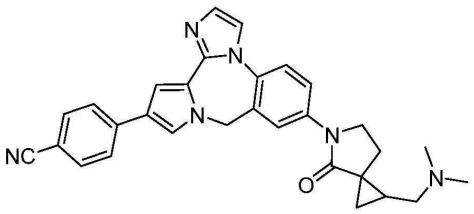
	**33**
	**34**
	**35**
	**36**
	**37**

[0114]

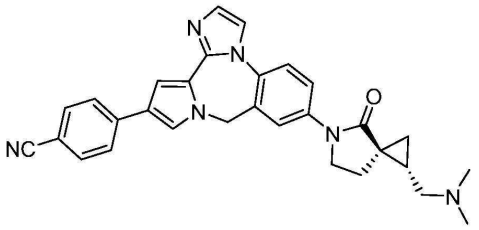
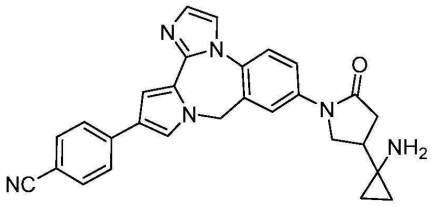
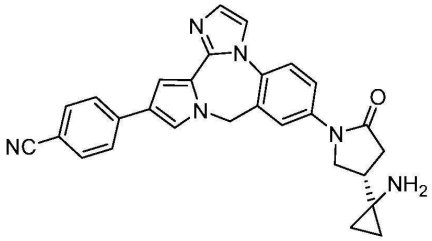
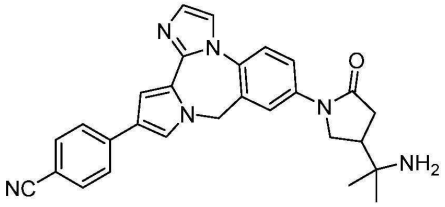
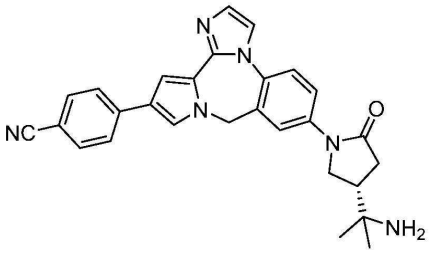
[0115]

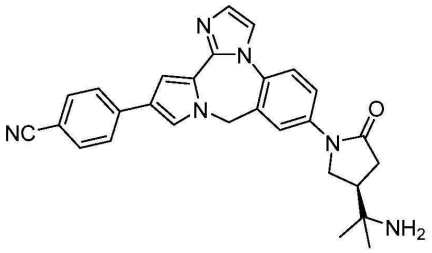
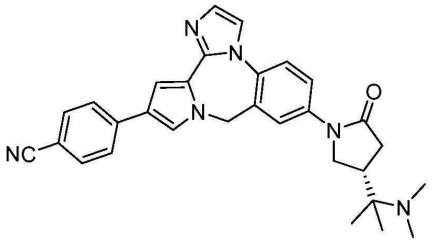
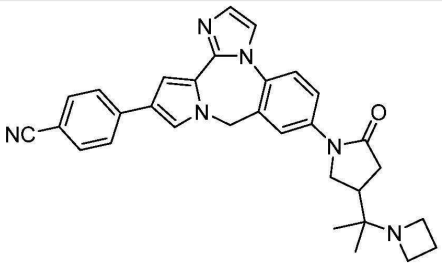
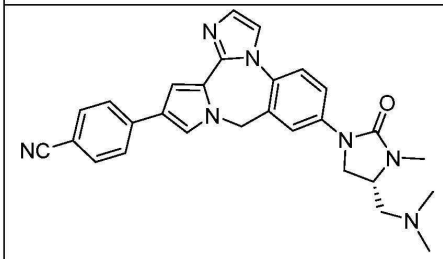
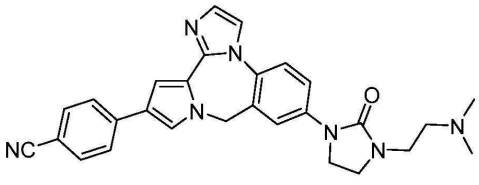
	**38**
	**39**
	**40**
	**41**
	**42**

[0116]

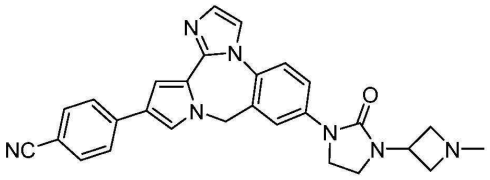
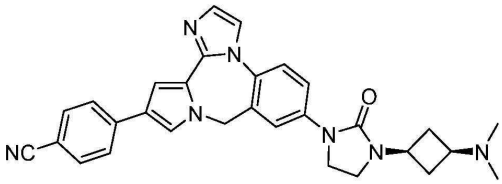
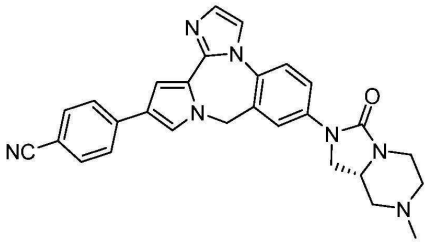
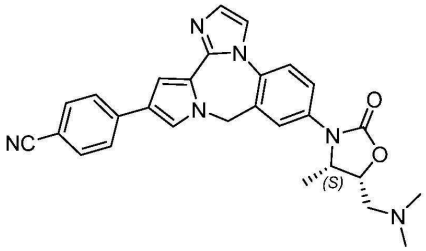
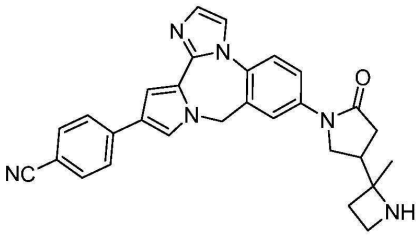
	**43**
	**44**
	**45**
	**46**
	**47**

[0117]

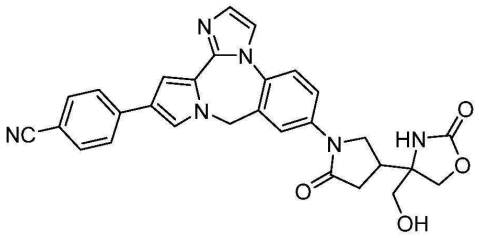
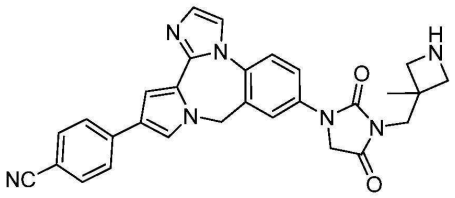
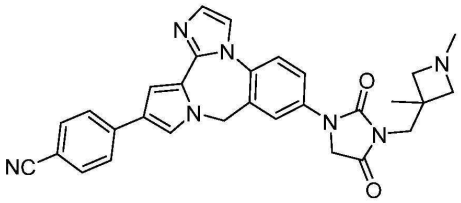
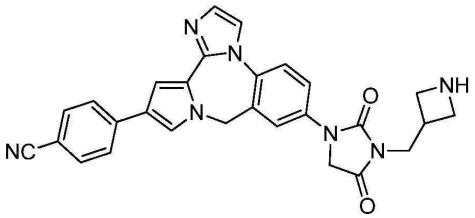
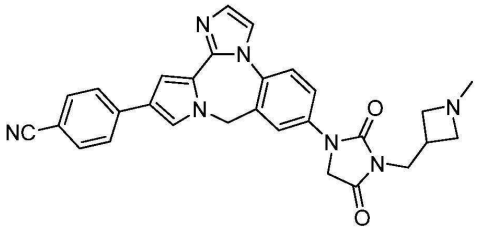
	**48**
	**49**
	**50**
	**51**
	**52**

	**53**
	**54**
	**55**
	**56**
	**57**

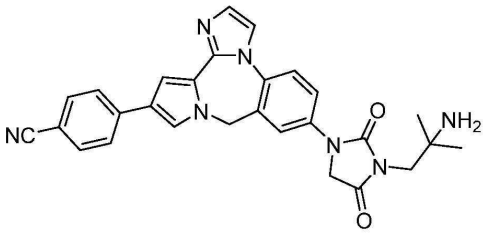
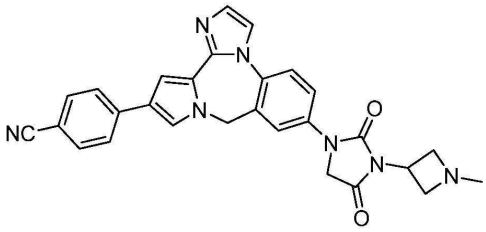
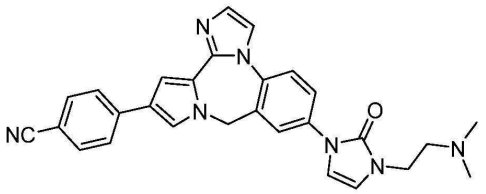
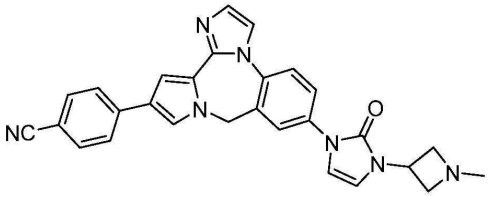
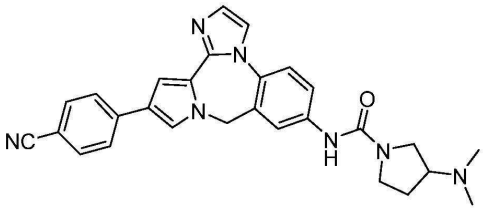
[0118]

	**58**
	**59**
	**60**
	**61**
	**62**

[0119]

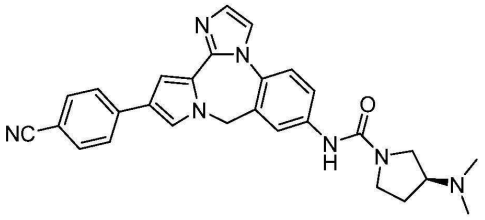
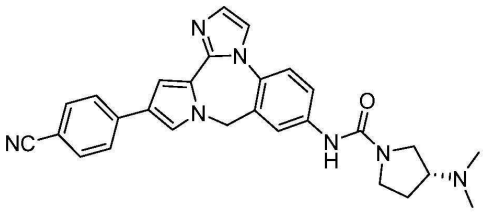
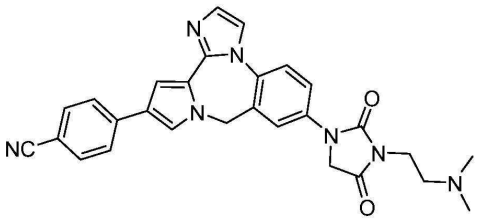
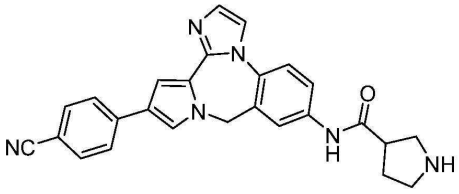
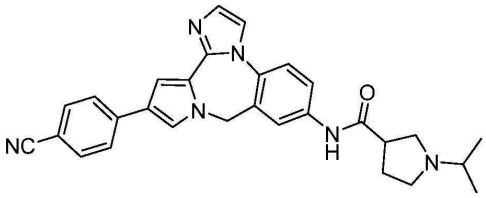
	**63**
	**64**
	**65**
	**66**
	**67**

[0120]

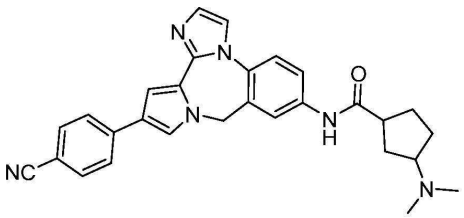
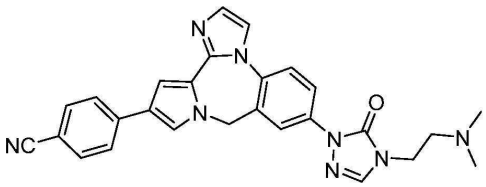
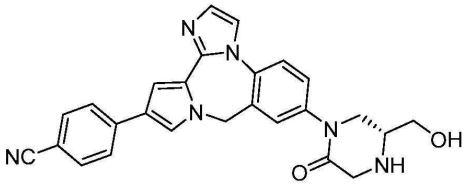
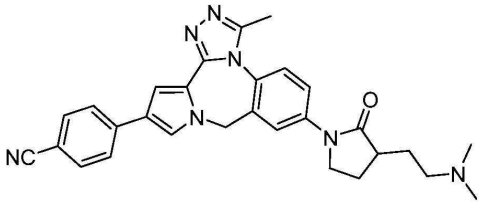
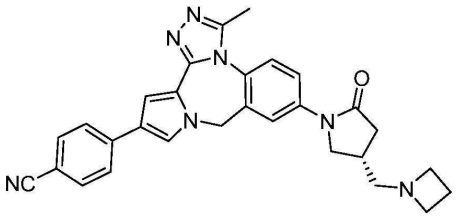
	**68**
	**69**
	**70**
	**71**
	**72**

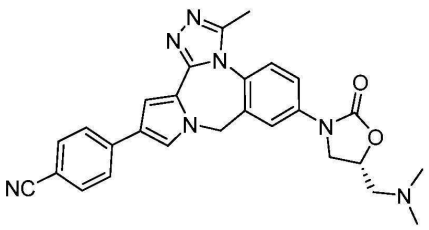
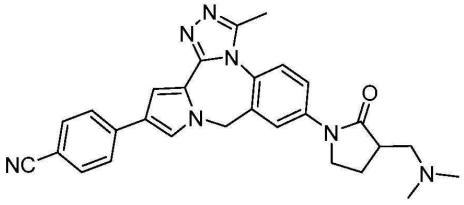
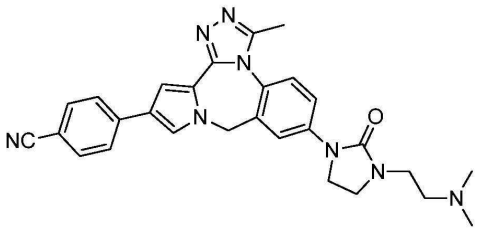
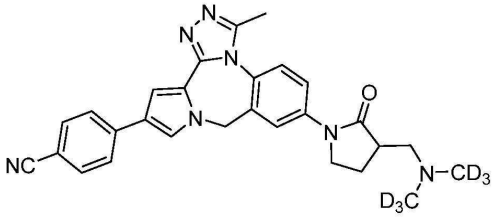
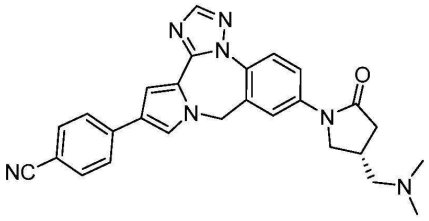
[0121]

[0122]

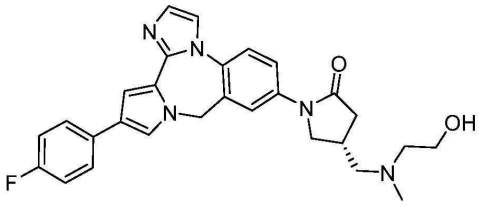
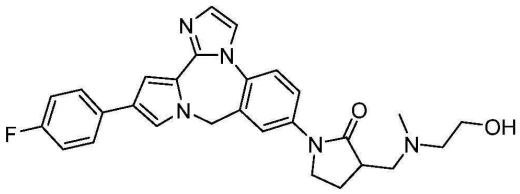
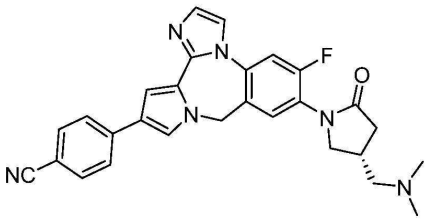
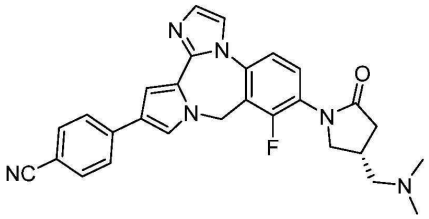
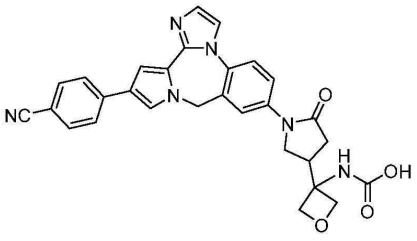
	**73**
	**74**
	**75**
	**76**
	**77**

[0123]

	**78**
	**79**
	**80**
	**81**
	**82**

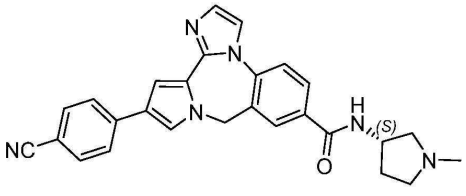
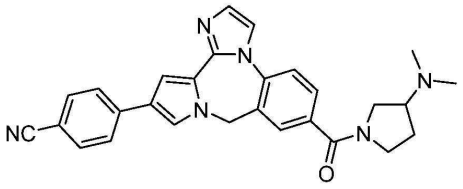
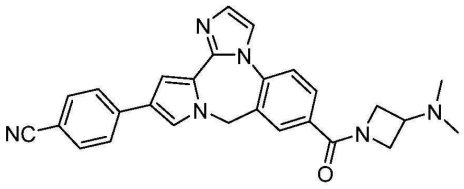
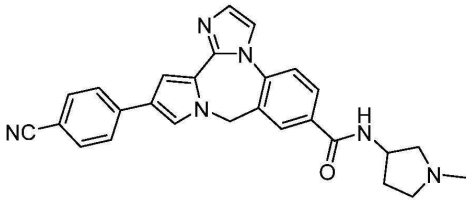
	**83**
	**84**
	**85**
	**86**
	**87**

[0124]

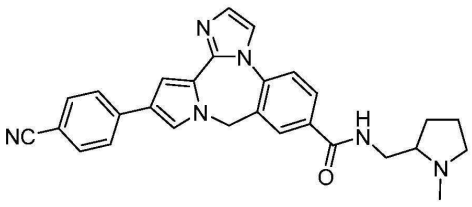
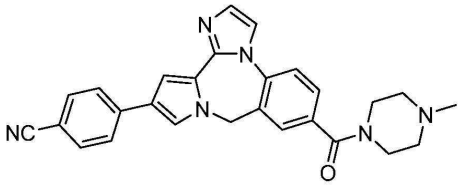
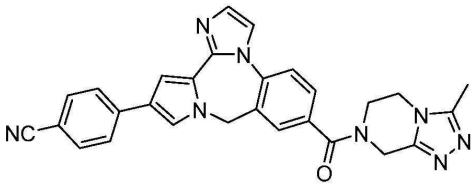
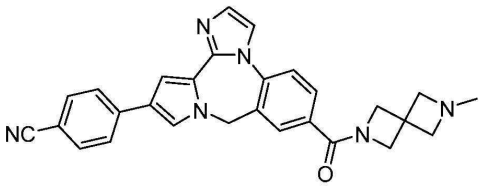
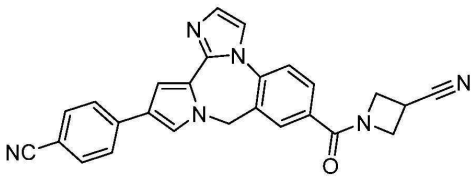
	**89**
	**90**
	**91**
	**92**
	**94**

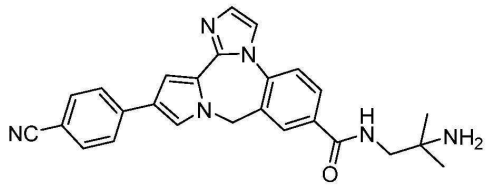
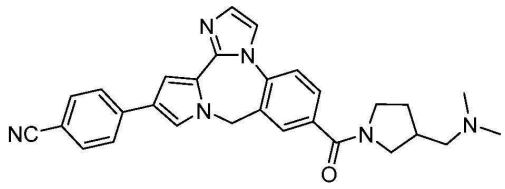
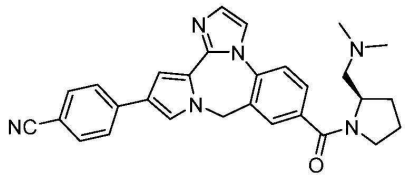
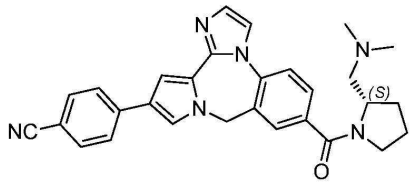
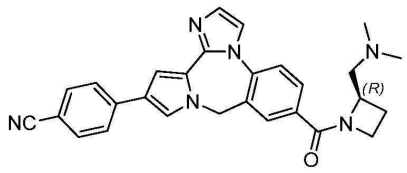
[0125]

[0126]

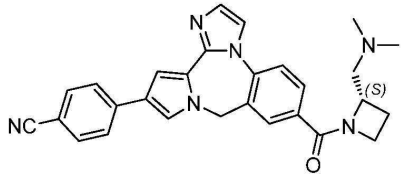
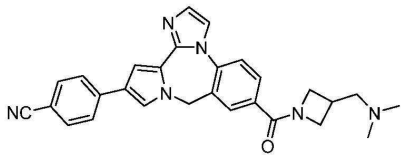
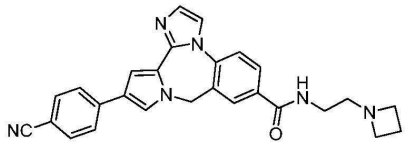
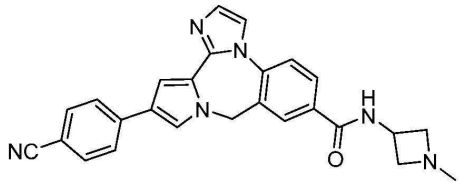
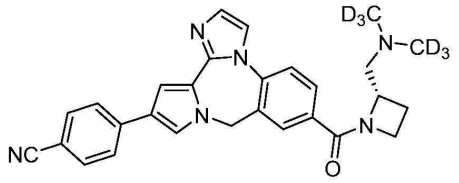
	**101**
	**102**
	**103**
	**104**
	**105**

[0127]

	**106**
	**107**
	**108**
	**109**
	**110**

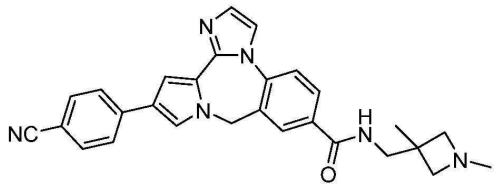
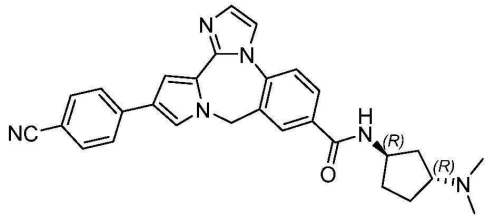
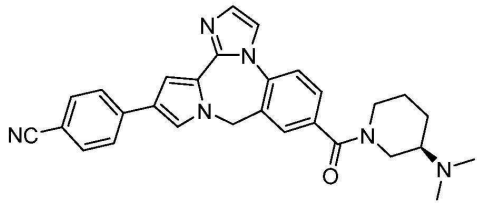
	**111**
	**112**
	**113**
	**114**
	**115**

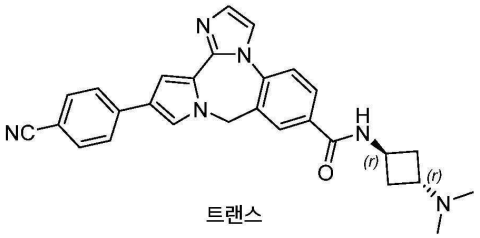
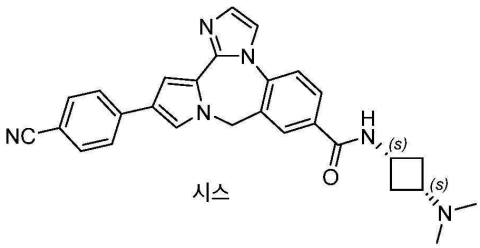
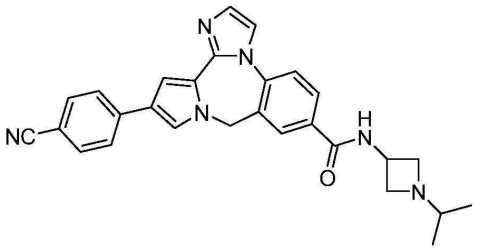
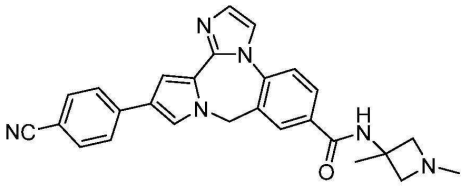
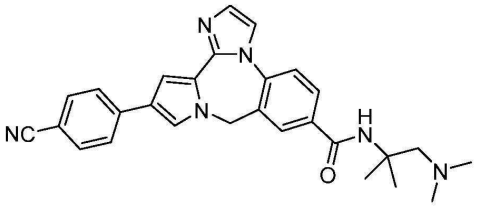
[0128]

	**116**
	**117**
	**118**
	**119**
	**120**

[0129]

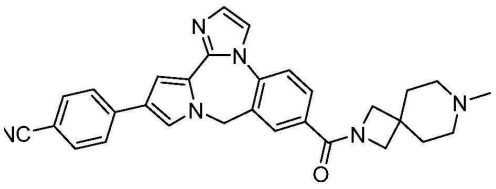
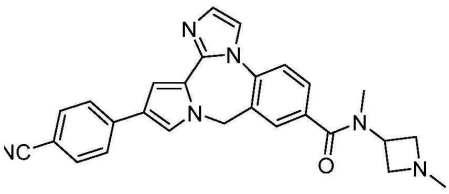
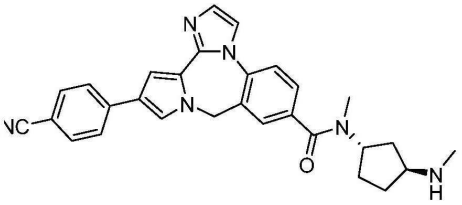
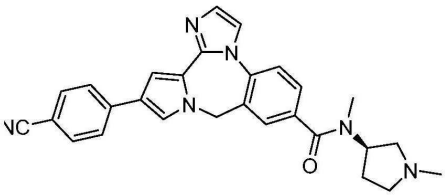
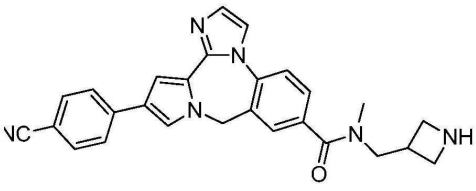
[0130]

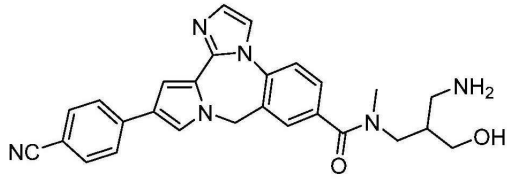
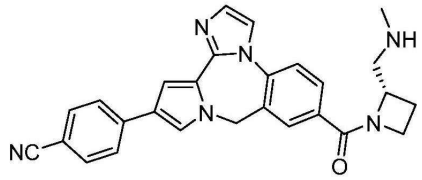
	**121**
 트랜스	**122**
	**123**
	**124**
	**125**

 트랜스	**126**
 시스	**127**
	**128**
	**129**
	**130**

[0131]

[0132]

	**131**
	**132**
	**133**
	**134**
	**135**

	**136**
	**137**

[0133]

[0134] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물의 전구약물(prodrug), 예를 들어, 모 화합물의 하이드록실이 에스테르 또는 카보네이트로서 제시되거나 또는 모 화합물에 존재하는 카르복실산이 에스테르로서 제시되는 전구약물일 수 있다. 그러한 특정 실시형태에서, 전구약물은 생체내에서 활성 모 화합물로 대사된다(예를 들어, 에스테르는 상응하는 하이드록실, 또는 카르복실산으로 가수분해된다).

[0135] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 라세믹일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하나의 거울상이성질체가 농축될(enriched) 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% 보다 큰 ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 또는 심지어 95% 이상 ee를 가질 수 있다. 본 발명의 특정 화합물은 하나보다 많은 입체 중심을 가진다. 결과적으로, 그러한 화합물은 하나 또는 더 많은 부분입체이성질체가 농축될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% 초과 de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, 또는 심지어 95% 이상 de를 가질 수 있다.

[0136] 특정 실시형태에서, 하기에서 개시되는 바처럼, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적 허용염으로 암 또는 염증 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 투여될 치료 제제는 화합물의 (예를 들어, 화학식 I의) 한가지 거울상이성질체를 대부분 제공하기 위하여 농축될 수 있다. 거울상이성질체적으로 농축된 혼합물은 예를 들어, 적어도 60 mol 퍼센트의 한 가지 거울상이성질체, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99 mol 퍼센트를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 한 가지 거울상이성질체가 농축된 화합물은 실질적으로 다른 거울상이성질체가 없으며, 여기서 실질적으로 없다는 것은 문제의 물질이 예를 들어, 조성물에서 또는 화합물 혼합물에서, 다른 거울상이성질체의 양과 비교할 때 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성함을 의미한다. 예를 들어, 만일 조성물 또는 화합물 혼합물이 98그램의 제1 거울상이성질체와 2 그램의 제2 거울상이성질체를 함유한다면, 98 mol 퍼센트의 제1 거울상이성질체와 단지 2%의 제2 거울상이성질체를 함유함을 말한다.

[0137] 특정 실시형태에서, 치료 제제는 화합물의(예를 들어, 화학식 I의) 한 가지 부분입체이성질체를 대부분 제공하기 위하여 농축될 수 있다. 부분입체이성질체적으로 농축된 혼합물은 예를 들어, 적어도 60 mol 퍼센트의 한 가지 부분입체이성질체, 또는 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99 mol 퍼센트를 포함할 수 있다.

[0138] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 임의의 화합물의 유효량 및 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는, 암 및 염증 질환의 치료에서 인간 환자에서 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 특정 실시형태에서, 약학 제제는 본 명세서에서 개시된 병태 또는 질병을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 약학 제제는 인간 환자에서 사용하기에 적합하도록 충분히 낮은 발열 물질 활성을 가진다.

[0139] 상기 구조의 임의의 화합물은 본 명세서에서 개시된 임의의 질병 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.

[0140] 본 발명은 또한 본 명세서에서 개시된 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것을 의도한다.

동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 그리고 제한없이, 수소의 동위원소는 중수소(D)를 포함한다. 추가 기호없이 사용될 때, 본 출원 전체에서 구조내의 임의의 탄소 기호는 ^{12}C, ^{13}C, 또는 ^{14}C와 같은 탄소의 모든 동위원소를 나타내고자 한다. 추가 기호없이 사용될 때, 본 출원 전체에서 구조내의 임의의 탄소 기호는 ^{1}H, ^{2}H, 또는 ^{3}H와 같은 수소의 모든 동위원소를 나타내고자 한다. 동위원소-라벨링된 화합물은 일반적으로 비-라벨링 시약 대신에 적절한 동위원소-라벨링된 시약을 사용하여 통상의 기술자에게 알려진 종래 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0141] 화학식 I의 예시적 화합물은 실시예 1-93 및 101-137에 개시된다. 실시예 1-93 및 101-137의 화합물은 자유 염기와 짝산 둘 모두를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 실시예 1-93 및 101-137의 화합물은 트리플루오로아세트산 또는 염산과의 염 또는 복합체로서 개시될 수 있지만, 그들의 상응하는 자유 염기 형태 또는 다른 산과의 염으로서의 화합물이 동일하게 본 발명의 범위내에 속한다. 화합물은 자유 염기 형태로, 염으로서(예를 들어, 하이드로클로라이드 염) 또는 두 형태 모두로 분리될 수 있다. 하기에 나타난 화학 구조에서, 표준 화학 약어가 때로는 사용된다.

[0142] II. MK2 억제제의 사용

[0143] 일부 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 치료적 유효량의, 화학식 I의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 활성화 단백질 키나아제-2(MK2) 관련 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[0144] 특정 실시형태에서, MK2 관련 질환은 염증성 질환이다. 다른 실시형태에서, MK2 관련 질환은 암이다.

[0145] 일부 양태에서, 본 발명은 예를 들어, 치료적 유효량의, 화학식 I의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0146] 특정 실시형태에서, 암은 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 부신피질 암종, AIDS-관련 암(카포시 육종 및 림프종), 항문암, 맹장암, 비정형 유기형/간상 종양(Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor), 기저 세포 암종, 담관암(간외암 포함), 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 뇌종양(예를 들어, 성상 세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌간 신경아교종, 중추신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추신경계 배아 종양, 두개인두종, 뇌실막모세포종, 뇌실막종, 수모세포종, 수질상피종, 중간 분화의 송과체 실질 종양(Pineal Parenchymal Tumors of Intermediate Differentiation), 천막상 원시 신경외배엽 종양(Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor) 및 송과체모세포종), 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 기저 세포 암종, 담관암(간외암 포함), 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함), 카르시노이드 종양, 미지 원발성 중추 신경계의 암종(예를 들어, 비정형 유기형/간상 종양, 배아 종양 및 림프종), 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 장애, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종(균상 식육종 및 세자리 증후군), 담관, 담즙(간외), 유관상피내암(DCIS), 배아종양(중추신경계), 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌실막종, 식도암, 후신경모세포종, 유잉육종 계열 종양, 두개외 생식세포 종양, 생식선외 생식세포 종양, 간외 담관암, 안암(예를 들어, 안내 흑색종, 망막모세포종), 뼈의 섬유성 조직구종(악성 및 골육종 포함), 담낭암, 위(위)암, 위장 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양(두개외, 생식선외, 난소), 임신성 영양막 종양, 교모세포종, 신경아교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포(간)암, 조직구증, 랑게르한스 세포, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 섬 세포 종양(내분비선, 췌장), 카포시 육종, 신장(신장 세포 포함), 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병(급성 림프구성(ALL), 급성 골수성(AML), 만성 림프구성(CLL), 만성 골수성(CML), 털세포 포함), 입술 및 구강암, 간암(원발성), 상피내 소엽암종(LCIS), 폐암(비소세포 및 소세포), 림프종(AIDS 관련, 버킷, 피부 T-세포(균상식육종 및 세자리 증후군), 호지킨, 비호지킨, 일차 중추신경계(CNS), 남성 유방암, 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종(안내(눈) 포함), 메르켈 세포 암종, 중피종(악성), NUT 유전자에 관련된 잠복 원발성 정중선 암종을 가진 전이성 편평 목암, 구강암, 다발성 내분비 종양증 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 골수성 백혈병(AML), 골수종 및 다발성 골수종, 골수 증식성 장애(만성), 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 입암, 구강암, 구순 및 구인두 암, 골육종 및 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암(예를 들어, 상피, 생식 세포 종양 및 저악성 잠재성 종양), 췌장암(섬 세포 종양 포함), 유두종증, 부신경절종, 부비동암 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화성세포종, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 종양/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 임신 및 유방암, 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장

세포(신장)암, 신우 및 요관, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종(예를 들어, 유잉 육종 계열 종양, 카포시, 연조직, 자궁), 세자리 증후군, 피부암(예를 들어, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 비흑색종), 소세포폐암, 소장암, 연조직육종, 편평세포암종, 잠복 원발성 편평경부암, 전이성 위암, 천막상 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종(피부, 균상 식육종 및 세자리 증후군), 고환암, 인후암, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 융모성 종양(임신), 소아기의 알려지지 않은 원발성 비정상적 암, 요관 및 신우, 이행 세포암, 요도암, 자궁암, 자궁내막, 자궁 육종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증 및 윌름스 종양 중 하나 또는 그 변형일 수 있다.

[0147] 특정 실시형태에서, 암은 KRAS- 또는 BRAF-의존성 암이다.

[0148] 특정 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 대상체는 일반적으로 암성 종양을 가진 것으로 진단되었거나 암성 종양에 대해 이전에 치료받았던(예를 들어, 종양이 수술에 의해 이전에 제거되었던) 대상체이다. 암성 종양은 일차 종양 및/또는 이차(예를 들어, 전이성) 종양일 수 있다.

[0149] 특정 실시형태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어, 인간이다.

[0150] 특정 실시형태에서, 암은 방광, 골수, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 전립선, 피부 또는 갑상선의 조직과 연합된다.

[0151] 특정 실시형태에서, 암 치료 방법은 방사선요법을 연합 투여하는 것을 추가로 포함한다.

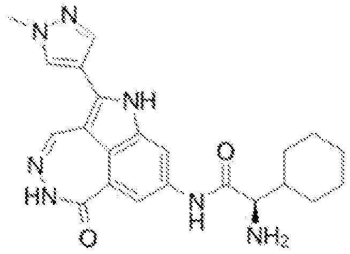
[0152] 일부 실시형태에서, 암 치료 방법은 1종 이상의 추가의 화학요법제를 연합 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0153] 본 발명의 화합물과 연합 투여될 수 있는 화학요법제는 하기를 포함한다: ABT-263, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, AZD5363, 바실러스 칼메트-구에린(Bacillus Calmette-Guerin) 백신(bcg), 비칼루트아미드, 블레오마이신, 보르테조밉, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르필조밉, 카르무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 덱사메타손, 디클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베로리무스, 엑세메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실 및 5-플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 젬시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프로라이드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, LY2603618, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메스나, 메트포르민(예를 들어, 메트포르민 HCl), 메토트렉세이트, 밀테포신, 미토마이신, 미토탄, 미토잔트론, MK2206, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 파조파닙, 페리포신, PF-04691502, PF477736, 플리카마이신, 포말리도마이드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리툭시맙, 로미뎁신, 셀루메티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 보리노스타트(SAHA).

[0154] 예를 들어, 본 발명의 화합물과 연합 투여될 수 있는 화학요법제는 하기를 포함한다: 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcg, 비칼루트아미드, 블레오마이신, 보르테조밉, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르필조밉, 카르무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜히친, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 디클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포사이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 젬시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프로라이드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토퓨린, 메스나, 메트포르민(예를 들어, 메트포르민 HCl), 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미토잔트론, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오타이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 페리포신, 플리카마이신, 포말리도마이드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리툭시맙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 타목시펜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테니포사이드, 테스토스테론, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맙, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴,

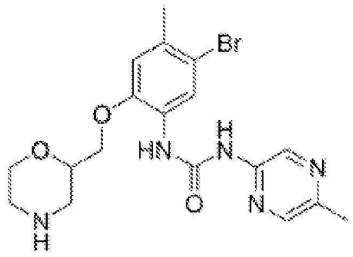
빈데신 및 비노렐빈. 특정 실시형태에서, 화학요법제는 시스플라틴이다. 특정 실시형태에서, 추가 화학요법제는 CHK1 억제제이다. 특정 실시형태에서, 추가 화학요법제는 알킬화제이다.

[0155] "PF477736"은 적어도 시그마-알드리치로부터 상업적으로 입수가능한(카타로그 번호 PZ0186) 하기 구조를 말한다:



[0156]

[0157] "LY2603618"은 적어도 시그마-알드리치로부터 상업적으로 입수가능한(카타로그 번호 SML2855) 하기 구조를 말한다:



[0158]

[0159] 암 치료를 위하여 많은 병용 요법이 개발되었다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 병용 요법과 연합 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 연합 투여될 수 있는 병용 요법의 예가 표 2에 포함된다.

[0160] [표 2] 암 치료를 위한 예시적인 병용 요법

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카르바진
AC (유방)	독소루비신, 시클로포스파미드
AC (육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC (신경모세포종)	시클로포스파미드, 독소루비신
ACE	시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	시클로포스파미드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카르바진
AP	독소루비신, 시스플라틴

[0161]

명칭	치료제
ARAC-DNR	시타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카르무스틴, 시클로포스파미드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스팀
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	시타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토트렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	시클로포스파미드, 독소루비신, 플루오로우라실
CAL-G	시클로포스파미드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	시클로포스파미드, 독소루비신, 메토트렉세이트, 프로카바진
CAP	시클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CaT	카보플라틴, 파클리탁셀
CAV	시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
CC	시클로포스파미드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	시클로포스파미드, 에피루비신, 플루오로우라실
CEPP(B)	블레오마이신과 함께 또는 블레오마이신없이

[0162]

명칭	치료제
	시클로포스파미드, 에토포시드, 프레드니손
CEV	시클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카보플라틴 플루오로우라실
CHAP	시클로포스파미드 또는 시클로포스파미드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
ChlVPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	CHOP에 블레오마이신 추가
CISCA	시클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 시클로포스파미드
CMFP	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손
CMFVP	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	시클로포스파미드, 미토잔트론, 플루오로우라실
CNOP	시클로포스파미드, 미토잔트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 시타라빈
COMP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손

[0163]

명칭	치료제
쿠퍼 투약계획(Cooper Regimen)	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
COP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
COPE	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 림프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손
CP (난소암)	시클로포스파미드, 시스플라틴
CT	시스플라틴, 파클리탁셀
CVD	시스플라틴, 빈블라스틴, 다카르바진
CVI	카보플라틴, 에토포시드, 이포스파미드, 메스나
CVP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손
CYVADIC	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 다카르바진
DA	다우노루비신, 시타라빈
DAT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노루비신, 시타라빈, 에토포시드
DCT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 시타라빈, 덱사메타손
DI	독소루비신, 이포스파미드
DTIC/타목시펜	다카르바진, 타목시펜
DVP	다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카보플라틴

[0164]

명칭	치료제
EFP	에토포시, 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미토잔트론, 에토포시드, 시타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴
EVA	에토포시드, 빈블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 시클로포스파미드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 시클로포스파미드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴
FL	플루타미드, 류프로리드
FZ	플루타미드, 고세렐린 아세테이트 임플란트
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
Hexa-CAF	알트레타민, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실
ICE-T	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 파클리탁셀, 메스나
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 류코보린
IE	이포스파미드, 에토포시, 메스나
IfoVP	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파미드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 시클로포스파미드

[0165]

명칭	치료제
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 시클로포스파미드, 로무스틴
MACOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파미드, 다카르바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 덱사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미토잔트론, 시타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MICE	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파미드, 미토잔트론, 에토포시드
mini-BEAM	카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
MOP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP (다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP (전립선암)	미토잔트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 메르캅토퓨린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV (유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV (급성 골수성	미토잔트론, 에토포시드

[0166]

명칭	치료제
백혈병)	
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로레타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미토잔트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미토잔트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	OPA에 프로카바진 추가.
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PC	파클리탁셀, 카보플라틴 또는 파클리탁셀, 시스플라틴
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빈크리스틴
PE	파클리탁셀, 에스트라무스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드
ProMACE/cytaBOM	프레드니손, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 시타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 코트리목사졸
PRoMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 메토트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포시드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제

[0167]

명칭	치료제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메클로레타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TCF	파클리탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실
TIP	파클리탁셀, 이포스파미드, 메스나, 시스플라틴
TTT	메토트렉세이트, 시타라빈, 하이드로콜티손
Topo/CTX	시클로포스파미드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	시클로포스파미드, 닥티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 시클로포스파미드
VACAdr	빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 덱사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플로욱시메스테론
VBAP	빈크리스틴, 카르무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카르무스틴, 멜팔란, 시클로포스파미드, 프레드니손
VC	비노렐빈 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VelP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴

[0168]

명칭	치료제
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 시클로포스파미드, 프레드니손
VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오구아닌, 다우노루비신, 시타라빈
5 + 2	시타라빈, 다우노루비신, 미토잔트론
7 + 3	다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미토잔트론과 함께 시타라빈
"8 in 1"	메틸프레드니솔론, 빈크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시우레아, 시스플라틴, 시타라빈, 다카르바진

[0169]

[0170] 일부 실시형태에서, 연합 투여된 화학요법제는 CTLA-4의 억제제, 인돌아민 2,3-디옥시게나제, 및/또는 PD-1/PD-L1과 같은 면역-종양학 치료제이다.

[0171] 특정 실시형태에서, 화학식 I의 MK2 억제제(들)와 하나 이상의 추가 치료제(들)(예를 들어, 하나 이상의 추가 화학요법제(들))의 연합 투여는 MK2 억제제(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 하나 이상의 추가 치료제(들)의 각각의 개별 투여에 비해 개선된 효능을 제공한다. 그러한 특정 실시형태에서, 연합 투여는 상가 효과를 제공하며, 여기서 상가 효과는 MK2 억제제 및 하나 이상의 추가 치료제(들)의 개별 투여의 효과 각각의 합을 말한다. 특정 실시형태에서, 공동투여는 상승적 효과를 생성한다.

[0172] 특정 실시형태에서, MK2 억제제 및 하나 이상의 추가 화학요법제는 동시에 투여된다. 대안적 실시형태에서, 하나 이상의 추가 화학요법제는 MK2 억제제의 투여 전에 또는 투여 후에 약 5분 내지 약 168 시간 이내에 투여된다.

[0173] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 유효량을 암 세포와 접촉시키는 것을 포함하는 암 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.

[0174] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물과 세포를 접촉시키는 것을 포함하는, 세포에서 MK2 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 세포는 암 세포이다. 그러한 방법은 *인 비보*에서 또는 *인 비트로*에서 수행될 수 있다.

[0175] 본 발명은 또한 대상체에게 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대사 질환을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 대사 질환은 당뇨병, 인슐린 저항성, 비만, 또는 대사 증후군이다. 일부 실시형태에서, 당뇨병은 유형 I, 유형 II, 또는 임신성 당뇨병이다. 일부 실시형태에서, 치료 또는 예방은 대상체에서 글리코겐 분해 또는 포도당 생성에 영향을 미친다. 일부 실시형태에서, 치료 또는 예방은 대상체에서 간 포도당 생성, 고혈당증, 지방간, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성 관련 염증, 인슐린 저항성 관련 이상지질혈증, 또는 이들의 임의의 조합을 감소시킨다.

[0176] 예를 들어, 당뇨병 치료 방법의 특정 실시형태에서, 상기 방법은 하나 이상의 추가 항당뇨병제를 연합 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명의 화합물과 연합으로 투여될 수 있는 항당뇨병제는 설포닐우레아, 비구아니드, 알파-글루코시다아제 억제제, 티아졸리딘디온(TZD), 디펩티딜 펩티다아제-억제제(DPP-4 억제제), 비설포닐우레아 인슐린 분비 촉진제, 글루카곤-유사 펩타이드-1 유사체(GLP-1 유사체) 및 인슐린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 항당뇨병 약은 메트포르민(메트포르민 HCl), 글리부라이드, 글리메피리드, 글리피리드, 글리피지드, 클로르프로파미드, 글리클라지드, 아카보스, 미글리톨, 피오글리타존, 트로글리타존, 로시글리타존, 이사글리타존, 무라글리티자르, 펠리글리타자르, 시타글립틴, 삭사글립틴, 빌다글립틴, 알로글립틴, 리나글립틴, 두토글립틴, 두토글립틴, 레파글리니드, 나테글리니드, 미티글린딘, 엑세나티드, 리라글루티드, 알비글루티드 및 인슐린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 바람직한 실시형태에서, 하나 이상의 추가 항당뇨병제는 메트포르민을 포함한다.

[0177] III. 약학 조성물

[0178] 특정 실시형태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0179] 본 발명의 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 개체는 인간과 같은 포유동물, 또는 비인간 포유동물이다. 인간과 같은 동물에게 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적 허용 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 물 또는 생리학적으로 완충된 식염수 또는 기타 용매와 같은 수용액 또는 글리콜, 글리세롤, 올리브 오일과 같은 오일과 같은 비히클, 또는 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 이러한 약학 조성물이 인간 투여용, 특히 침습성 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 우회하는, 주사 또는 이식과 같은 경로)를 위한 것일 때, 수용액은 발열원이 없거나, 또는 실질적으로 발열원이 없다. 부형제는 예를 들어, 작용제의 지연 방출을 수행하기 위해 또는 선택적으로 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 표적으로 삼도록 선택될 수 있다. 약학 조성물은 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조제, 산제, 용액, 시럽, 좌제, 주사제 등과 같은 투여 단위 형태일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 점안액과 같은 국소 투여에 적합한 용액에 존재할 수 있다.

[0180] 약학적 허용 담체는 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물의 안정화, 용해도 증가 또는 흡수 증가를 위해 작용하는 생리학적 허용 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적 허용 작용제에는 예를 들어 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란과 같은 탄수화물, 아스코르브산 또는 글루타치온과 같은 항산화제 , 킬레이트제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정제 또는 부형제가 포함된다. 생리학적 허용 작용제를 포함하는 약학적 허용 담체의 선택은 예를 들어 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 약학 조성물은 자가유화 약물 전달 시스템 또는 자가미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물(제제)은 또한 예를 들어 본 발명의 화합물을 그안에 혼입할 수 있는 리포좀 또는 다른 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포좀은 비독성이며, 생리학적으로 허용되고 대사가 가능한 담체이며 비교적 만들고 투여하기가 쉽다.

[0181] "약학적 허용"이라는 어구는 합당한 이익/위험 비율로, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과잉 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0182] 본 명세서에서 사용될 때, "약학적 허용 담체"라는 어구는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다. 약학적 허용 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 셀룰로오스, 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 그 유도체; (4) 가루 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 한천; (14) 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약학 제형에 사용되는 기타 무독성 상용성 물질.

[0183] 약학 조성물(제제)은 예를 들어 경구로(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액과 같은 물약, 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하); 항문으로, 직장으로 또는 질로(예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로); 비경구적으로(근육내, 정맥내, 피하 또는 경막내, 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액 포함); 비강; 복강내; 피하; 경피적으로(예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 그리고 국소적으로 (예를 들어, 크림, 연고 또는 피부에 적용되는 스프레이, 또는 점안액으로)를 비롯한 많은 임의의 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 실시형태에서, 화합물은 멸균수에 간단히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이를 위한 조성물의 상세 사항은 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제5,358,970호 및 제4,172,896호 및 그안에 인용된 특허에서 찾을 수 있다.

[0184] 제형은 편리하게 단위 투여 형태로 제공될 수 있고 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 주체, 구체적 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여 형태를 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 약 1% 내지 약 99%의 활성 성분, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30% 범위일 것이다.

[0185] 이러한 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 본 발명의 화합물과 같은 활성 화합물을 담체 및, 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합하고, 그 후 필요하면 제품을 성형함으로써 제조된다.

[0186] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 카셰, 알약, 정제, 로젠지(가향 기반, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 동결건조물, 분말, 과립의 형태, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼, 또는 엘릭서 또는 시럽, 또는 알약(젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 베이스, 또는 수크로스 및 아카시아 이용) 및/또는 구강 세정제 등일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 소정량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로 투여될 수 있다.

[0187] 경구 투여용 고형 투여 형태(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 알약, 당제, 분말, 과립 등)를 제조하기 위하여, 활성 성분은 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트와 같은 하나 이상의 약학적 허용 담체, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 증량제; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 글리세롤과 같은 습윤제; (4) 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 소듐 카보네이트와 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용해 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡수제; (9) 윤활제, 예를 들어, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예를 들어, 변성 및 미변성 시클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 알약의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐의 충전제로 사용될 수도 있다.

[0188] 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여, 압축 또는 성형으로 만들 수 있다. 압축 정제는 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 표면 활성 또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 가습된 분말 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 만들 수 있다.

[0189] 정제, 및 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 알약 및 과립과 같은, 약학 조성물의 기타 고체 투여 형태는 선택적으로 장용 코팅 및 약학-제형 분야에 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 쉘로 스코어(scored)되거나 제조될 수 있다. 그들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 사용하여 그안의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 그들은, 예를 들어, 박테리아를 걸러내는 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매체에 사용 직전에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 통합함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 선택적으로 불투명화제를 함유할 수 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로, 위장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로, 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립(embedding) 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우 하나 이상의 위에서 설명한 부형제를 가진, 마이크로캡슐화된 형태일 수도 있다.

[0190] 경구 투여에 유용한 액체 투여 형태는 약학적 허용 에멀젼, 재구성을 위한 동결건조물, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투여 형태는 당업계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 기타 용매, 시클로덱스트린 및 이의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0191] 불활성 희석제 외에, 구강 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0192] 현탁액은 활성 화합물 이외에, 예를 들어 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트, 및 이들의

혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0193] 직장, 질, 또는 요도 투여를 위한 약학 조성물의 제형은 좌제로 제공될 수 있으며, 이는 하나 이상의 활성 화합물을, 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조될 수 있으며, 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.

[0194] 입에 투여하기 위한 약학 조성물의 제형은 구강 세척제, 또는 구강 스프레이, 또는 구강 연고로 제공될 수 있다.

[0195] 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어, 또는 기타 관내 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장, 또는 장으로의 전달에 특히 유용할 수 있다.

[0196] 질 투여에 적합한 제형은 또한 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 적절한 것으로 당업계에 공지된 담체를 함유하는 스프레이 제형을 포함한다.

[0197] 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태에는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물은 멸균 조건에서 약학적 허용 담체와, 그리고 필요할 수 있는 임의의 방부제, 완충제, 또는 추진제와 혼합될 수 있다.

[0198] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 활성 화합물 이외에 부형제, 예를 들어 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0199] 분말 및 스프레이는 활성 화합물 외에도 락토스, 활석, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말과 같은 부형제, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 클로로플루오로탄화수소 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 비치환 탄화수소와 같은 통상적인 추진제를 추가로 함유할 수 있다.

[0200] 경피 패치는 신체에 본 발명의 화합물의 조절된 전달을 제공하는 부가적인 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 활성 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분산시켜 만들 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 유동을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 유동의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 젤에 화합물을 분산시킴으로써 제어할 수 있다.

[0201] 안과용 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 특허 공개 제2005/0080056호, 제2005/0059744호, 제2005/0031697호 및 제2005/004074호 및 미국 특허 제6,583,124호에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 참고로 포함된다. 원하는 경우, 액상 안과용 제형은 누액, 수양액 또는 유리액과 유사한 특성을 가지거나, 또는 이러한 유체와 상용성이다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예를 들어, 점안액과 같은 국소 투여, 또는 임플란트를 통한 투여)이다.

[0202] 본원에서 사용될 때, "비경구 투여" 및 "비경구로 투여됨"이라는 어구는 일반적으로 주사에 의한 장내 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하며, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 제한없이 포함한다.

[0203] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은, 항산화제, 완충제, 정균제, 의도된 수용자의 혈액과 제형을 등장성으로 만드는 용질 또는 현탁제 또는 증점제를 함유할 수 있는 하나 이상의 약학적 허용 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합된 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다.

[0204] 본 발명의 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예를 들어 올리브유, 및 주사용 유기 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅 재료를 사용하거나, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하거나, 계면활성제를 사용하여 유지할 수 있다.

[0205] 이들 조성물은 또한 방부제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함함으로써 보장될 수 있다. 또한, 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 알루미늄

모노스테아레이트 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 포함시킴으로써 주사 가능한 약학적 형태의 장기간 흡수를 야기할 수 있다.

[0206] 일부 경우에는, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 약물의 흡수 속도는 약물의 용해 속도에 따라 결정되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해시키거나 현탁함으로써 달성된다.

[0207] 주사용 데포(depot) 형태는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생분해성 중합체에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 만들어진다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 구체적인 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예에는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(안하이드라이드)가 포함된다. 데포 주사 제형은 또한 약물을 신체 조직과 상용성인 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 포획하여 제조된다.

[0208] 본 발명의 방법에서 사용하기 위하여, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 약학적 허용 담체와 조합된 활성 성분 0.1 내지 99.5%(더욱 바람직하게는, 0.5 내지 90%)를 함유하는 약학 조성물로서 제공될 수 있다.

[0209] 도입 방법은 충전식 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 최근 몇 년 동안 단백질성 생물약제를 포함한 약물의 제어된 전달을 위해 다양한 서방형 중합체성 장치가 개발되고 *인 비보*에서 테스트되었다. 생분해성 및 비분해성 중합체 둘 모두를 포함한 다양한 생체적합성 중합체(하이드로겔 포함)를 사용하여 특정 표적 부위에서 화합물을 지속적으로 방출하기 위한 임플란트를 형성할 수 있다.

[0210] 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에 독성없이, 구체적 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해, 변경될 수 있다.

[0211] 선택된 투여량 수준은 사용된 구체적인 화합물 또는 화합물의 조합 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용중인 구체적인 화합물(들)의 배설 속도, 치료 기간, 사용된 구체적인 화합물(들)과 함께 사용된 기타 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에서 잘 알려진 유사한 요인들을 비롯한 다양한 인자에 의존할 것이다.

[0212] 당업계의 의사 또는 수의사는 필요한 약학 조성물의 치료 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 수준보다 낮은 수준에서 약학 조성물 또는 화합물의 용량을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점차적으로 투여량을 증가시킬 수 있다. "치료 유효량"은 원하는 치료 효과를 이끌어내기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 일반적으로 화합물의 유효량은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 병력에 따라 달라질 것이다. 유효량에 영향을 미치는 다른 요인에는 환자 병태의 중증도, 치료할 질환, 화합물의 안정성, 및 원하는 경우, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 또 다른 유형의 치료제가 포함될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 약제를 여러 번 투여하면 더 큰 총 용량을 전달할 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다(Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본원에 참조로 포함됨).

[0213] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 위에서 설명한 요인에 따라 달라진다.

[0214] 원할 경우, 활성 화합물의 유효 일일 용량은 하루에 걸쳐서 적절한 간격으로 별도로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의 하위 용량으로, 선택적으로 단위 투여 형태로, 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 2회 또는 3회 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 활성 화합물은 1일 1회 투여될 것이다.

[0215] 이 치료를 받는 환자는 영장류, 특히 인간 및 말, 소, 돼지 및 양과 같은 기타 포유동물; 및 일반적으로 가금류 및 애완 동물을 포함하는, 이를 필요로 하는 임의의 동물이다.

[0216] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 유형의 치료제와 연합으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용될 때, "연합 투여(conjoint administration)"라는 어구는 이전에 투여된 치료 화합물이 신체에서 여전히 효과적인 동안 두 번째 화합물이 투여되도록 두 가지 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 투여 형태를 지칭한다(예를 들어, 두 화합물은 환자에서 동시에 효과적이며, 여기에는 두 화합물의 시너지 효과가 포함될 수 있

다). 예를 들어, 상이한 치료 화합물이 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로, 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간, 또는 일주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 그러한 치료를 받는 개체는 상이한 치료 화합물의 조합된 효과로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0217] 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물을 하나 이상의 추가 치료제(들)(예를 들어, 하나 이상의 추가적인 화학요법제(들))와 연합 투여하면 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물) 또는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 각각의 개별 투여에 비해 개선된 효능을 제공한다. 이러한 특정 실시형태에서, 연합 투여는 상가 효과를 제공하며, 여기서 상가 효과는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제(들)의 개별 투여 효과 각각의 합을 지칭한다.

[0218] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명 화합물의 약학적 허용 염의 사용을 포함한다. 본원에서 사용될 때 용어 "약학적 허용 염"은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 인산, 포름산, 아세트산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 숙신산, 타르타르산, 글리콜산, 살리실산, 시트르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 말론산, 트리플루오로아세트산, 트리클로로아세트산, 나프탈렌-2-설폰산 및 기타 산을 비롯한 무기산 또는 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 약학적 허용 염 형태는 염을 구성하는 분자의 비가 1:1이 아닌 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 염은 화학식 I의 화합물 분자당 2개의 염산 분자와 같이, 염기 분자당 하나보다 많은 무기 또는 유기산 분자를 포함할 수 있다. 또 다른 예로서, 염은 타르타르산 1분자당 화학식 I의 화합물 2분자와 같이, 염기 1분자당 하나 미만의 무기 또는 유기산 분자를 포함할 수 있다.

[0219] 추가 실시형태에서, 본 발명의 고려되는 염은 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 고려되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 칼슘 하이드록사이드, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-라이신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 고려되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0220] 약학적 허용 산부가염은 또한 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등과 같은 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 그러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매에서 유래하거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재되거나, 또는 그러한 용매에 우발적일 수 있다.

[0221] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 향료, 방부제 및 항산화제도 조성물에 존재할 수 있다.

[0222] 약학적 허용 항산화제의 예는 (1) 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 소듐 바이설파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 설파이트 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속-킬레이트제를 포함한다.

[0223] IV. 정의

[0224] 용어 "아실"은 당업계에서 인지되어 있으며, 일반식 하이드로카르빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시되는 기를 지칭한다.

[0225] 용어 "아실아미노"는 당업계에서 인지되어 있으며, 아실 기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, 예를 들어, 화학식 하이드로카르빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.

[0226] 용어 "아실옥시"는 당업계에서 인지되어 있으며, 일반식 하이드로카르빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시되는 기를 지칭한다.

[0227] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬기, 바람직하게는 저급 알킬기를 지칭한다. 대표적인 알콕시기는 메톡시, $-OCF_3$, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0228] 용어 "시클로알킬옥시"는 산소가 부착된 시클로알킬기를 지칭한다.

[0229] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭하며 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.

[0230] 용어 "알킬아미노알킬"은 알킬아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0231] 본원에서 사용될 때, 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고 "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알케닐기의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 가진 알케닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 그러한 치환기는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 아래에서 논의되는 바와 같이, 알킬기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 알케닐기를 하나 이상의 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴기로 치환하는 것이 고려된다.

[0232] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄형 또는 분지형 비방향족 탄화수소이다. 일반적으로, 직쇄형 또는 분지형 알킬기는 달리 정의되지 않으면, 1개 내지 약 20개, 바람직하게는 1개 내지 약 10개의 탄소 원자를 가진다. 직쇄형 및 분지형 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함한다. C_1-C_6 직쇄형 또는 분지형 알킬기는 또한 "저급 알킬"기로도 지칭한다.

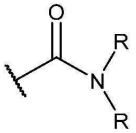
[0233] 또한, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 탄화수소 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 달리 명시되지 않는 한, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카르보닐(예를 들어, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카르보닐(예를 들어, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 탄화수소 사슬에 치환된 모이어티는, 적절한 경우, 그 자체가 치환될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설포닐(설페이트, 설폰아미도, 설파모일 및 설포네이트 포함) 및 실릴기 및 에테르, 알킬티오, 카르보닐(케톤, 알데히드, 카르복실레이트 및 에스테르 포함), $-CF_3$, -CN 등의 치환 및 비치환 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬은 하기에 기재된다. 시클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카르보닐-치환된 알킬, $-CF_3$, -CN 등으로 추가 치환될 수 있다.

[0234] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 "C_{x-y}"는 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "C_{x-y}알킬"이라는 용어는 트리플루오로메틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸 등과 같은 할로알킬 기를 비롯하여, 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 포함하는 직쇄 알킬 및 분지형 알킬 기를 포함하여, 치환된 또는 비치환된 포화 탄화수소 기를 지칭한다. C_0 알킬은 기가 말단 위치에 있는 수소를 나타내며, 내부이면 결합이다. 용어 "C_{2-y}알케닐" 및 "C_{2-y}알키닐"은 상기에서 개시된 알킬과 길이 및 가능한 치환에서 유사하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 치환되거나 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0235] 용어 "알킬아미노"는, 본원에서 사용될 때, 적어도 하나의 알킬기로 치환된 아미노기를 지칭한다.

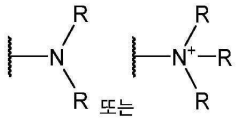
[0236] 용어 "알킬티오"는, 본원에서 사용될 때, 알킬기로 치환된 티올기를 지칭하며, 일반식 알킬-S-에 의해 표시될 수 있다.

[0237] 용어 "알키닐"은, 본원에서 사용될 때, 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고 "비환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알키닐기의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 가진 알키닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지하는 경우를 제외하고, 상기에서 논의한 바와 같이, 알킬기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카르보시클릴, 아릴, 헤테로시클릴, 또는 헤테로아릴 기에 의한 알키닐기의 치환이 고려된다.

[0238] 용어 "아미드"는 본원에서 사용될 때,  기를 지칭하며, 상기 식에서, 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌기를 나타내거나, 또는 2개의 R은 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4개 내지 8개의

원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0239] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인지되며 비치환된 및 치환된 아민 및 이의 염, 예를 들어,

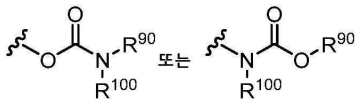


에 의해 표시될 수 있는 모이어티를 지칭하며, 상기 식에서, 각각의 R은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌기를 나타내거나, 또는 2개의 R이 그들이 부착되는 N 원자와 함께 고리 구조에 4개 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0240] 용어 "아미노알킬"은 본원에서 사용될 때, 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0241] 용어 "아르알킬"은 본원에서 사용될 때, 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0242] 용어 "아릴"은 본원에서 사용될 때, 고리의 각 원자가 탄소인 치환된 또는 비치환된 단일-고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 고리 중 적어도 하나가 방향족이고 예를 들어, 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로시클릴일 수 있는 두 개의 인접한 고리에 둘 이상의 탄소가 공통되는 둘 이상의 시클릭 고리를 가진 폴리시클릭 고리 시스템을 포함한다. 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.

[0243] 용어 "카르바메이트"는 당업계에 인지되며, 기  를 지칭하며, 상기 식에서, R^{90} 및 R^{100}은 독립적으로 수소 또는 하이드로카르빌기, 예를 들어 알킬기를 나타내며, 또는 R^{90} 및 R^{100}은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다. 용어 "카르보사이클", "카르보시클릭"은 본 명세서에서 사용될 때, 고리의 각 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 카르보사이클이라는 용어는 방향족 카르보사이클과 비방향족 카르보사이클을 모두 포함한다. 비방향족 카르보사이클에는 모든 탄소 원자가 포화된 시클로알칸 고리와 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 시클로알켄 고리가 모두 포함된다. "카르보사이클"은 5-7원 모노시클릭과 8-12원 바이시클릭 고리를 포함한다. 바이시클릭 카르보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 카르보사이클은 두 고리 사이에 하나, 둘 또는 셋 또는 더 많은 원자가 공유되는 바이시클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합 카르보사이클"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 바이시클릭 카르보사이클을 지칭한다. 융합 카르보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리에서 선택될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 방향족 고리, 예를 들어, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어, 시클로헥산, 시클로펜탄, 또는 시클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한, 포화, 불포화 및 방향족 바이시클릭 고리의 모든 조합은 카르보시클릭의 정의에 포함된다. 예시적인 "카르보사이클"은 시클로펜탄, 시클로헥산, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 1,5-시클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이시클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 융합 카르보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이시클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이시클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카르보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

[0244] "시클로알킬"기는 완전히 포화된 시클릭 탄화수소이다. "시클로알킬"은 모노시클릭 및 바이시클릭 고리를 포함한다. 일반적으로, 모노시클릭 시클로알킬기는 달리 정의되지 않는 한, 3개 내지 약 10개의 탄소 원자, 보다 일반적으로 3개 내지 8개의 탄소 원자를 가진다. 바이시클릭 시클로알킬의 두 번째 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 시클로알킬은 두 고리 사이에 하나, 둘 또는 셋 또는 더 많은 원자가 공유되는 바이시클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합 시클로알킬"은 각 고리가 다른 고리와 두 개의 인접한 원자를 공유하는 바이시클릭 시클로알킬을 지칭한다. 융합 바이시클릭 시클로알킬의 두 번째 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리 중에서 선택될 수 있다. "시클로알케닐"기는 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 시클릭 탄화수소이다.

[0245] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "카르보시클릴알킬"은 카르보사이클기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0246] 용어 "카보네이트"는 당업계에서 인지되며 $-OCO_2-R^{10}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^{10}은 하이드로카르빌 기를

나타낸다.

[0247] 본원에서 사용될 때, 용어 "카르복시"는 화학식 $-CO_2H$로 표시되는 기를 지칭한다.

[0248] 본원에서 사용될 때, 용어 "에스테르"는 $-C(O)OR^{10}$기를 지칭하며, 여기서 R^{10}은 하이드로카르빌기를 나타낸다.

[0249] 본원에서 사용될 때, 용어 "에테르"는 산소를 통해 다른 하이드로카르빌기에 연결된 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카르빌기의 에테르 치환기는 하이드로카르빌-O- 일 수 있다. 에테르는 대칭적이거나 비대칭적일 수 있다. 에테르의 예로는 헤테로사이클-O-헤테로사이클 및 아릴-O-헤테로사이클이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 에테르는 "알콕시알킬" 기를 포함하며, 이는 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.

[0250] 본원에서 사용될 때, 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로겐을 의미하며 클로로, 플루오로, 브로모, 및 이오도를 포함한다.

[0251] 본원에서 사용될 때, 용어 "헤타르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 헤타릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0252] 본원에서 사용될 때, 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자와 적어도 하나의 헤테로원자의 포화 또는 불포화 쇄를 지칭하며, 여기서 인접한 2개의 헤테로원자는 없다.

[0253] 본원에서 사용될 때, 용어 "헤테로알킬아미노"는 헤테로알킬기로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0254] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 고리 구조가 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는, 치환된 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 더욱 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 또한 둘 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 시클릭 고리 둘 이상을 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이며, 예를 들어, 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로아릴기는 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.

[0255] 본원에서 사용될 때, 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 외의 다른 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0256] 용어 "헤테로시클릴", "헤테로사이클", 및 "헤테로시클릭"은 치환된 또는 비치환된 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 더욱 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리를 지칭하며, 그 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로시클릴" 및 "헤테로시클릭"은 또한 둘 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통되는 시클릭 고리 둘 이상을 갖는 폴리시클릭 고리 시스템을 포함하며 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로시클릭이며, 예를 들어, 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴일 수 있다. 헤테로시클릴기는 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다. 헤테로시클릴기는 또한 옥소기에 의해 치환될 수 있다. 예를 들어, "헤테로시클릴"은 피롤리딘과 피롤리디논 둘 모두를 포함한다.

[0257] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "헤테로시클로알킬"은 헤테로사이클기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0258] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "헤테로시클로알킬아미노"는 헤테로시클로알킬기로 치환된 아미노기를 지칭한다.

[0259] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "하이드로카르빌"은 =O 또는 =S 치환기를 갖지 않는 탄소 원자를 통해 결합된 기를 지칭하며, 전형적으로 적어도 하나의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 백본을 갖지만, 선택적으로 헤테로원자를 포함할 수 있다. 따라서, 메틸, 에톡시에틸, 2-피리딜, 및 트리플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적을 위해 하이드로카르빌로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소에 =O 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)와 같은 치환기는 아니다. 하이드로카르빌기는 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클, 헤테로시클릴, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0260] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0261] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때, 용어 "저급"은 치환기에 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의, 비수소 원자가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어

"저급 알킬"은 10개 이하, 바람직하게는 6개 이하의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시 치환기는, 그들이 단독으로 나타나는지 또는 하이드록시알킬 및 아르알킬(이 경우, 예를 들어 아릴기 내의 원자는 알킬 치환기의 탄소 원자를 계수할 때 계수하지 않음) 설명에서와 같은, 다른 치환기와 조합하여 나타나는지 간에, 각각 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 또는 저급 알콕시이다.

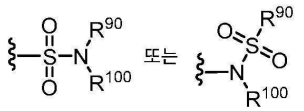
[0262] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "옥소"는 카르보닐기를 지칭한다. 옥소 치환기가, 옥소-치환된 시클로알킬기(예를 들어, 3-옥소-시클로부틸)에서처럼, 그렇지 않으면 포화된 기에서 발생할 경우, 치환된 기는 여전히 포화된 기임을 의도한다. 기가 "옥소"기에 의해 치환된 것으로 지칭될 경우, 이것은 카르보닐 모이어티(즉, -C(=O)-)가 메틸렌 단위(즉, $-CH_2-$)를 대체함을 의미할 수 있다.

[0263] 용어 "폴리시클릴", "폴리사이클", 및 "폴리시클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통된 둘 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로시클릴)를 지칭하며, 예를 들어, 고리는 "융합된 고리"이다. 폴리사이클의 각 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 실시형태에서, 폴리사이클의 각 고리는 고리에 3개 내지 10개 원자, 바람직하게는 5개 내지 7개 원자를 함유한다.

[0264] 용어 "실릴"은 부착된 3개의 하이드로카르빌 모이어티를 가진 실리콘 모이어티를 지칭한다.

[0265] 용어 "치환된"은 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "치환된"은 그러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르며 그 치환은 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해서와 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 생성한다는 내포된 단서를 포함함이 이해될 것이다. 본원에서 사용될 때, 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 포함하는 것으로 간주된다. 광범위한 양태에서, 허용가능한 치환기는 유기 화합물의 어시클릭 및 시클릭, 분지형 및 비분지형, 카르보시클릭 및 헤테로시클릭, 방향족 및 비-방향족 치환기를 포함한다. 허용가능한 치환기는 하나 이상일 수 있고 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 다를 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족하는, 본원에 개시된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 개시된 임의의 치환기, 예를 들어, 알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 할로겐, 하이드록실, 카르보닐(예를 들어, 카르복실, 알콕시카르보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카르보닐(예를 들어, 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕실, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로시클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 적절한 경우, 치환기 자체가 치환될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴"기 또는 모이어티에 대한 언급은 암묵적으로 치환된 변이체와 비치환된 변이체를 모두 포함한다.

[0266] 용어 "설페이트"는 당업계에서 인지되며 기 $-OSO_3H$, 또는 그의 약학적 허용 염을 지칭한다.

[0267] 용어 "설폰아미드"는 당업계에서 인지되며 일반식  에 의해 표시되는 기를 지칭하며, 상기 식에서 R^{90} 및 R^{100}은 독립적으로 수소 또는 알킬과 같은 하이드로카르빌을 나타내며, 또는 R^{90} 및 R^{100}은 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4개 내지 8개 원자를 가진 헤테로사이클을 완성한다.

[0268] 용어 "설폭사이드"는 당업계에서 인지되며 -S(O)-R 기를 지칭하며, 여기서 R은 하이드로카르빌을 나타낸다.

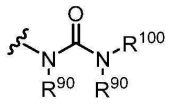
[0269] 용어 "설포네이트"는 당업계에서 인지되며 기 SO_3H 또는 이의 약학적 허용 염을 지칭한다.

[0270] 용어 "설폰"은 당업계에서 인지되며 기 $-S(O)_2-R$을 지칭하며, 여기서 R은 하이드로카르빌을 나타낸다.

[0271] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "티오알킬"은 티올기로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0272] 본원에서 사용될 때, 용어 "티오에스테르"는 기 -C(O)SR 또는 -SC(O)R을 지칭하며, 여기서 R_{10}은 하이드로카르빌을 나타낸다.

[0273] 본원에서 사용될 때, "티오에테르"는 산소가 황으로 대체된 에테르와 동등하다.

[0274] 용어 "우레아"는 당업계에서 인지되며 일반식  에 의해 표시될 수 있으며, 상기 식에서 R^{90} 및 R^{100}은 독립적으로 수소 또는 알킬과 같은 하이드로카르빌을 나타내며, 또는 R^{90} 및 R^{100} 중 어느 하나는 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4개 내지 8개 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0275] "보호기"는 분자 내 반응성 작용기에 부착될 때 작용기의 반응성을 차단, 감소 또는 방지하는 원자의 기를 지칭한다. 일반적으로, 보호기는 합성 과정 동안 원하는 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호기의 예는 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry,* 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 및 Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY에서 찾을 수 있다. 대표적인 질소 보호기는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐("CBZ"), tert-부톡시카르보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐("NVOC") 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호기는 하이드록실 기가 아실화(에스테르화) 또는 알킬화된 것들, 예를 들어, 벤질 및 트리틸 에테르뿐만 아니라, 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르(예를 들어, TMS 또는 TIPS 기), 글리콜 에테르, 예를 들어, 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체 및 알릴 에테르를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0276] 본원에서 사용될 때, 질환 또는 병태를 "예방"하는 치료제는 통계적 샘플에서 처리되지 않은 대조군 샘플에 비해 처리된 샘플에서 질환 또는 병태의 발병을 감소시키거나, 또는 처리되지 않은 대조군 샘플에 비해 질환 또는 병태의 개시를 지연시키거나 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

[0277] 용어 "치료하다"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당업계에서 인지되며 대상 조성물 중 하나 이상의 주체에 대한 투여를 포함한다. 원치 않는 병태의 임상적 징후(예를 들어, 주체 동물의 질병 또는 기타 원치 않는 상태) 이전에 투여되는 경우, 치료는 예방적인 한편(즉, 원치 않는 병태가 발생하지 않도록 주체를 보호한다), 원치 않는 병태가 나타난 후에 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 기존의 원치 않는 병태 또는 그 부작용을 감소시키거나, 개선하거나, 또는 안정화하는 것을 의도함).

[0278] 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에서 본 발명의 치료 활성제(예를 들어, 화학식 I의 화합물)로 전환되는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 전구약물을 만드는 일반적인 방법은 생리학적 조건에서 가수분해되어 원하는 분자를 드러내는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 실시형태에서, 전구약물은 주체 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 카르보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카르복실산의 에스테르 또는 카르보네이트)는 본 발명의 바람직한 전구약물이다. 특정 실시형태에서, 상기에서 나타낸 제형 내의 화학식 I의 화합물의 일부 또는 전부는 상응하는 적합한 전구약물로 대체될 수 있으며, 예를 들어, 모 화합물의 하이드록실은 에스테르로서 제공되거나, 또는 모 화합물에 존재하는 카르보네이트 또는 카르복실산은 에스테르로 제공된다. 용어 "MK2 관련 질환"은 질환 또는 장애의 이환율 또는 증상에서 MK2가 역할을 하는 질환 또는 병태이다. 예를 들어, MK2-관련 질환에는 염증성 질병, 자가면역 질병, 파괴성 골 질환, 증식성 질환, 혈관신생 질환, 감염성 질병, 신경퇴행성 질병 및 바이러스성 질병이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0279] 본원에서 사용될 때, 용어 "염증성 질환" 또는 "염증성 질병"에는 염증에 의해 야기되거나 주로 야기되는 질병 및 질환, 및 염증이 질병 또는 질환의 이환율 또는 증상, 질병 또는 질환의 전파, 질병 또는 질환의 증상의 악화 및/또는 질병 또는 질환으로 인한 환자의 예후 악화 또는 생존 시간의 악화에서 역할을 하는 질병 및 질환을 포함한다.

[0280] **실시예**

[0281] **A. 화학적 합성**

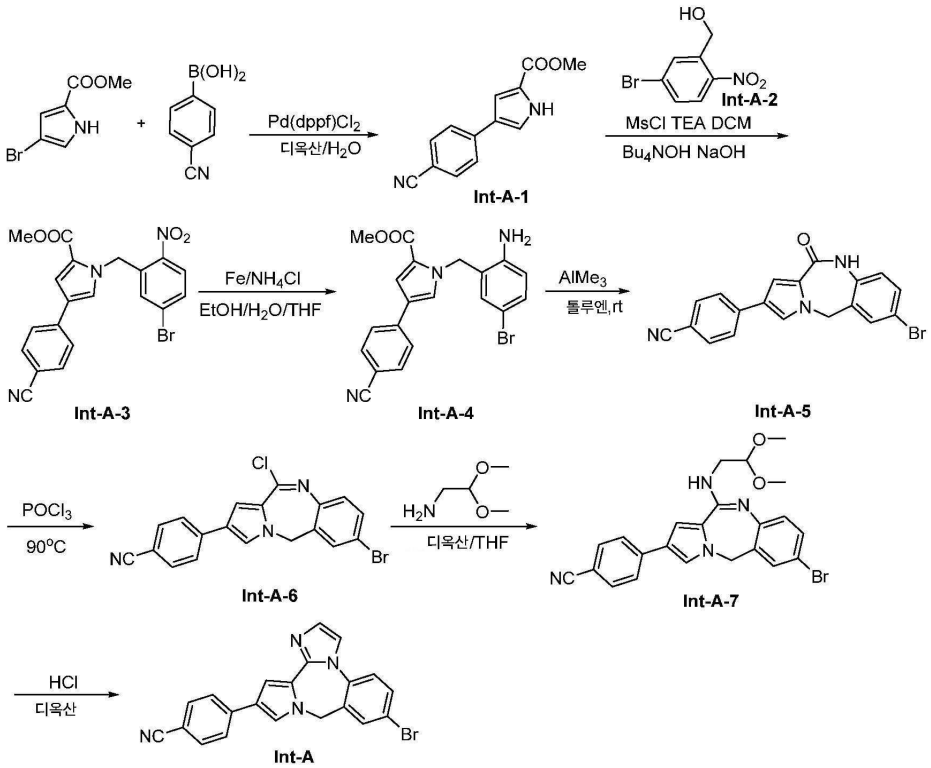
[0282] 본 발명의 화합물을 제조하는 방법에 사용되는 일반적인 절차는 하기에 기재되어 있다.

[0283] **일반적인 방법**

[0284] 모든 용매 및 시약은 상업적 공급원에서 입수하였고 달리 명시하지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다. NMR 스펙트럼은 400MHz에서 작동하는 브루커 네오(Bruker Neo) 400M 분광계에서 수득하였다. 화학적 이동은 표시된 용

매에서의 테트라메틸실란 공명으로부터 백만분율(δ)로 보고된다. LC-질량 스펙트럼은 구배 용리를 이용하여 용매 A(0.05% TFA를 가진 ACN) 및 B(0.05% TFA를 가진 물)의 혼합물을 이용한 용리로 웰치 바이오메이트(Welch Biomate) 컬럼(C18, 2.7um, 4.6*50mm)을 사용하여 어질런트(Agilent) 1260-6125B 단일 사중극자 질량 분석기로 측정하였다. 검출은 DAD(254nm 및 210nm)에 의해 이루어졌다. 이온화는 ESI에 의해 수행되었다. 스펙트럼은 켐스테이션(Chemstation) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 분석 HPLC는 용매 A(0.05% TFA를 가진 ACN) 및 B(0.05% TFA를 가진 물)의 혼합물로 용리하여 YMC 팩 프로(Pack Pro) 컬럼(C18 S-3um, 12nm, 150*2.0mm)에서 산-함유 조건하에서; 또는 구배 용리를 이용하여 용매 C(0.1% NH_4OH를 가진 물) 및 D(0.1% NH_4OH를 가진 ACN)의 혼합물로 용리하여 어질런트 포로쉘(Agilent Poroshell) HPH C18 컬럼(2.7 um, 2.1*150 mm)에서 염기-함유 조건하에서, 워터스(Waters) ARC 시스템에서 수행하였다. 검출은 DAD(254 nm 및 210 nm)에 의해 이루어졌다. 분취용 HPLC는 웰치 C18 컬럼(5um, 25*150mm)을 사용하여 단일 사중극자 질량 분석기와 결합된 워터스 AutoP 시스템에서 수행되었으며, 용매 A와 B의 혼합물로 용리하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 실험 절차에 표시된 대로 용매 혼합물로 용리하여 웰치 웰플래쉬(Welch WelFlash) 플래시 컬럼(40-63um)을 사용하여 바이오테이지 이소레라 프라임(Biotage Isolera Prime) 시스템에서 수행하였다.

[0285] **반응식 1:**



[0286]

[0287] **메틸 4-(4-시아노페닐)-1H-피롤-2-카르복실레이트(Int-A-1)**

[0288] 디옥산/H_2O(1.8 L, 5:1)중 메틸 4-브로모-1H-피롤-2-카르복실레이트(100 g, 489 mmol), ((4-시아노페닐)붕산(108 g, 734.6 mmol), K_2CO_3(202 g, 1467 mmol, 3.0 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$(17.9 g, 24.5 mmol, 0.05 eq.)의 현탁액을 탈기시킨 후 N_2하에서 20시간 동안 100℃로 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 교반하면서 얼음물(2L)에 부었다. 형성된 침전물을 여과로 수집하고, DCM(~3L)에 재용해하고 염수로 세척했다. 유기 용매를 짧은 실리카 겔 컬럼에 통과시키고 PE:DCM(1:1)으로 용출시켰다. 생성물-함유 분획을 합하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(~1L)에 재용해하고, 여기에 10L의 석유 에테르를 천천히 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 1시간 동안 교반한 후 여과에 의해 수집하고, 건조하여 원하는 생성물(92 g, 순도 93%)을 연황색

ESI: $[M+H]^+$ = 227.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ12.30 (br. s., 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.33 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H).

고체로 수득하였다.

[0289] **(5-브로모-2-니트로페닐)메탄올(Int-A-2)**

[0290] 0℃의 MeOH(1.0 L) 중 5-브로모-2-니트로벤즈알데히드(250 g, 1.086 mol)의 용액에, $NaBH_4$(12.4 g, 326 mmol)를 30분에 걸쳐서 배치식으로 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 가온하고 10분 동안 계속 교반하였다. 이어서 포화 NH_4Cl(1L)을 천천히 첨가하여 혼합물을 켄칭하고 감압하에 농축하여 휘발성 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA(1L X 3)로 추출하고, 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시킨 후, 감압 농축하여 원하는 생성물(252 g, 1086 mmol)을 백색 고체로 얻었다.

ESI: $[M+H]^+$ = 232.2/234.2; ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 - 7.91 (m, 2H), 7.55 (dd, J=1.8, 8.8 Hz, 1H), 4.97 (br. s., 2H), 2.77 (br. s, 1H).

[0291] **메틸 1-(5-브로모-2-니트로벤질)-4-(4-시아노페닐)-1H-피롤-2-카르복실레이트(Int-A-3)**

[0292] DCM(1.5 L) 중 화합물 **Int-A-2**(105 g, 442.5 mmol) 및 TEA(123 mL, 885 mmol, 2.0eq.)의 용액에 MsCl(37.6 mL, 486.7 mmol, 1.1 eq.)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 0.5시간동안 교반하였다. 화합물 **Int-A-1**(100 g, 442.5 mmol)을 용액에 첨가한 후 테트라부틸암모늄 하이드록사이드(45 g, 44.2 mmol, 0.1 eq.) 및 NaOH 용액(2M, 1.1 L, 5.0eq.)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 황색 고체를 여과에 의해 수집하였다. 잔류물에 EtOH(200 mL)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하여 회백색 고체로 원하는 생성물(280 g, 636 mmol, 71.9% 수율)을 수득하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 440.1/ 442.1; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 5H), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.29 (s, 3H).

[0293] **메틸 1-(2-아미노-5-브로모벤질)-4-(4-시아노페닐)-1H-피롤-2-카르복실레이트 (Int-A-4)**

[0294] EtOH(2 L), H_2O(1 L) 및 THF(2 L) 중 화합물 **Int-A-3**(186 g, 423.4 mmol), Fe(118.2 g, 2.1 mol) 및 NH_4Cl(226.5 g, 4.2 mol, 10.0 eq.)의 현탁액을 2시간동안 80℃로 가열하였다. 이어서 혼합물을 농축 건조시키고 잔류물을 뜨거운 THF(20 L*5)에 재용해시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 EtOH(1L)로 슬러리화하고 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하여 수집하여 원하는 생성물(138 g)을 얻었다.

ESI: $[M+H]^+$ = 410.2/412.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (br. s., 1H), 7.85 - 7.68 (m, 4H), 7.50 (br. s., 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 5.37 (br. s., 4H), 3.73 (br. s., 3H).

[0295] **4-(7-브로모-11-옥소-10,11-디하이드로-5H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-2-일) 벤조니트릴(Int-A-5)**

[0296] 톨루엔(1 L)중 화합물 **Int-A-4**(100 g, 244 mmol)의 현탁액에 Me_3Al(톨루엔중에 2 M, 609 mL)을 0℃에서 적가하고 혼합물을 N_2하에서 20℃에서 10시간동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 1M 얼음 HCl(2M, 500 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 $NaHCO_3$(1 L)로 세척하였다. 고체를 EtOH(700 mL)로 슬러리화하고 2시간 동안 교반한 다음 여과에 의해 수집하였다. 진공 건조 후, 원하는 생성물(86.2 g, 166 mmol, 93.7% 수율)을

ESI: $[M+H]^+$ = 378.2/380.2; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.30 (s, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.66 (dd, J = 2.0, 4.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

황색 고체로 얻었다.

[0297] **4-(7-브로모-11-클로로-5H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-2-y일)벤조니트릴(Int-A-6)**

[0298] $POCl_3$(300 mL) 중 화합물 **Int-A-5**(80 g, 211 mol)의 용액을 90℃에서 18시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 농축하고 잔류물을 EA(3L)에 용해시켰다. 유기 용액을 얼음 $NaHCO_3$ 용액(2L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 감압 하에서 농축한 후, 미정제 생성물(76 g, 93.7% 수율)을 다음 단계에서 즉시 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 396.2/398.2

[0299] **4-(7-브로모-11-((2,2-디메톡시에틸)아미노)-5H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4] 디아제핀-2-일)벤조니트릴(Int-A-7)**

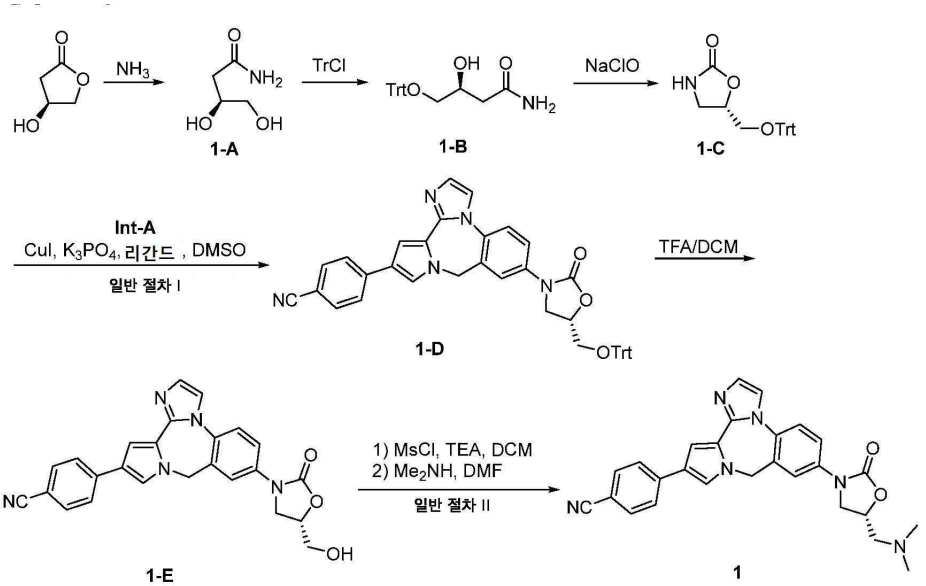
[0300] THF/디옥산(500 mL/1 L) 중 화합물 **Int-A-6**(75 g, 190 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시에탄아민(100 g, 949 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 EA(300 mL)에 재용해시키고 HCl(1M, 1.2 L)을 상기 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가하는 동안 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하였다. 필터 케이크를 EA로 여러 번 세척하고 진공 건조하여 원하는 생성물(습윤 고체)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 465.2/467.2

[0301] **4-(7-브로모-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일) 벤조니트릴(Int-A)**

[0302] 디옥산(800 mL) 중 상기 고체의 용액에 HCl(1 M, 400 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 포화 $NaHCO_3$ 용액(1 L)에 이어서 탈이온수(1 L)로 세척하였다. 이어서 고체를 MeOH(300 mL)로 다시 슬러리화하였다. 여과 후, 필터 케이크를 수집하고 진공 하에 건조시켜 원하는 생성물을 백색 고체(36 g)로 얻었다.

[0303] ESI: $[M+H]^+$ = 401.2/403.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.75-7.774(m, 4H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H).

[0304] **반응식 2:**



[0305]

[0306] **(S)-3,4-디하이드록시부탄아미드(1-A)**

[0307] MeOH(7 mol/L, 12 mL) 중 NH_3 용액 중 (*S*)-4-하이드록시디하이드로퓨란-2(3H)-온(5 g, 49 mmol)의 용액을 25℃에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 원하는 생성물(6 g, 수율 100%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =120.1

[0308] **(S)-3-하이드록시-4-(트리틸옥시)부탄아미드(1-B)**

[0309] THF(25 mL) 및 DMF(25 mL) 중 화합물 **011-A**(6 g, 50.39 mmol) 및 피리딘(6 mL)의 용액에 트리틸 클로라이드(15.45 g, 55.43 mmol)를 첨가하고 25℃에서 18시간동안 교반하였다. 그 다음 혼합물에 NH_4Cl aq.(200 mL) 및 EA(200 mL)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물의 유기층을 분리하고 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과 및 농축하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다(5.3 g, 수율: 29%). ESI: [M+H] = 362.1

[0310] **(S)-4-(((2-옥소옥사졸리딘-5-일)메톡시)디페닐메틸)벤젠-1-일륨(1-C)**

[0311] THF(47 mL) 중 화합물 **1-B**(5.67 g, 15.7 mmol) 및 13% NaClO(25.2 mL)의 용액에 H_2O(15.75 mL) 중 NaOH(2.52 g 63.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 물(200 mL) 및 EA(200 mL)를 첨가하기 전에 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물의 유기층을 분리하고 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과하고 감압농축한 후, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM: MeOH=40:1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(3.87 g, 수율: 68.6%). ESI: $[M+H]^+$ = 360.2

[0312] **일반 절차 I- 울만(Ullmann) 반응:**

[0313] **(S)-4-(7-(2-옥소-5-((트리틸옥시)메틸)옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(1-D)**

[0314] 무수 DMSO(2 mL)중 **Int-A**(100 mg, 0.25 mmol), 화합물 **1-C**(134.25 mg, 0.37 mmol), CuI(4.75 mg, 0.025 mmol), Cs_2CO_3(162.4 mg, 0.5 mmol), 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민(7.09 mg, 0.05 mmol)의 용액을 115℃에서 N_2하에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 H_2O(10 mL), EA(10 mL) 및 NH_4OH:NH_4Cl=1:10(30 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반한 다음 여과하였다. 여액의 유기층을 분리하고 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM: MeOH=30:1)로 정제하여 원하는 화합물을 갈색 고체로 얻었다(230 mg, 수율> 99%). ESI: $[M+H]^+$ = 680.3

[0315] **(S)-4-(7-(5-(하이드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(1-E)**

[0316] DCM(10 mL) 중 화합물 **1-D**(230 mg, 0.34 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반한 후, 용액에 $NaHCO_3$(20 mL) 및 DCM(20 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM: MeOH=100:1)로 정제하여 원하는 생성물을 갈색 고체로 얻었다(117.4 mg, 수율: 73%). ESI: $[M+H]^+$ = 348.1

[0317] **일반 절차 II:**

[0318] **(R)-4-(7-(5-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(1)**

[0319] DCM(50 mL) 중 화합물 **1-E**(100 mg, 0.23 mmol), TEA(46.25 mg, 0.46 mmol)의 용액에 MsCl(0.1 mL, 1.26 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 얻어진 용액을 0℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수(100 mL)로 희석하고 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여과 및 농축 후, 미정제 화합물을 갈색 고체(115 mg)로 얻고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 516.1. DMF (2 mL) 중 상기 화합물(50 mg, 0.1 mmol), THF (2 mL, 2 mmol)중 Me_2NH의 용액을 마이크로웨이브 반응기에 100 ℃에서 2시간 동안 두었다. 혼합물을 H_2O(50mL)로 희석하고 DCM(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색 고체로서 원하는 화합물을 얻었다(11.1 mg, 수율: 23%).

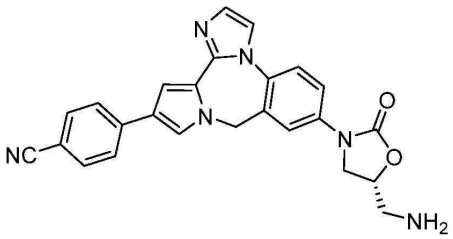
ESI: $[M+H]^+$ = 465.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.9 (brs,1H), 7.6-8.0 (m, 10H), 7.55 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.30 (t, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.68 (s, 1H), 2.38 (s, 1H).

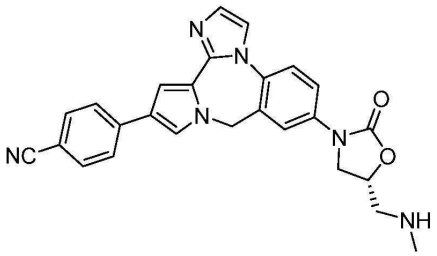
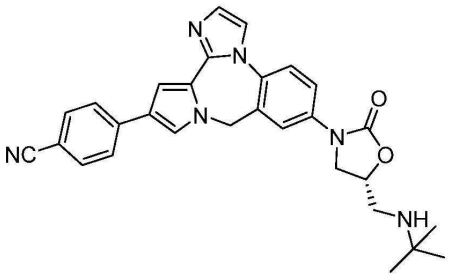
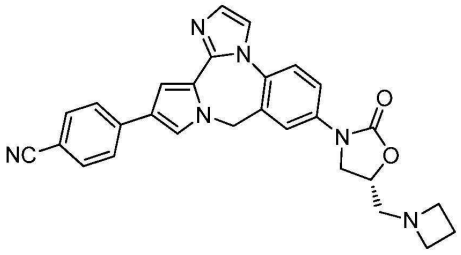
[0320]

[0321] 상기에 개시된 절차를 사용하여, 표 3의 하기 실시예를 합성하였다.

[0322] [표 3]

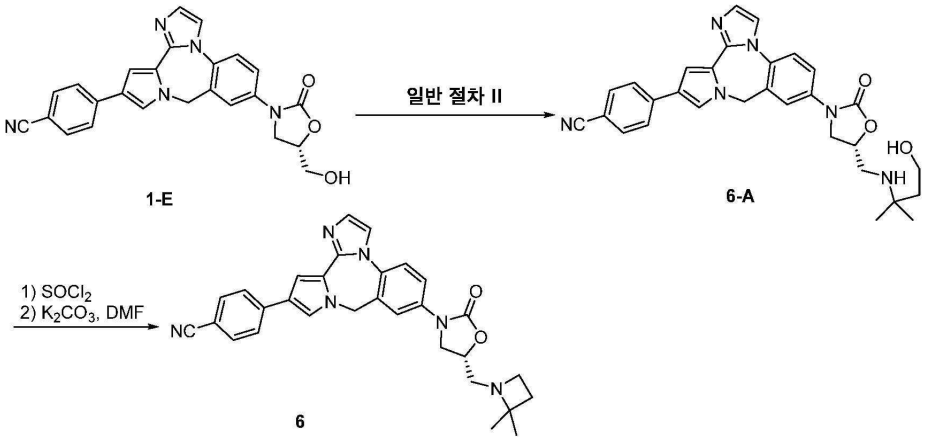
[0323]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	2	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.37 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 1H).	437.2

	**3**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.7, 3.8 Hz, 4H), 7.70 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.38 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 3.50 – 3.45 (m, 3H), 2.82 (s, 3H).	451.2
	**4**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.01 (dd, J = 13.0, 2.1 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.39 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.49 (dt, J = 23.0, 11.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).	493.2
	**5**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.02 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 4H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.06 – 4.96 (m, 4H), 4.32 (dd, J = 17.1, 8.5 Hz, 4H), 3.91 (dd, J = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.59 (m, 2H).	477.2

[0324]

[0325] 반응식 3:



[0326]

[0327] (R)-4-(7-(5-(((4-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)아미노)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-y일)벤조니트릴(6-A)

[0328] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **6-A**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 523.2.

[0329] (R)-4-(7-(5-((2,2-디메틸아제티딘-1-일)메틸)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-

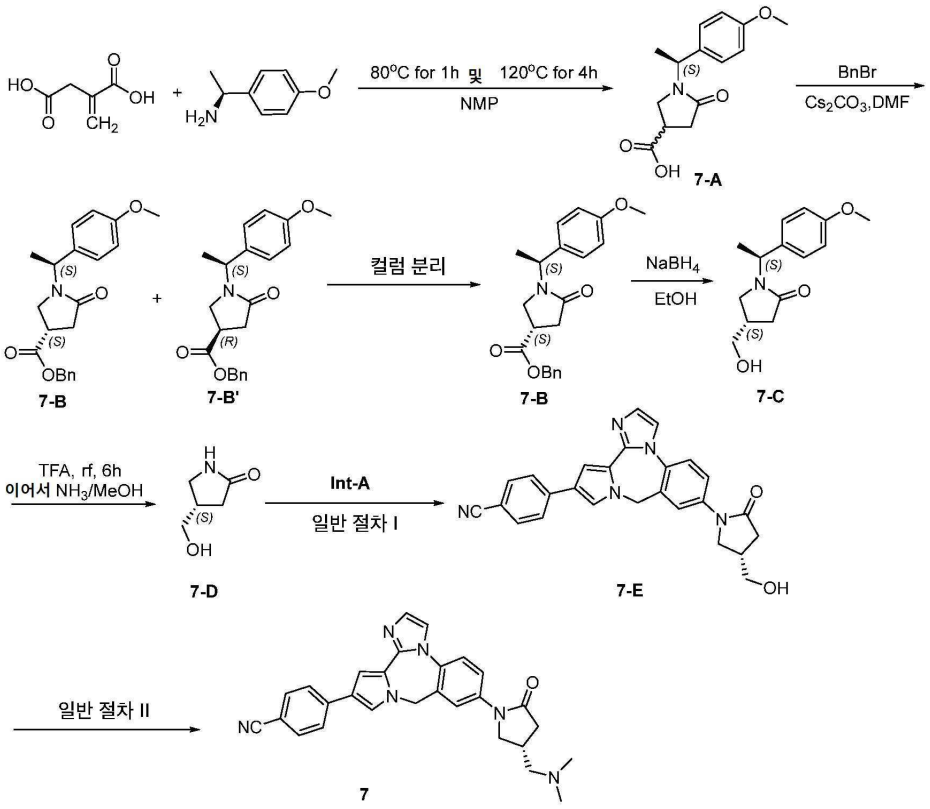
a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(6)

[0330] 건조 DCM(1 mL) 중 화합물 **6-A**의 용액에 $SOCl_2$(1 방울)을 첨가하고, 생성된 용액을 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하여 미정제 화합물(11 mg)을 얻었다. ESI: [M+H]+ = 541.2. 건조 DMF(1 mL) 중 상기 화합물(11 mg, 0.02 mmol)의 용액에 K_2CO_3(10 mg)을 첨가하고, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 80℃에서 2시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 농축하고 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(2 mg, 수율: 20%).

ESI: $[M+H]^+$ = 505.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.01 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 4H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.36 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.90 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.69 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[0331]

[0332] **반응식 4:**



[0333]

[0334] 1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실산(7-A)

[0335] 1-메틸-2-피롤리디논(80 mL) 중 (S)-1-(4-메톡시페닐)에탄아민(13.5 g, 99.15 mmol) 및 이타콘산(13 g, 98.2 mmol)의 현탁액을 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 용액을 120℃에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 탈염수 500 mL에 부었다. 형성된 침전물을 여과하고, 탈염수로 세척하고, 50℃에서 건조하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(21 g, 79.8 mmol, 89% 수율).

[0336] (S)-벤질-1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트 (7-B).

[0337] DMF(100 mL) 중 화합물 **7-A**(21 g, 79.8 mmol), 벤질브로마이드(10.34 mL, 87.8 mmol, 1.1eq.) 및 세슘 카보네이트(28.55 g, 87.8 mmol, 1.1eq.)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 물과 에틸아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 EtOAc(200 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매 구배: 5% 내지 50% 석유 에

테르/에틸 아세테이트)로 정제하여 (S)-벤질 1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(11.2 g, 31.73 mmol, 39.7% 수율)를 제1 용출액(eluent)으로 그리고 (R)-벤질 1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(11.6 g, 32.86 mmol, 41.2% 수율)를 제2 용출액으로 얻었다.

7-B: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.20 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 2H), 5.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (dd, *J* = 9.4, 5.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.73 (qd, *J* = 17.1, 8.4 Hz, 2H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H)

7-B': ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 – 7.30 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 5.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.28 – 3.14 (m, 2H), 2.80 – 2.61 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). ESI: $[M+H]^+$ = 354

[0338]

[0339] **(S)-4-(하이드록시메틸)-1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)피롤리딘-2-온(007-C)**

[0340] EtOH(75 mL) 중 화합물 **7-B**(11.2 g, 31.7 mmol)의 용액에 0℃에서 $NaBH_4$(4.2 g, 111 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. NH_4Cl을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. EtOAc를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 * 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE: EA= 5:1 내지 DCM: MeOH= 100:1)로 정제하여 원하는 알코올(7.5 g, 30.12 mmol, 95% 수율)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =250

[0341] **(S)-4-(하이드록시메틸) 피롤리딘-2-온-D)**

[0342] TFA(40 mL) 중 화합물 **7-C**(7.5 g, 30.12 mmol, 1.0eq)의 용액을 80℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH(50 mL)에 재용해시키고, $NH_3 \cdot H_2O$를 상기 용액에 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM: MeOH = 100:1 내지 10:1)로 정제하여 원하는 생성물(3.0 g, 26.1 mmol)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ = 116; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 3.58 – 3.51 (m, 2H), 3.51 – 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 17.1, 9.1 Hz, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 1H).

[0343] **(S)-4-(7-(4-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴 07-E)**

[0344] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **7-E**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 436

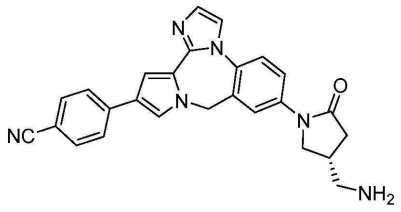
[0345] **(R)-4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(7)**

[0346] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **7**을 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 436.3; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.05 (dd, *J* = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 2.83 – 2.71 (m, 2H), 2.51 (dd, *J* = 12.3, 7.7 Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 6H).

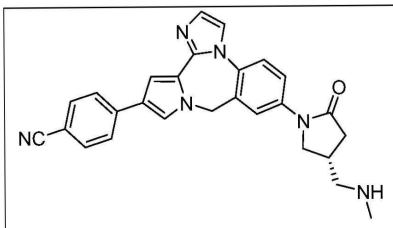
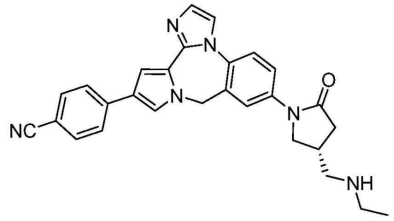
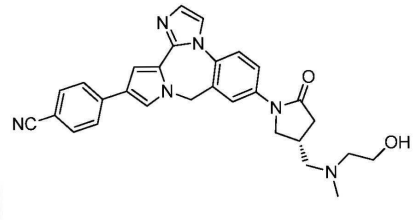
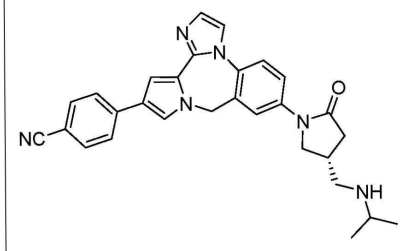
[0347]

[0348] 상기에 개시된 절차를 이용하여, **표 4**의 하기 실시예를 합성하였다.

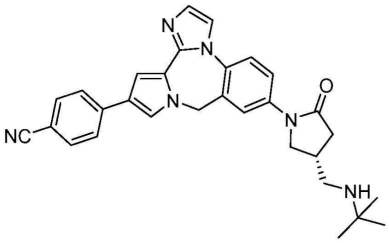
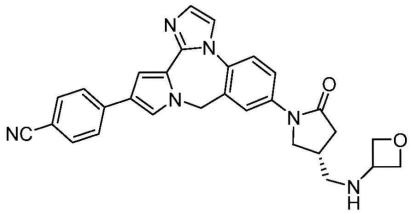
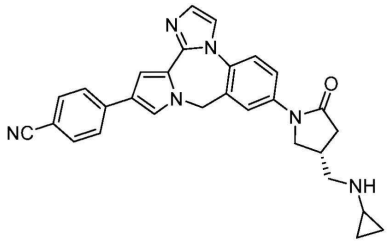
[0349] [표 4]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**8**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75–7.66 (m, 8H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 9.7, 7.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 15.5, 6.0 Hz, 1H).	435.5

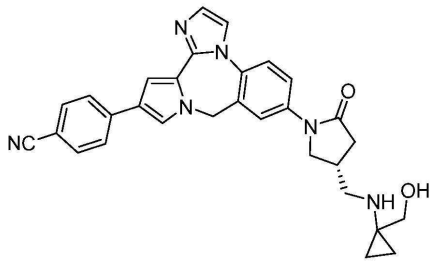
[0350]

	**9**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (s, 2H), 7.97 – 7.63 (m, 8H), 7.38 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.03 – 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 16.8, 6.8 Hz, 1H).	449.2
	**10**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.57 (m, 7H), 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.11 (dd, J = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.08 – 2.74 (m, 6H), 2.51 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	463.2
	**11**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.10 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.20 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.97 – 3.88 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.6, 8.0, 5.4 Hz, 3H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H).	493.2
	**12**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 3H), 7.67 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 – 4.12 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 2.58 (dd, J = 20.2, 11.0 Hz,	477.2

[0351]

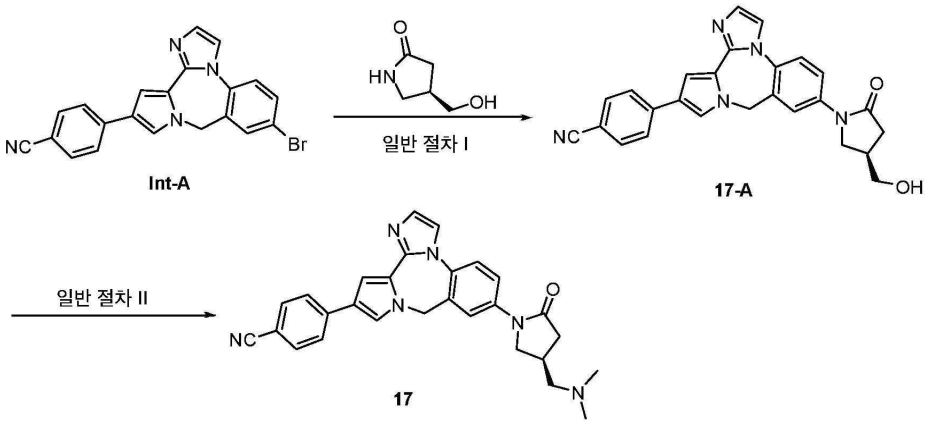
		1H), 1.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H).	
	**13**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.59 (q, *J* = 11.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).	491.2
	**14**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.77- 7.69 (m, 7H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.70 (dd, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.40 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.15 – 3.04 (m, 1H), 2.95 – 2.86 (m, 2H), 2.58 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H).	491.2
	**15**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59(m, 6H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.06 (dd, *J* = 9.7, 7.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 26.0, 21.3, 9.1 Hz, 4H), 2.44 (dd, *J* = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 0.53(d, *J* = 4.7Hz, 2H), 0.47 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H).	475.2

[0352]

	**16**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.76 -7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.27 – 4.08 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 15.5, 13.5, 10.2 Hz, 2H), 2.66 – 2.52 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.19 – 0.89 (m, 4H).	505.2

[0353]

[0354] 반응식 5:



[0355]

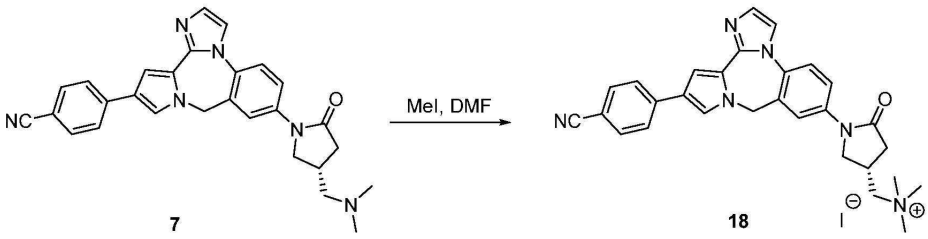
[0356] (S)-4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(17)

[0357] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 17을 합성하였다:

ESI: $[M+H]^+$ = 463.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.10 (dd, J = 15.3, 2.3 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 4H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.19 (dd, J = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 2.91 (dd, J = 16.9, 8.7 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.0, 8.5 Hz, 1H).

[0358]

[0359] 반응식 6:



[0360]

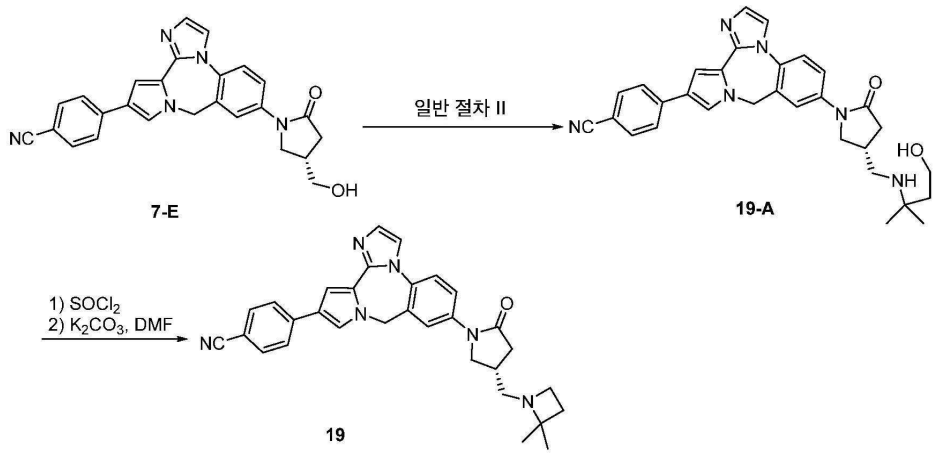
[0361] (S)-1-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)-N,N,N-트리메틸메타나미늄 이오다이드(18)

[0362] DMF(2 mL) 중 화합물 007(10 mg, 0.02 mmol)의 용액에 실온에서 이오도메탄(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1 mg, 수율: 8%).

ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 16.3, 8.6 Hz, 6H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.15 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (s, 9H), 2.85 (dd, J = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 2.69 – 2.65 (m, 1H), 2.34 – 2.31 (m, 2H).

[0363]

[0364] 반응식 7:



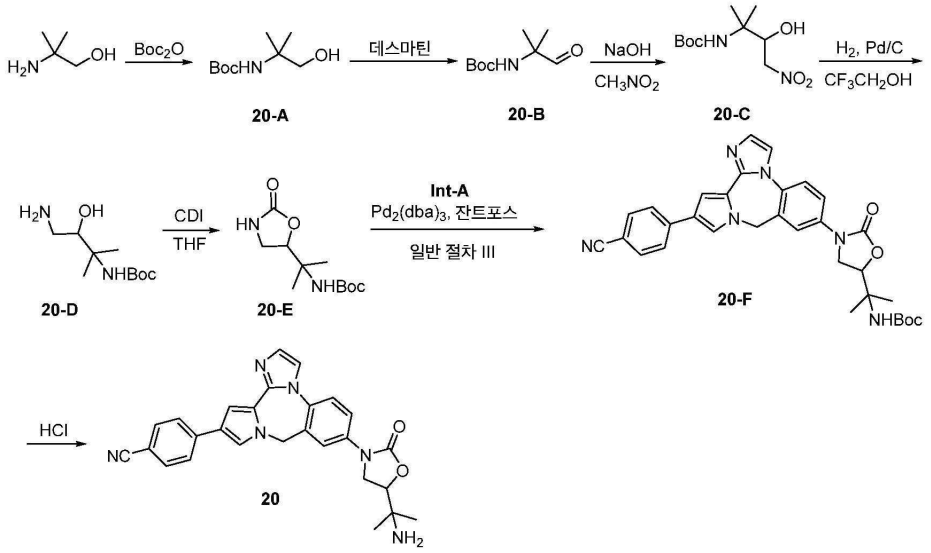
[0365]

[0366] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 19를 합성하였다.

[0367] ESI: $[M+H]^+$ = 503.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (dd, J = 9.7, 7.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 16.9, 8.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.7, 9.7 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 1H), 1.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.25 (d, J = 2.5 Hz, 6H).

[0368]

[0369] 반응식 8:



[0370]

[0371] <u>tert-부틸 (1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트(20-A)</u>

[0372] DCM(200 mL) 중 2-아미노-2-메틸프로판-1-올(44.5 g, 0.5 mol) 및 TEA(60.7 g, 0.6 mol)의 용액에 Boc_2O(109.1 g, 0.5 mol)를 0℃에서 분액식으로 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(94.6 g, 수율: 94%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ = 190

[0373] tert-부틸 (2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트(20-B)

[0374] DCM(200 mL) 중 화합물 **20-A**(20 g, 105.7 mmol)의 용액에 DMP(53.8 g, 126.8 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 Na_2SO_3 용액으로 켄칭하였다. 이어서 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(15.8 g, 수율: 79.9%).

[0375] ESI: $[M+H]^+$ = 188; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.42 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 6H).

[0376] tert-부틸 (3-하이드록시-2-메틸-4-니트로부탄-2-일)카르바메이트(20-C)

[0377] EtOH(80 mL) 중 화합물 **20-B**(8 g, 42.7 mmol) 및 니트로메탄(2.6 g, 42.7 mmol)의 용액에 NaOH(10 mol/L, 4.3 mL)를 0℃에서 적가한 다음, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HOAc로 pH< 6으로 켄칭하고 EA로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(9.2 g, 수율: 86.7%)을 얻었다.

[0378] ESI: $[M+H]^+$ = 249; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.60 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.3, 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

[0379] tert-부틸 (4-아미노-3-하이드록시-2-메틸부탄-2-일)카르바메이트(20-D)

[0380] CF_3CH_2OH(100 mL) 중 화합물 **20-C**(4.0 g, 16.1 mmol)의 용액에 Pd/C(0.4 g, 10%)를 첨가하고 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 수소 분위기 하에 50 psi에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하고; 여액을 감압하에 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(3.2 g, 수율: 91%). ESI: $[M+H]^+$ = 219.

[0381] tert-부틸 (2-(2-옥소옥사졸리딘-5-일)프로판-2-일)카르바메이트(20-E)

[0382] THF(30 mL) 중 화합물 **20-D**(2.2 g, 9.6 mmol)의 용액에 CDI(4.7 g, 28.9 mmol)를 0℃에서 N_2하에서 첨가하고 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 N_2하에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 0.5N HCl(100 mL)로 세척하여 pH< 7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.6 g, 수율: 60.8%).

[0383] ESI: $[M+H]^+$ = 245; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.41 (s, 1H), 5.00 (dd, *J* = 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.55 (dt, *J* = 16.2, 8.7 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

[0384] **일반 절차 III:**

[0385] tert-부틸(2-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4] 디아제핀-7-일)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)프로판-2-일)카르바메이트(20-F)

[0386] DMA(30 mL) 중 화합물 **Int-A**(2.0 g, 5 mmol), 화합물 **20-E**(1.50 g, 6 mmol)의 현탁액에 $Pd_2(dba)_3$(0.92 g, 1.0 mmol), 잔트포스(Xantphos)(1.16 g, 2 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.25 g, 10 mmol)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 N_2하에서 24시간 동안 80℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM/MeOH(20/1, 200 mL)로 희석하고 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔류물을 빙수에 부었다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 이를 먼저 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제한 다음, DCM/EA(100/1-1/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 재정제하여 원하는 화합물을 얻었다(2.0 g, 수율: 71.4%). ESI: $[M+H]^+$ = 565.2

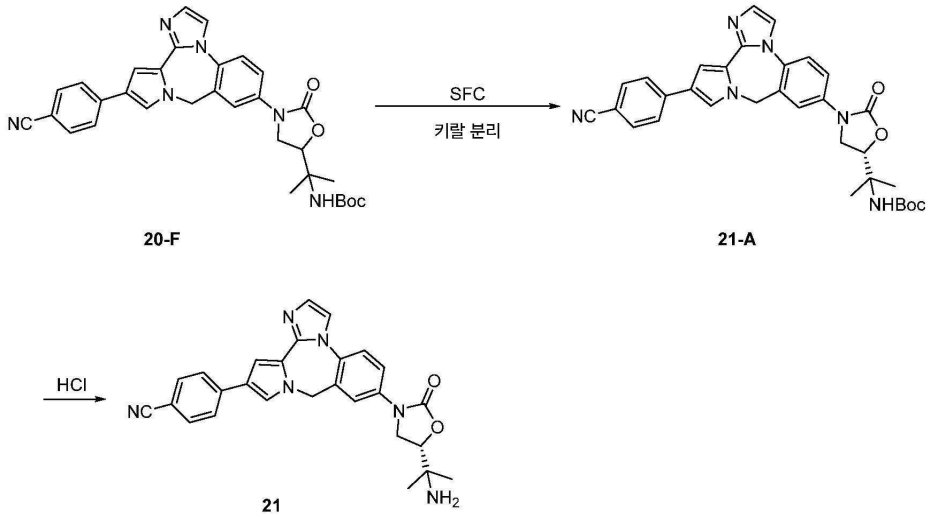
[0387] tert-부틸(2-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소옥사

졸리딘-5-일)프로판-2-일)카르바메이트(20)

[0388] DCM/MeOH(5 mL/5 mL) 중 화합물 **20-F**(0.12 g, 0.2 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4N, 2 mL)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 원하는 화합물을 HCl 염으로 얻었다. 그후, 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다.(50 mg, 수율: 54%).

ESI: $[M+H]^+ = 465.2$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.72 (m, 5H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84 – 4.67 (m, 1H), 4.35 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 21.4 Hz, 6H).

[0389] **반응식 9:**



[0390]

[0391] **(S)-tert-부틸(2-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소옥사졸리딘-5-일)프로판-2-일)카르바메이트(21-A)**

[0392] 화합물 **20-F**를 하기 조건하에서 키랄-HPLC에 의해 분리하여 피크 1(2.12 g, ee: 99.7%) 및 피크 2(2.2 g, ee: 98.5%)를 얻었다:

[0393] 컬럼 : IG-H

[0394] 컬럼 크기 : 0.46 cm I.D.*15cmL

[0395] 이동상 : CO_2: EtOH(0.1%DEA)=60:40

[0396] 유속 : 2.5 mL

[0397] 파장 : UV254nm

[0398] 온도 : 25℃

[0399] 피크 **1**을 임의로 S-배열(configuration)로 지정하였다.

[0400] **(S)-4-(7-(5-(2-아미노프로판-2-일)-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(21)**

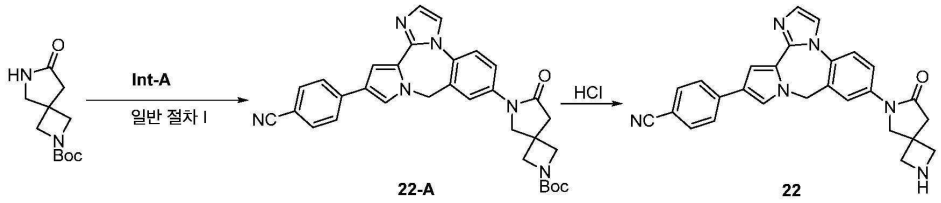
[0401] DCM/MeOH(20 mL/30 mL) 중 화합물 **021-A**(2.12 g, 3.75 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4N, 20 mL)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 원하는 화합물을 HCl 염(1.89 g, 순도 >95%)으로 얻었다. 그 후, 생성물을 THF/MeOH(20 mL/20 mL)로 슬러리화하여 원하는 생성물을 연한 백색 고체로 얻었다.(1.12 g, 수율: 59%).

ESI:

[0402] $[M+H]^+$ = 465.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97–7.69 (m, 8H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

[0403]

[0404] **반응식 10:**



[0405]

[0406] **tert-부틸 6-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(22-A)**

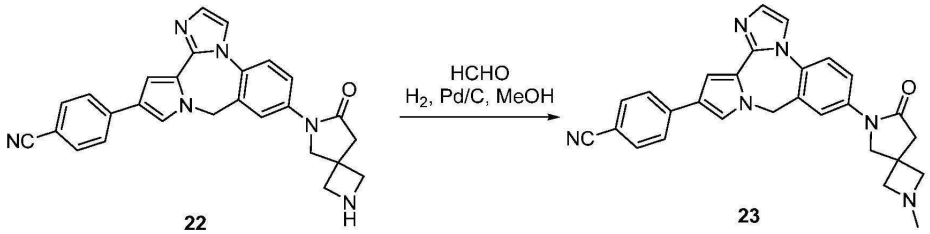
[0407] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **21-A**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 547.2

[0408] **4-(7-(7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(22)**

[0409] MeOH(5 mL) 중 화합물 **21-A**(100 mg, 0.18 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4M, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(50 mg, 수율: 62.1%).

ESI: $[M+H]^+$ = 447.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.11 – 8.05 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.76-7.73(m, 5H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 4.21 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H).

[0410] **반응식 11:**



[0411]

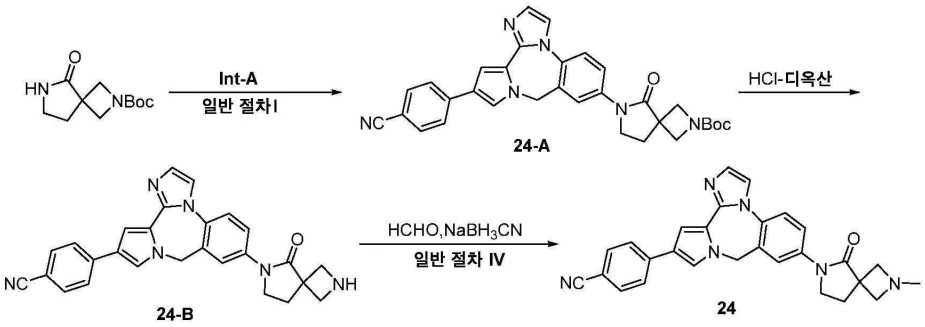
[0412] **4-(7-(2-메틸-7-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-9H-벤조[e]이미다조[[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(23)**

[0413] MeOH(5 mL) 중 화합물 **022**(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 10% Pd/C(100 mg), H_2O 중 HCHO(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완결된 후, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여액을 농축하고 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(7 mg, 수율: 13.4%).

ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.08 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.67 (m, 7H), 7.32 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.36-4.28 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (s, 3H).

[0414]

[0415] **반응식 12:**



[0416]

[0417] **tert-부틸-6-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(24-A)**

[0418] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **24-A**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =547.2.

[0419] **4-(7-(5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(24-B)**

[0420] MeOH(5 mL) 중 화합물 **24-A**(70 mg, 0.13 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4M, 2 mL)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고, 염기성 수지로 염기성화하고, 여과하고, 농축하여 미정제 생성물을 얻었다(65 mg, 수율: 99%). ESI: $[M+H]^+$ = 447.2.

[0421] **일반 절차 IV**

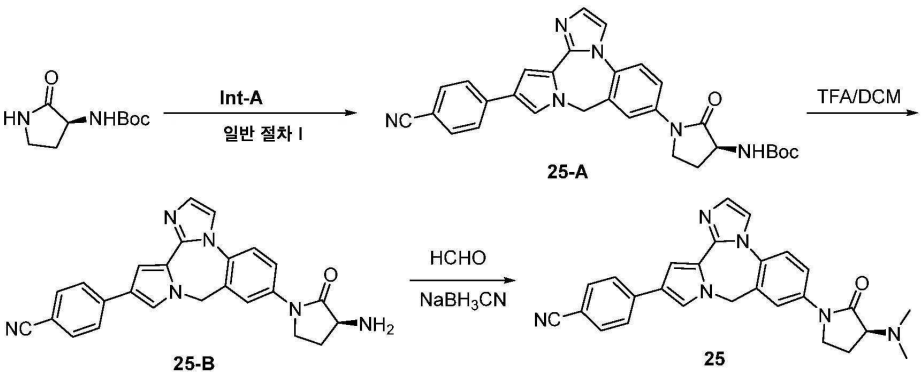
[0422] **4-(7-(2-메틸-5-옥소-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(24)**

[0423] MeOH(5 mL) 중 화합물 **24-B**(65 mg, 0.15 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$(27 mg, 0.45 mmol), HCHO(30 mg)를 충전하고 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 NH_4Cl(aq.)로 켄칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(35 mg, 수율: 52.4%).

ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 5H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (dd, J = 28.8, 16.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20 (d, J = 27.9 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08(s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.61 (s, 2H).

[0424]

[0425] 반응식 13:



[0426]

[0427] (S)-tert-부틸(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(25-A)

[0428] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 25-A를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

[0429] (S)-4-(7-(3-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(25-B)

[0430] 건조 DCM(2 mL) 중 화합물 25-A(60 mg, 0.115 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(10:1, 60 mL)로 재용해하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(30 mg, 수율: 62.5%). ESI: $[M+H]^+$ = 421.2

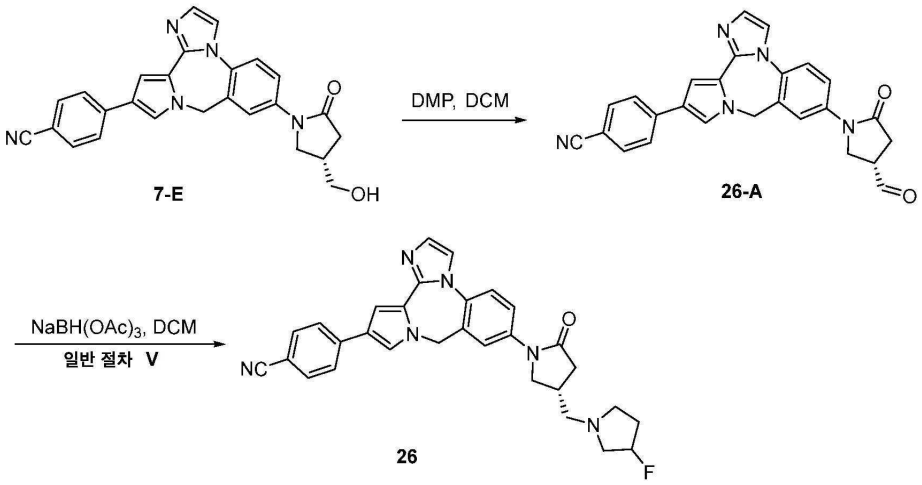
[0431] (S)-4-(7-(3-(디메틸아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(25)

[0432] MeOH/DCE(0.5 mL/0.5 mL) 중 화합물 25-B(30 mg, 0.07 mmol)의 용액에 HCHO(21 mg, 0.71 mmol) 및 한 방울의 AcOH를 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 후; $NaBH_3CN$(11 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 DCM/MeOH(10:1, 60 mL)로 희석하기 전에 추가 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(8 mg, 수율: 32%).

ESI: $[M+H]^+$ = 449.2; ^{1}H NMR (400 MHz,MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.79 -7.65 (m, 5H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.60 (dd, J = 11.2, 8.7 Hz, 1H), 4.05 (dq, J = 16.3, 9.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.79 – 2.61 (m, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 1H).

[0433]

[0434] 반응식 14



[0435]

[0436] (S)-4-(7-(4-포르밀-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(26-A)

[0437] DCM(20 mL) 중 화합물 **7-E**(870 mg, 2.0 mmol)의 용액에 DMP(1.70 g, 4.0 mmol)를 0℃에서 분액식으로 첨가한 후, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 Na_2SO_3 용액으로 켄칭하고; 0.5시간 동안 교반한 후, DCM으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다.

[0438] 일반 절차 V

[0439] 4-(7-((4R)-4-((3-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(26)

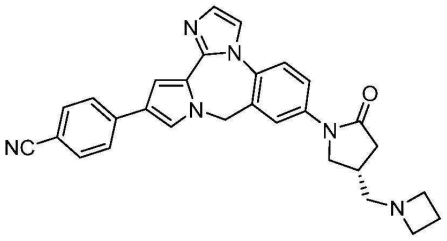
[0440] 건조 DCM(5 mL) 중 화합물 **26-A**(50 mg, 0.12 mmol), TEA(3 방울) 및 3-플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드(60 mg, 0.475 mmol)의 용액에 $NaBH(OAc)_3$(48.7 mg, 0.23 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 용액을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하고; 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(20 mg, 수율: 34%).

ESI: $[M+H]^+$ = 507.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.80- 7.68 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (ddd, J = 11.2, 8.2, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 9.8, 7.4, 4.9 Hz, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 4H), 3.11 – 2.80 (m, 4H), 2.61 (ddd, J = 16.9, 8.6, 2.6 Hz, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H).

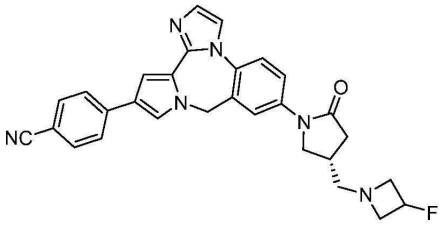
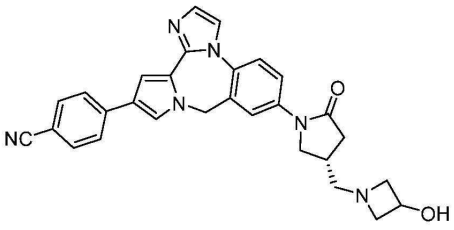
[0441]

[0442] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 5의 하기 실시예를 합성하였다.

[0443] [표 5]

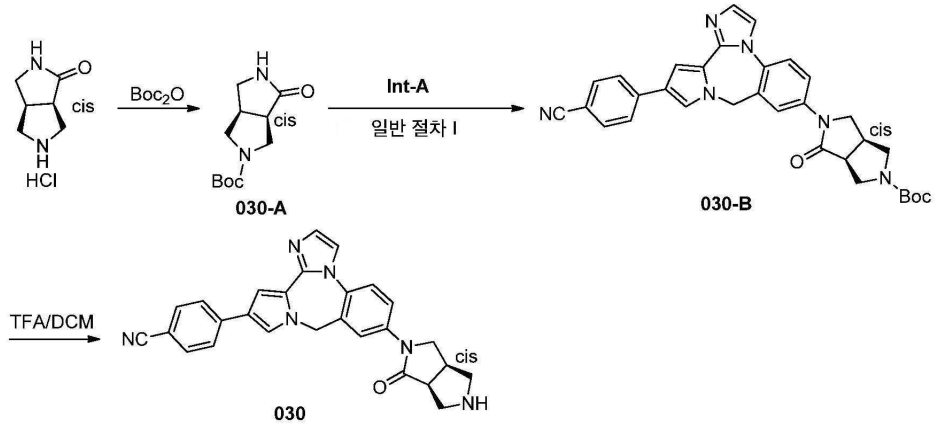
구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**27**	(400 MHz, CDCl3): δ 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 5H), 7.37 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H), 3.45–3.27 (m, 4H), 2.76 (dd, *J* = 17.0, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 11.7,	**475.2**

[0444]

		8.9 Hz, 2H), 2.52 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 17.0, 7.2 Hz, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H).	
	**28**	(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63–7.51 (m, 5H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.10–5.00 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.79–3.59 (m, 3H), 3.21 (tdd, *J* = 13.6, 8.9, 5.3 Hz, 2H), 2.76 (dd, *J* = 16.9, 8.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 17.3, 11.6, 7.4 Hz, 2H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.43–2.32 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H).	**493.2**
	**29**	(400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.03(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74-7.66(m, 7H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.77 (dd, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.59–3.41 (m, 2H), 2.95–2.76 (m, 2H), 2.62 –2.45 (m, 1H).	**491.2**

[0445]

[0446] 반응식 15:



[0447]

[0448] cis-tert-부틸 4-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (30-A)

[0449] 0℃에서 DCM(10 mL) 중 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-1(2H)-온 하이드로클로라이드(50 mg, 0.31 mmol) 및 TEA(101 mg, 1.0 mmol)의 용액에 Boc_2O(65 mg, 0.31 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EA로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/10)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(25 mg, 수율: 36.7%). ESI: $[M+H]^+$ =227.1

[0450] cis-tert-부틸 5-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-4-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(30-B)

[0451] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 30-B를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 547.2

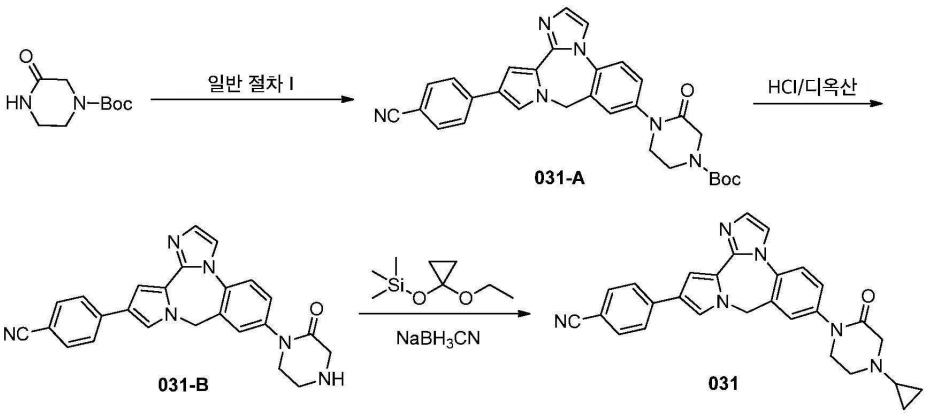
[0452] cis-4-(7-(1-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(30)

[0453] 무수 DCM(10 mL) 중 화합물 30-B(40 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하여 pH>7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(20 mg, 수율: 64.5%)

ESI: $[M+H]^+$ = 447.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.30 (dd, J = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 4H), 3.45 – 3.35 (m, 2H).

[0454] .

[0455] 반응식 16 :



[0456]

[0457] tert-부틸 4-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-옥소피페라진-1-카르복실레이트(31-A)

[0458] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 30-A를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

[0459] 4-(7-(2-옥소피페라진-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(31-B)

[0460] MeOH(10 mL) 중 화합물 31-A(78 mg, 0.15 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(2M, 5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(50 mg, 수율: 79.4%). ESI: $[M+H]^+$ = 421.2

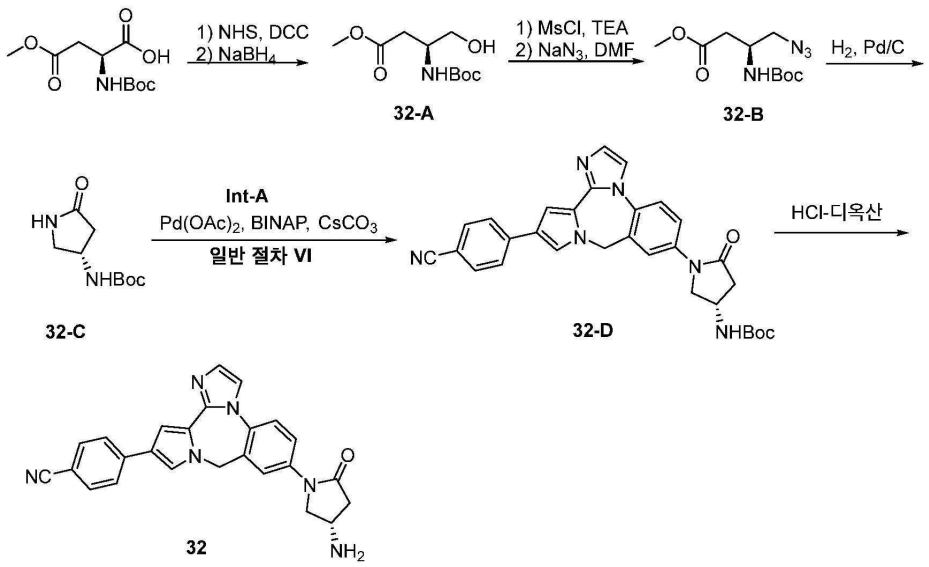
[0461] 4-(7-(4-시클로프로필-2-옥소피페라진-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(31)

[0462] DCE(10 mL) 중 화합물 31-B(50 mg, 0.12 mmol), TFA(0.5 mL)의 용액에 (1-에톡시시클로프로폭시)트리메틸실란(62.4 mg, 0.35 mmol) 및 $NaBH_3CN$(8.8 mg, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 4시간동안 교반한 후, 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(10 mg, 수율: 18.2%).

ESI: $[M+H]^+$ = 461.2; ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.82-7.80 (m, 3H), 7.77–7.69 (m, 5H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.83–3.78 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.06–1.99 (m, 1H), 0.68 – 0.62 (m, 2H), 0.60 (dd, J = 7.4, 3.7 Hz, 2H).

[0463]

[0464] 반응식 17:



[0465]

[0466] 메틸 (S)-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-하이드록시부타노에이트(32-A)

[0467] EA 50 mL 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-메톡시-4-옥소부탄산(4.95 g, 20 mmol)의 용액에 NHS(2.44 g, 21.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. EA(20 mL) 중 DCC(4.17 g, 20.2 mmol)의 용액을 상기 용액에 천천히 첨가하였다. 그 후 혼합물을 30℃에서 15시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. THF(60 mL) 및 H_2O(8 mL) 중 $NaBH_4$(1.25 g, 32.6 mmol)의 용액에 0℃에서 THF(10 mL) 중 상기 잔류물의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, NH_4Cl 수용액과 EA로 혼합물을 켄칭하였다. 유기층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(3:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 알코올(3.3 g, 수율: 50%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =234.1

[0468] 메틸(S)-4-아지도-3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)부타노에이트(32-B)

[0469] DCM(30 mL) 중 상기 화합물 **31-A**(2 g, 8.6 mmol)의 용액에 TEA(0.85 mL, 6.1 mmol) 및 MsCl(0.76 mL, 9.86 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 생성된 용액을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 생성물(2 g)을 얻었다. DMF(30 mL) 중 상기 생성물(6.4 mmol)의 용액에 NaN_3(583 mg, 8.97 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 80℃에서 N_2하에 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EA로 희석한 후, H_2O로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(8/1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 아지도 화합물을 얻었다(500 mg, 수율: 2 단계에 걸쳐 19.5%). ESI: $[M+H]^+$ =259.1

[0470] tert-부틸(S)-(5-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(32-C)

[0471] MeOH(10 mL) 중 화합물 **32-B**(500 mg, 1.9 mmol)의 용액에 Pd/C(50 mg, 10%)를 첨가하고 35℃에서 H_2하에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(DMC: MeOH=30:1)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(250 mg, 수율: 65%). ESI: $[M+H]^+$ =201.1

[0472] 일반 절차 VI:

[0473] tert-부틸(S)-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트(32-D)

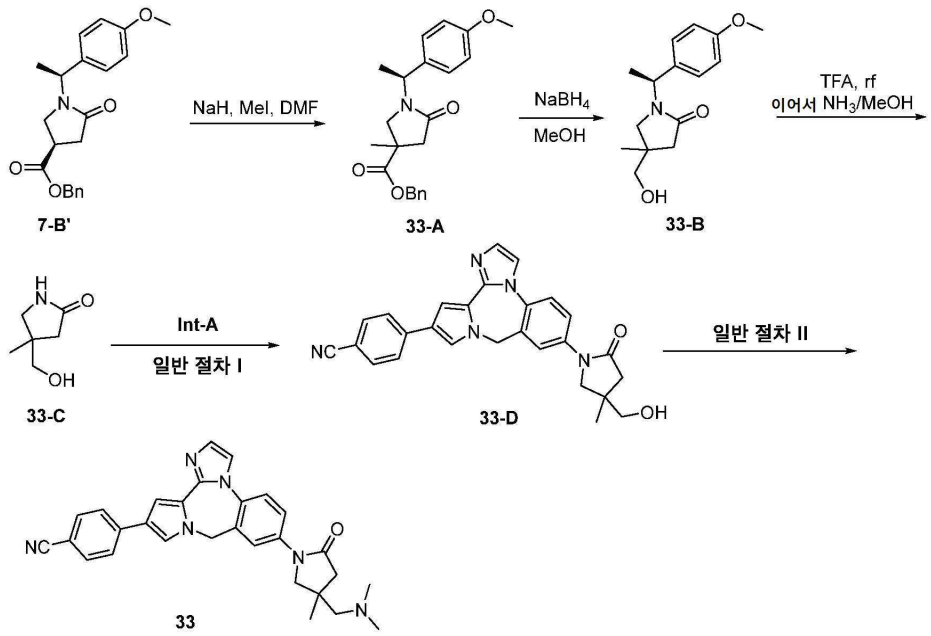
[0474] 톨루엔(4 mL) 중 화합물 **32-C**(50 mg, 0.25 mmol), 화합물 **Int-A**(100 mg, 0.25 mmol), $Pd(OAc)_2$(5.6 mg, 0.025 mmol), BINAP(31 mg, 0.05 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(243.7 mg, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소로 퍼징하고 밤새 110℃에서 N_2하에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM/MeOH(20/1, 200 mL)로 희석한 다음, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 생성된 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(20 mg, 수율:15%). ESI: $[M+H]^+$ =521.2

[0475] **(S)-4-(7-(4-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(32)**

[0476] MeOH(5 mL) 중 화합물 **32-D**(20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4M, 3 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 감압 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(16 mg, 수율: 99%).

[0477] ESI: $[M+H]^+ = 421.2$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.82 – 7.67 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 11.3, 7.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.23 – 3.17 (m, 1H), 2.71 (dd, J = 18.1, 3.1 Hz, 1H).

[0478] **반응식 18:**



[0479]

[0480] **벤질-1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-3-메틸-5-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(33-A)**

[0481] 건조 DMF(5 mL) 중 화합물 **7-B'**(500 mg, 1.41 mmol)의 용액에 60% NaH(227 mg, 5.67 mmol) 및 MeI(0.9 mL, 14.16 mmol)를 0℃에서 N_2하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)을 0℃에서 상기 혼합물에 천천히 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(30 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE:EA(10:1-3:1)로 용리하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(480 mg, 수율: 92.6%). ESI: $[M+H]^+$ = 368.2

[0482] **4-(하이드록시메틸)-1-((S)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-4-메틸피롤리딘-2-온(33--B)**

[0483] 건조 MeOH(5 mL) 중 화합물 **33-A**(480 mg, 1.65 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(219 mg, 5.77 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)을 0℃에서 상기 혼합물에 천

천히 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(30 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조하여 회백색 고체로서 원하는 생성물을 얻었다(380 mg, 수율: 87.7%). ESI: $[M+H]^+$ = 264.2

[0484] **4-(하이드록시메틸)-4-메틸피롤리딘-2-온(33-C)**

[0485] TFA(5 mL) 중 화합물 **33-B**(380 mg, 1.45 mmol)의 용액을 80℃로 가열하고 이 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH(50 mL)에 재용해시키고, $NH_3 \cdot H_2O$를 상기 용액에 실온에서 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 PE:EA(10:1-1:1)로 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(158 mg, 수율: 68.7%). ESI: $[M+H]^+$ = 130.1

[0486] **4-(7-(4-(하이드록시메틸)-4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(33-D)**

[0487] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **33-D** 를 회백색 고체로 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

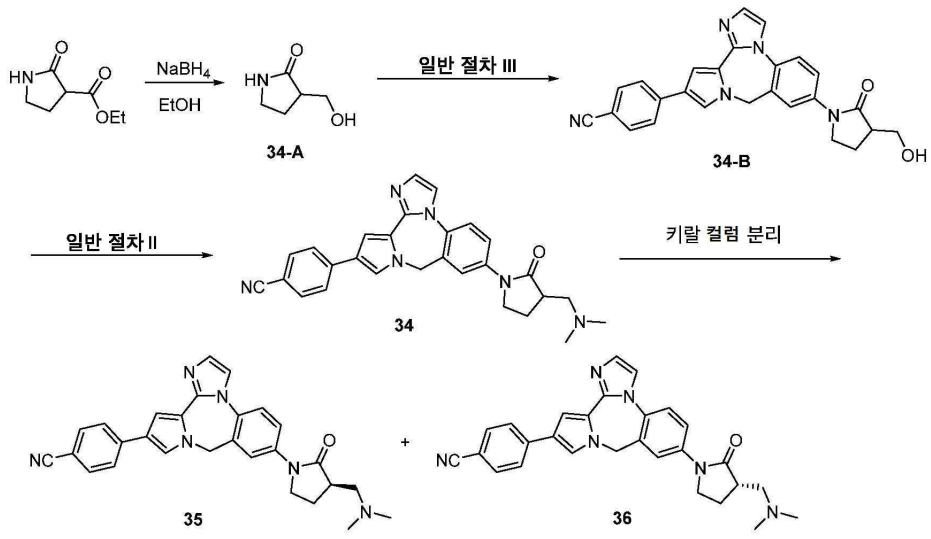
[0488] **4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(33)**

[0489] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **33**을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.34(s, 6H), 1.27 (s, 3H).

[0490]

[0491] **반응식 19:**



[0492]

[0493] **3-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(34-A)**

[0494] EtOH(100 mL) 중 에틸 2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(1.5 g, 10.0 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(2.0 g, 50.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. MeOH(30 mL) 중 4N HCl을 첨가하여 반응을 켄칭하고, 생성된 용액을 0.5시간 동안 교반한 다음 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.0 g, 수율: 86.9%). ESI: $[M+H]^+$ =116.1

[0495] **4-(7-(3-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c] 피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-**

12-일)벤조니트릴(34-B)

[0496] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **34-B**를 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ =436.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H), 7.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.95 (dt, *J* = 6.1, 3.9 Hz, 3H), 3.82 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 2.86 (dq, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 15.0, 12.2, 5.8 Hz, 1H), 2.22 (dq, *J* = 12.7, 8.3 Hz, 1H).

[0497]

[0498] 4-(7-(3-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(34)

[0499] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **34**를 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 463.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 8.03 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.06 – 3.99 (m, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.38 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 2H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.01 (tt, *J* = 12.6, 9.0 Hz, 1H).

[0500]

[0501]

[0502] 화합물 **34**를 키랄 분취 컬럼에서 SFC로 분리하여 2개의 거울상이성질체 **35** 및 **36**을 얻었으며, 이들의 입체화학은 결정되지 않았다. 첫 번째 용출액은 임의로 *S*-이성질체(740 mg)로 지정되었고 두 번째 용출액은 *R*-이성질체(700 mg)로 지정되었다.

ESI: $[M+H]^+$ =463.2; 피크 **1** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 18.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 12.5, 3.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (dq, *J* = 12.8, 9.0 Hz, 1H).

[0503]

[0504] 디옥산 중 염산(5 mL, 5 mmol) 중 화합물 **35**(400 mg, 0.86 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 백색 고체로 염산염을 얻었다(440 mg, 수율: 99%).

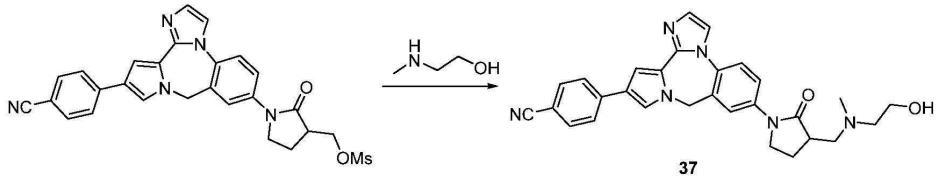
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.9, 2.0 Hz, 2H), 7.77 (dt, *J* = 19.5, 8.8 Hz, 5H), 7.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 6H), 2.55 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H).

[0505]

피크 **2** ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 3H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 18.3, 9.6, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 2.52 – 2.41 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.01 (dq, *J* = 12.6, 8.9 Hz, 1H).

[0506]

[0507] 반응식 20:



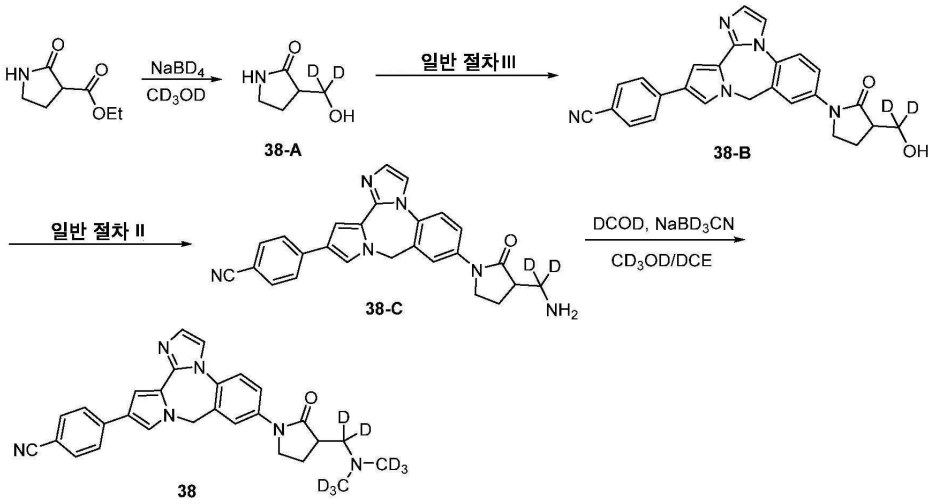
[0508]

[0509] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 37을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ =493.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.77- 7.70 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.55-2.53 (m, 1H), 2.13 – 1.90 (m, 1H).

[0510]

[0511] 반응식 21:



[0512]

[0513] 3-(하이드록시중수소화메틸)피롤리딘-2-온(38-A)

[0514] CD_3OD(3 mL) 중 에틸 2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(300 mg, 1.91 mmol)의 용액에 $NaBD_4$(280 mg, 6.69 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 0℃에서 포화 NH_4Cl(5 mL)을 첨가한 후, DCM/MeOH(10:1, 30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 회백색 고체로서 원하는 화합물을 얻었다(160 mg, 수율: 71.4%).

ESI: $[M+H]^+$ = 118.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.94 (s, 1H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.34 – 2.17 (m, 1H), 2.07 – 1.85 (m, 1H).

[0515]

[0516] 4-(7-(3-(하이드록시중수소화메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(38-B)

[0517] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 38-B를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 438.2

[0518] 4-(7-(3-(아미노중수소화메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-

12-일)벤조니트릴(38-C)

[0519] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **33-C**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 437.2

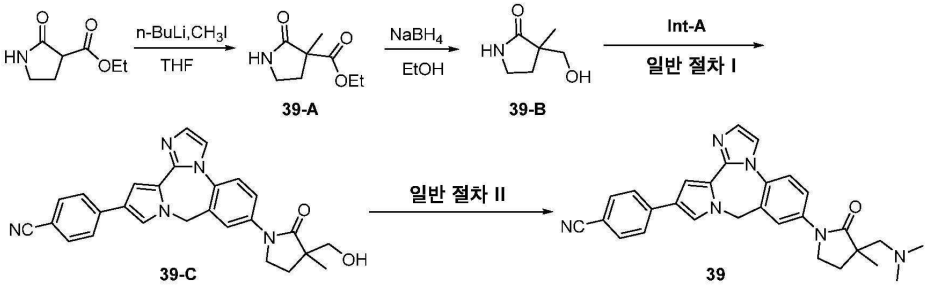
[0520] **4-(7-(3-((디중수소화메틸아미노)중수소화메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(038)**

[0521] 건조 CD_3OD/DCE(0.3 mL/0.3 mL) 중 화합물 **38-C**(18 mg, 0.12 mmol)의 용액에 CD_2O(13 mg, 0.41 mmol) 및 cat.AcOH(2 mg)를 첨가하였다. 생성된 용액을 $NaBD_3CN$(8 mg, 0.12 mmol)을 첨가하기 전에 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후, DCM/MeOH(10:1, 60 mL)로 희석하였다. 용액을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(15 mg, 수율: 78.9%).

ESI: $[M+H]^+$ = 471.3; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ 8.06(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.75–7.65 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18–3.86 (m, 2H), 3.42–3.35 (m, 1H), 2.53 (ddd, J = 8.8, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 2.17–1.87 (m, 1H).

[0522]

[0523] **반응식 22:**



[0524]

[0525] **에틸 3-메틸-2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(39-A)**

[0526] 건조 THF(5 mL) 중 에틸 2-옥소피롤리딘-3-카르복실레이트(500 mg, 3.2 mmol)의 용액에 n-BuLi(THF중 2.5 M, 1.4 mL, 3.5 mmol)를 0℃에서 적가하고 생성된 혼합물은 다시 -78℃로 냉각하기 전에 천천히 실온으로 가온하였다. CH_3I(497 mg, 3.5 mmol)를 -78℃에서 상기 용액에 적가하였다. 반응 용액을 실온으로 가온하고 아르곤 분위기 하에서 추가 16시간 동안 계속 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액을 0℃에서 상기 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 DCM/MeOH(10:1, 30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 오일로 얻었다(350 mg, 수율: 64.2%).

ESI: $[M+H]^+$ = 172.1; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.00 (s, 1H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.48 (dt, J = 9.1, 7.4 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 2.64 (ddd, J = 12.9, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.0, 8.4, 7.0 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.28 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 3H).

[0527]

[0528] **3-(하이드록시메틸)-3-메틸피롤리딘-2-온(39-B)**

[0529] EtOH(10 mL) 중 화합물 **39-A**(350 mg, 2.05 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(272 mg, 7.16 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 기체 하에 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl 수용액을 0℃에서 상기 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 DCM(30 mL*3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을

오일로 얻었다(234 mg, 수율:88.6%).

[0530] ESI: $[M+H]^+$ = 130.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.97 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.44 – 3.30 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.23 (dt, *J* = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 12.7, 7.1, 4.3 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H).

[0531] **4-(7-(3-(하이드록시메틸)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(39-C)**

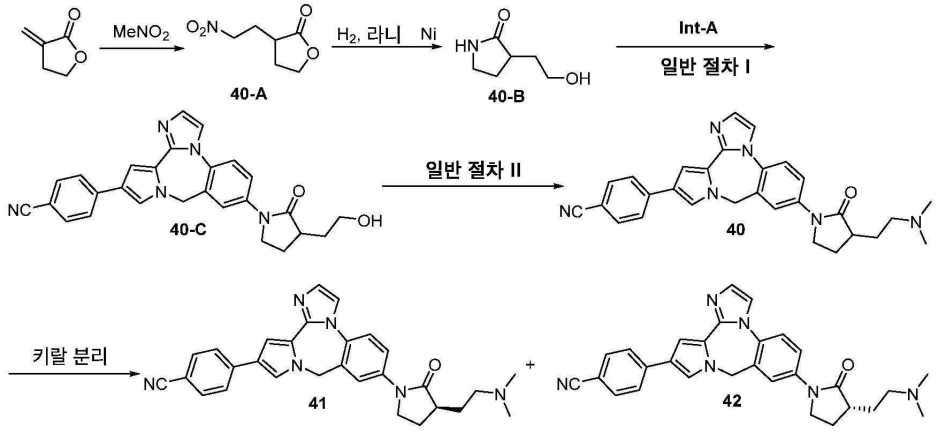
[0532] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **39-C**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

[0533] **4-(7-(3-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(39)**

[0534] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **39**를 합성하였다.

[0535] ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 7H), 7.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.05 (ddd, *J* = 18.7, 13.0, 5.1 Hz, 2H), 3.52 (q, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.37 – 2.14 (m, 2H), 1.42 (s, 3H).

[0536] **반응식 23:**



[0537]

[0538] **3-(2-니트로에틸)디하이드로푸란-2(3H)-온(40-A)**

[0539] 250mL 둥근 바닥 플라스크에 3-메틸리덴옥솔란-2-온(5 g, 50.97 mmol), DBU(1 g, 6.57 mmol) 및 CH_3NO_2(100 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 완료될 때까지 25℃에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축한 후, DCM 100 mL에 가하고 3.0M HCl, 물, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기용액을 무수 소듐 설페이트로 건조시킨 후, 진공농축하여 원하는 화합물을 전달하였다(5.8 g, 수율: 99%). ESI: $[M+H]^+$ = 160.1

[0540] **3-(2-하이드록시에틸)피롤리딘-2-온(40-B)**

[0541] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **40-A**(5.8 g, 36.47 mmol), 라니 Ni(Raney Ni)(4.44 g), 메탄올(100 mL), 마그네슘 설페이트(4 g)를 넣었다. 생성된 용액을 완료될 때까지 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 고체를 걸러내고, 여액을 진공 농축하여 원하는 화합물을 전달하였다(2.3 g, 수율:48.5%). ESI: $[M+H]^+$ = 130.1

[0542] **4-(7-(3-(2-하이드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c] 피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(40-C)**

[0543] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **40-C**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

[0544] **4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(40)**

[0545] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **40**을 합성하였다.

[0546] ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09-8.08 (m, 2H), 7.98 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, *J* = 12.8, 9.7, 6.5 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.91 – 2.79 (m, 1H), 2.47 (qd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 13.7, 9.8, 6.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.84 (m, 2H).

[0547] 화합물 **40**은 키랄 분취 컬럼 상에서 SFC로 분리하여 2개의 거울상이성질체 **41** 및 **42**를 얻었으며, 이들의 입체화학은 결정되지 않았다. 첫 번째 용출액은 *S*-이성질체로 지정되었고 두 번째 용출액은 *R*-이성질체로 지정되었다.

[0548] **(S)-4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(41)**

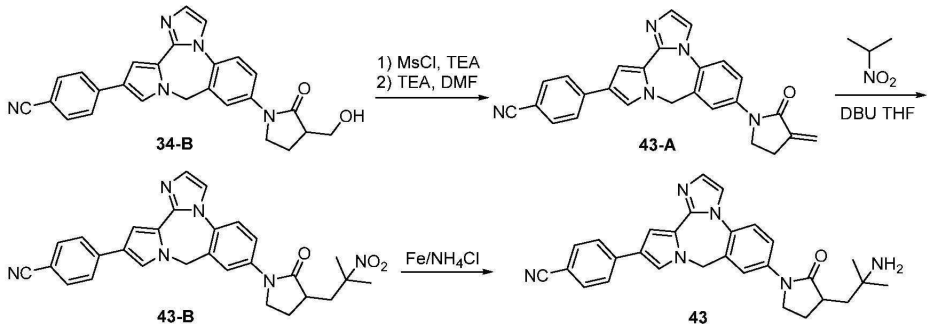
[0549] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.62 (m, 5H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 2H), 3.04–2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.50 – 2.36 (m, 1H), 2.18 (ddt, *J* = 12.8, 9.9, 6.3 Hz, 1H), 2.00 – 1.70 (m, 2H).

[0550] **(R)-4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(42)**

[0551] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 2.71 (ddd, *J* = 18.4, 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.62 – 2.37 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.14 (ddd, *J* = 21.3, 10.7, 5.9 Hz, 1H), 1.87 (dq, *J* = 12.4, 8.9 Hz, 1H), 1.73 – 1.53 (m, 1H).

[0552]

[0553] **반응식 24:**

[0554] 

[0555] **4-(7-(3-메틸렌-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(43-A)**

[0556] DCM(15 mL) 중 화합물 **34-B**(1.31 g, 3.0 mmol), TEA(909 mg, 9.0 mmol)의 0℃ 용액에 MsCl(689 mg, 6.00

mmol)을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응을 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하였으며; 생성된 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 그 후 잔류물을 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(1.22 g, 수율: 79.3%)을 얻었으며, 이것을 직접 사용하였다. 실온에서, DMF(10 mL) 중 상기 화합물(0.85 g, 1.66 mmol), TEA(3 mL)의 용액을 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 건조하고, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(0.52 g, 수율: 63.4%). ESI: $[M+H]^+$ =418.2

[0557] **(R)-4-(7-(3-(2-메틸-2-니트로프로필)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(43-B)**

[0558] THF(15 mL) 중 화합물 **43-A**(0.52 g, 1.32 mmol), 2-니트로프로판(0.59 g, 6.6 mmol), DBU(1.00 g, 6.6 mmol)의 용액을 N_2하에서 밤새 환류 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(0.4 g, 수율: 59.8%). ESI: $[M+H]^+$ =507.2

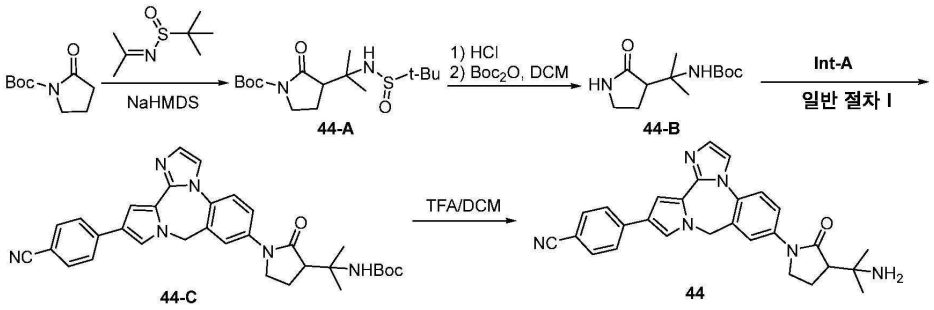
[0559] **(R)-4-(7-(3-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(43)**

[0560] EtOH(8 mL), THF(4 mL), H_2O(4 mL) 중 화합물 **43-B**(50 mg, 0.10 mmol), NH_4Cl(26 mg, 0.50 mmol)의 용액에 Fe(28 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 이어 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(14 mg, 수율: 29.2%).

ESI: $[M+H]^+ = 477.2$; ^1H

[0561] NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.81 – 7.69 (m, 7H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.02 – 3.93 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 1.96 (dd, J = 19.0, 7.0 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

[0562] **반응식 25:**



[0563]

[0564] **tert-부틸 3-(2-(1,1-디메틸에틸설핀아미도)프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘- 1-카르복실레이트(44-A)**

[0565] THF(20 mL) 중 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(926.1 mg, 5 mmol)의 용액에 NaHMDS(2 M, 3 mL)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(2 mL) 중 2-메틸-N-프로판-2-일리덴-프로판-2-설핀 아미드(806.3 mg, 5 mmol)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 혼합물을 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축하여 미정제 오일을 얻었으며, 이를 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(470 mg, 수율: 27.1%). ESI: $[M+H]^+$ = 347.2

[0566] **tert-부틸 (2-(2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)카르바메이트(44-B)**

[0567] HCl(디옥산 중 4N, 3 mL) 중 화합물 **44-A**(447 mg, 1.29 mmol)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 감압 농축하여 미정제 화합물을 HCl염으로 얻은 후, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. 상기 미정제 화합물(185 mg, 1.3 mmol) 및 TEA(394 mg, 3.9 mmol)의 용액에 Boc_2O(283 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. H_2O를 첨가하기 전에 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(190 mg, 수율: 60.3%). ESI: $[M+H]^+$ = 243.2

[0568] **tert-부틸 (2-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소피롤리딘-3-일)프로판-2-일)카르바메이트(44-C)**

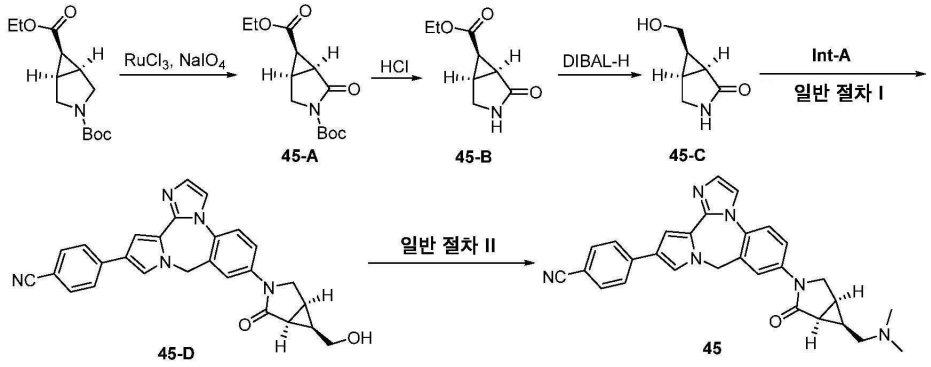
[0569] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **44-C**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 563.3

[0570] **4-(7-(3-(2-아미노프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(44)**

[0571] DCM(10 mL) 중 화합물 **44-C**(40.00 mg, 0.07 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)을 상기 용액에 천천히 첨가하고; 생성된 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(12 mg, 수율: 36.5%).

[0572] ESI: $[M+H]^+$ = 463.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.71 (m, 7H), 7.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 – 3.82 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

[0573] **반응식 26:**

[0574] 

[0575] **3-(tert-부틸)6-에틸(1S,5R,6R)-2-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,6-디카르복실레이트(45-A)**

[0576] 물(20 mL) 중 $NaIO_4$(1.68 g, 7.84 mmol) 및 $RuCl_3 \cdot 3H_2O$(51 mg, 0.196 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. EA(20 mL) 중 3-(tert-부틸) 6-에틸 (1R, 5S, 6s)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3,6-디카르복실레이트(1 g, 3.92 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 여과하였다. 여액의 EA 층을 분리하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(520 mg, 수율: 49%). ESI: $[M+H]^+$ =270.1

[0577] **에틸(1S,5R,6R)-2-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (45-B)**

[0578] DCM(20 mL) 중 화합물 **45-A**(800 mg, 2.97 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4M, 2 mL)을 실온에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 용액을 농축 건조하여 원하는 화합물을 고체로 얻었다(500 mg, 수율: 99%).

[0579] **(1S,5S,6R)-6-(하이드록시메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-2-온(45-C)**

[0580] N_2 하의 건조된 THF 중 화합물 **45-B**의 용액에 DIBAL-H(톨루엔 중 1.5 M, 4 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된

반응 용액을 0℃ ~ 실온에서 밤새 교반한 후 천천히 물로 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 여과한 후, 여액을 농축하여 미정제 화합물을 얻었고, 이를 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM: MeOH=10:1)로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다(120 mg, 수율: 32 %). ESI: $[M+H]^+$ =128.1

[0581] 4-(7-((1S,5S,6R)-6-(하이드록시메틸)-2-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(45-D)

[0582] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 45-D를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 448.2

[0583] 4-(7-((1R,5S,6R)-6-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(45)

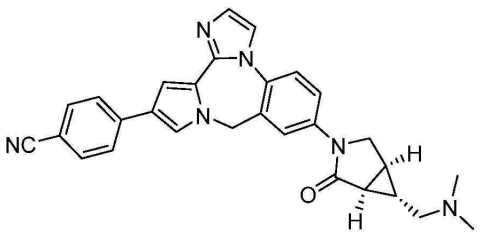
[0584] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 45를 합성하였다.

ESI: [M+H]+ =475.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.25 – 8.02 (m, 2H), 7.93 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.63 (m, 7H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.28 (dd, *J* = 11.6, 6.5 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 3.03 – 2.86 (m, 7H), 2.63 – 2.41 (m, 2H), 1.82 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 1H).

[0585]

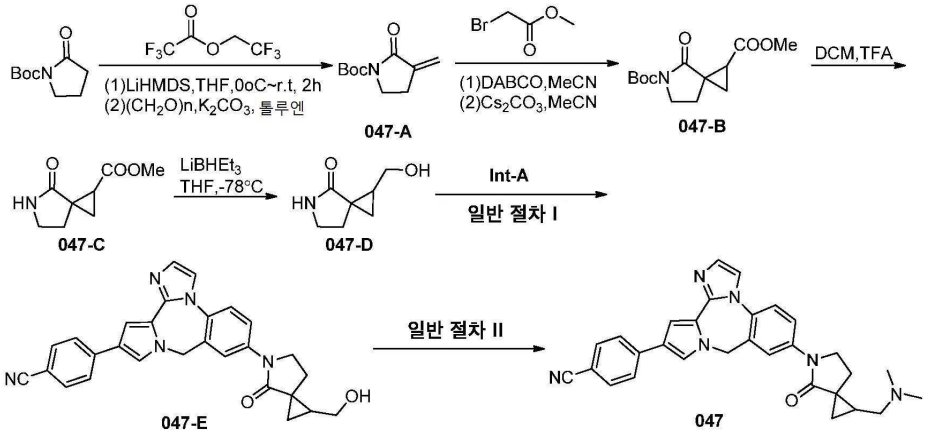
[0586] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 6의 화합물 46을 합성하였다.

[0587] [표 6]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	46	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.11(d, *J* = 2.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94-7.91(m, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.44 – 2.21 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 1H).	475.2

[0588]

[0589] 반응식 27:



[0590]

[0591] **tert-부틸 3-메틸렌-2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(47-A)**

[0592] 건조 THF(10 mL) 중 LiHMDS(THF 중 1.0M, 55.4 mL, 55.4 mmol)의 용액에 -78℃에서 건조 THF(10 mL) 중 tert-부틸 2-옥소피롤리딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 27.03 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 이어서 2,2,2-트리플루오로에틸 2,2,2-트리플루오로아세테이트(6.9 mL, 51.36 mmol)를 실온에서 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 20분 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 0℃에서 켄칭하고 EA(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 미정제 생성물을 톨루엔(100 mL)에 용해시키고, $(CH_2O)_n$(4.1 g, 135.2 mmol) 및 K_2CO_3(8.2 g, 59.5 mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 108℃에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EA(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(1.1g, 수율: 20.4%).

ESI: $[M+H]^+$ = 198; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.48 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 2.75 (tt, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0593]

[0594] **5-(tert-부틸) 1-메틸 4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-1,5-디카르복실레이트 (47-B)**

[0595] 건조 MeCN(20 mL) 중 메틸 2-브로모아세테이트(1.3 mL, 14.47 mmol)의 용액에 DABCO(1.62 g, 14.47 mmol)를 첨가하고, 30분 후에 Cs_2CO_3(4.71 g, 14.47 mmol) 및 건조 MeCN(35 mL) 중 화합물 **47-A**(950 mg, 4.82 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 22시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EA(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(300 mg, 수율: 23%).

ESI $[M-56+H]^+$ = 214; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 3H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.61 (dd, *J* = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 9H), 1.43 (dd, *J* = 6.1, 3.9 Hz, 2H), 1.31 – 1.22 (m, 1H).

[0596]

[0597] **메틸 4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-1-카르복실레이트(47-C)**

[0598] 건조 DCM(3 mL) 중 화합물 **47-B**(300 mg, 1.11 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(174 mg, 수율: 92.5%). ESI $[M-56+H]^+$ = 170.

[0599] **1-(하이드록시메틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-4-온(47-D)**

[0600] 건조 THF(3 mL) 중 화합물 **47-C**(170 mg, 0.92 mmol)의 용액에 -78℃에서 $LiBHEt_3$(THF 중 1.0M, 4.6 mL, 4.62 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 0℃에서 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 EA(30 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔상의 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 오일로 얻었다(97 mg, 수율: 74.6%).

ESI $[M-56+H]^+$ = 142; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*$_4$) δ 3.79 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.45 – 2.29 (m, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 13.0, 12.3, 8.3 Hz, 1H), 1.62 – 1.48 (m, 1H), 1.14 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 0.62 (dd, *J* = 6.3, 4.4 Hz, 1H).

[0601]

[0602] 4-(7-(1-(하이드록시메틸)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(47-E)

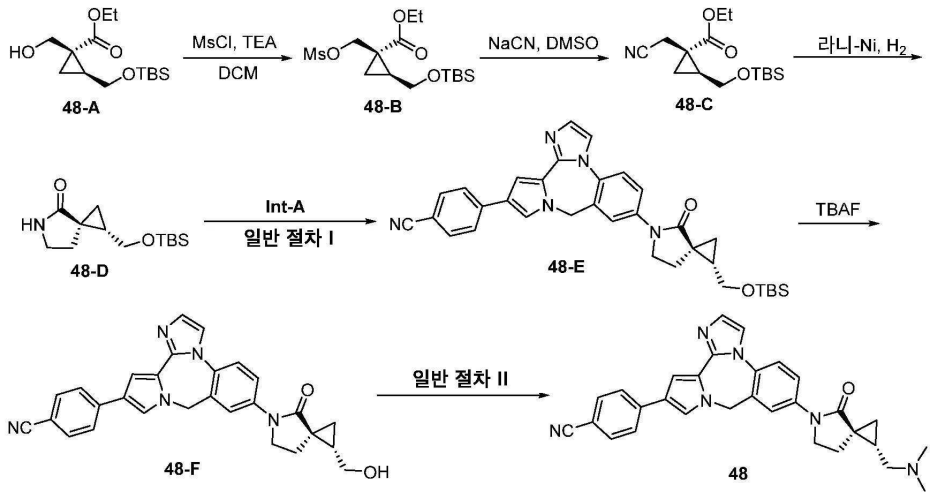
[0603] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 47-E를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 462

[0604] 4-(7-(1-((디메틸아미노)메틸)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(47)

[0605] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 47을 합성하였다.

[0606] ESI: $[M+H]^+$ = 489; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-*d*$_4$): δ 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 6H), 7.65 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.10 (dt, *J* = 9.6, 6.5 Hz, 2H), 3.54 (dd, *J* = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 7H), 2.39 (dt, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 12.8, 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.82 – 1.69 (m, 1H), 1.50 (dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.11 – 1.01 (m, 1H).

[0607] 반응식 28



[0608]

[0609] 에틸 (1S,2S)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(((메틸설포닐)옥시) 메틸)시클로프로판-1-카르복실레이트(48-B)

[0610] DCM(5 mL) 중 화합물 48-A(1.4 g, 4.86 mmol)의 용액에 TEA(1 mL) 및 MsCl(1.1 g, 9.72 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, $NaHCO_3$(aq.)(20 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL x2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 DCM:MeOH(20:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.7 g, 수율: 98%).

[0611] 에틸 (1R,2S)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-(시아노메틸) 시클로프로판-1-카르복실레이트(48-C)

[0612] DMSO(5 mL) 중 화합물 48-B(1.7 g, 4.6 mmol)의 용액에 NaCN(455 mg, 9.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaHCO_3$(20 mL)에 붓고, DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL x2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 미정제 생성물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(800 mg, 수율: 61.5%).

[0613] (1S,3R)-1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5-아자스피로[2.4]헵탄-4-온(48-D)

[0614] MeOH(5 mL) 중 화합물 48-C(400 mg, 1.34 mmol)의 용액에 라니-Ni(455 mg, 9.29 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼

합물을 H_2하에 65℃에서 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 용리로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(100 mg, 수율: 29.15%). ESI: $[M+H]^+$ = 256.2

[0615] **4-(7-((1S,3R)-1-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(48-E)**

[0616] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **48-E**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =576.3

[0617] **4-(7-((1S,3R)-1-(하이드록시메틸)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(48-F)**

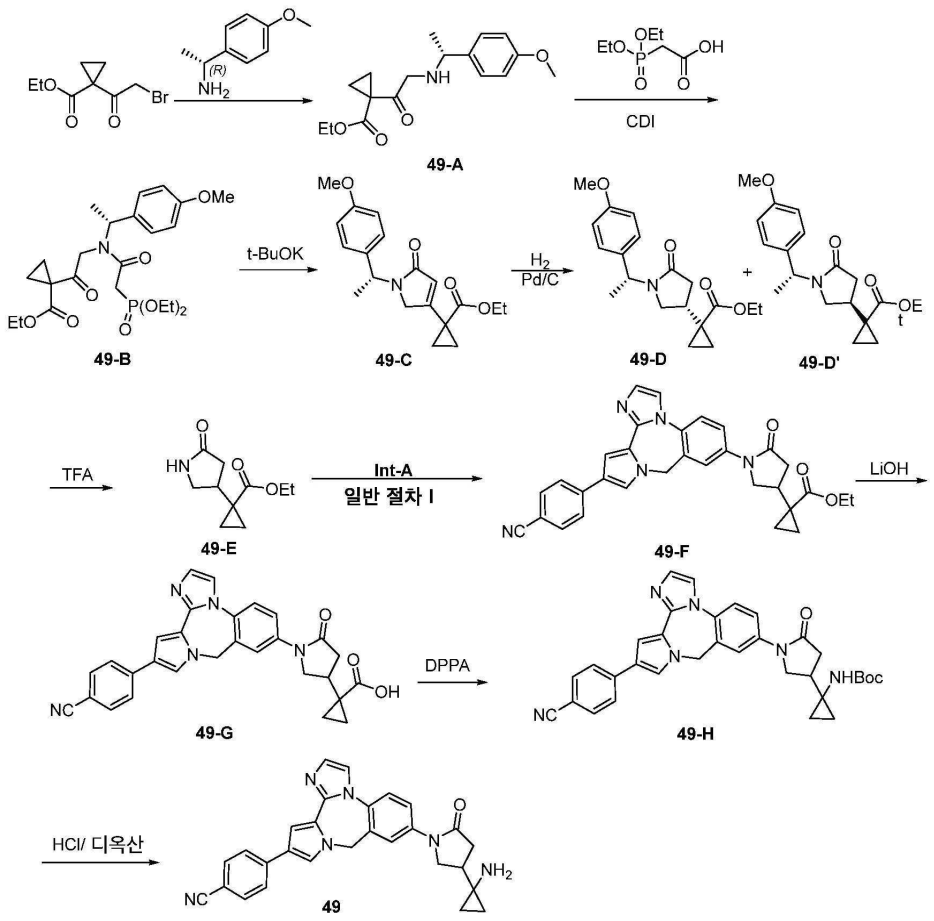
[0618] THF(2 mL) 중 화합물 **48-E**(80 mg, 0.14mmol)의 용액에 TBAF(THF 중 1 M, 0.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음 H_2O(20 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL x2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 용리 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(60 mg, 수율: 93.75%). ESI: $[M+H]^+$ =462.2

[0619] **4-(7-((1S,3R)-1-((디메틸아미노)메틸)-4-옥소-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(48)**

[0620] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **48**을 합성하였다.

[0621] ESI: $[M+H]^+$ =489.2; ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.64 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 1.12 – 1.03 (m, 1H).

[0622] 반응식 29:



[0623]

[0624] **에틸 (R)-에틸 1-(2-((1-(4-메톡시페닐)에틸)아미노)아세틸)시클로프로판 카르복실레이트(49-A)**

[0625] CH_3CN(50 mL) 중 (R)-1-(4-메톡시페닐)에탄-1-아민(6.45 g, 42.74 mmol)의 용액에 CH_3CN(10 mL) 중 에틸 1-(2-브로모아세틸)시클로프로판-1-카르복실레이트(10 g, 42.74 mmol), TEA(6.5 mL, 47 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 N_2하에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 EA(200 mL)에 재용해시켰다. 유기 용액을 1N HCl(200 mL)로 추출하고, 수용액을 EA로 2회 세척한 후 1N NaOH(200 mL)로 중화시켰다. 수용액을 EA로 추출하였다. 유기층을 분리하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(6 g, 수율: 45.9%). ESI: $[M+H]^+$ =306.2

[0626] **(R)-에틸 1-(2-(2-(디에톡시포스포릴)-N-(1-(4-메톡시페닐)에틸) 아세트아미도)아세틸)시클로프로판카르복실레이트(49-B)**

[0627] THF(50 mL) 중 2-(디에톡시포스포릴)아세트산(4.6 g, 23.6 mmol)의 용액에 CDI(4.1 g, 25.57 mmol)를 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF(10 mL) 중 화합물 **49-A**(6 g, 19.67 mmol)를 상기 용액에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EA로 희석하고 H_2O, 1N HCl(100 mL), $NaHCO_3$(100 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE:EA(10:1-1:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(3.2 g, 수율: 25.8%). ESI: $[M+H]^+$ =484.2.

[0628] **(R)-에틸 1-(1-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)시클로프로판카르복실레이트(49-C)**

[0629] 톨루엔(30 mL) 중 화합물 **49-B**(3.2 g, 6.6 mmol)의 용액에 t-BuOK(1.48 g, 13.2 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 시트르산(aq.)을 0℃에서 적가하여 pH<7로 조정한 후, EA로 3회 추출

하였다. 합한 유기층을 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE:EA(10:1-2:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.3 g, 수율: 59.8%). ESI$[M+H]^+$ =330.2

[0630] **에틸 1-((S)-1-((R)-1-(4-메톡시페닐)에틸)-5-옥소피롤리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트 (049-D) 및 (049-D')**

[0631] EA(30 mL) 중 화합물 **49-C**(1.3 g, 4 mmol)의 용액에 Pd/C(200 mg)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 H_2 분위기 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축하고, PE: EA(10:1-3:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 두 이성질체의 혼합물로서 원하는 생성물을 얻었다(1g, 수율: 75%). ESI: $[M+H]^+$ =332.2. 두 가지 부분입체이성질체를 Prep-HPLC에 의해 추가로 분리하였다.

[0632] **에틸 (S)-1-(5-옥소피롤리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(49-E)**

[0633] TFA(4 mL) 중 화합물 **49-D** 및 **49-D'**(1:1, 470 mg, 1.42 mmol)의 용액을 3시간 동안 환류 교반하였다. 혼합물을 농축하고 DCM:MeOH(10:1-3:1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(250 mg, 수율: 89.4%). ESI: $[M+H]^+$ =198.1

[0634] **에틸 (R)-1-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)시클로프로판-1-카르복실레이트(49-F)**

[0635] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **49-F**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =518.2

[0636] **(R)-1-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)시클로프로판카르복실산(49-G)**

[0637] THF(5 mL) 중 화합물 **49-F**(100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 물(5 mL) 중 LiOH(46 mg, 1.9 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 6M HCl로 pH=2로 조정하고 DCM/MeOH(10/1, 20 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(90 mg, 수율: 94.7%). ESI: $[M+H]^+$ =490.2

[0638] **tert-부틸 (S)-(1-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)시클로프로필)카르바메이트(49-H)**

[0639] 톨루엔(20 mL) 중 화합물 **49-G**(90 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TEA(37 mg, 0.39 mmol), DPPA(55 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고 1.5시간 동안 환류 교반하였다. t-BuOH(5 mL)를 상기 용액에 첨가하고 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM: MeOH= 20:1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(20 mg, 수율: 19%). ESI: $[M+H]^+$ =561.3

[0640] **(S)-4-(7-(4-(1-아미노시클로프로필)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(49)**

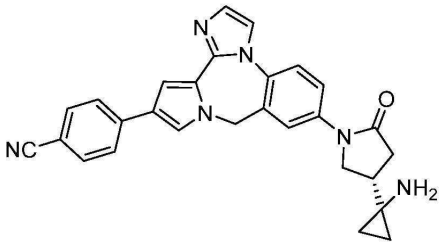
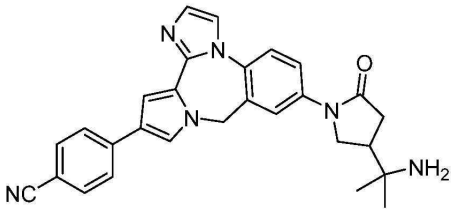
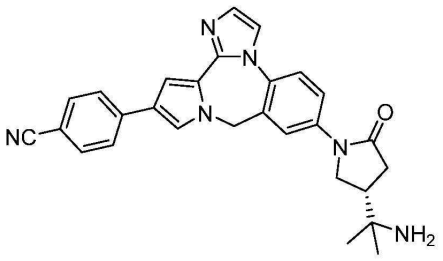
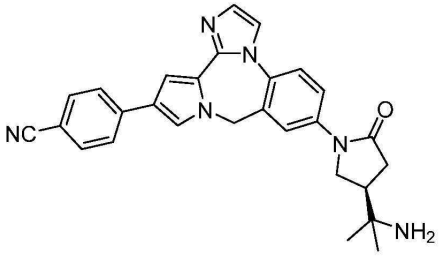
[0641] MeOH(5 mL) 중 화합물 **49-G**(20 mg, 0.035 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4 M, 3 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(11 mg, 수율:68.5%).

[0642] ESI: $[M+H]^+$ = 461.5; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 7H), 7.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.8, 8.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 1H), 2.80 (dd, *J* = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 1.10 – 1.02 (m, 4H).

[0643] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 7의 하기 실시예를 합성하였다.

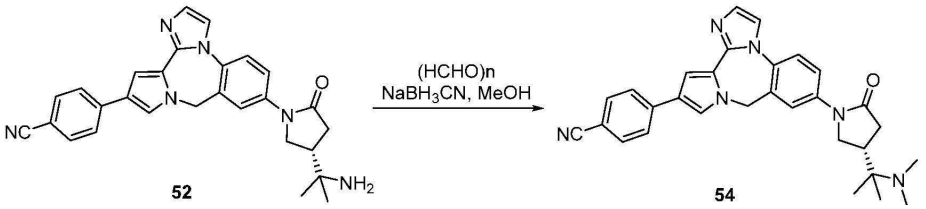
[0644] [표 7]

[0645]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**50**	(400 MHz, MeOD): δ 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H).7.81-7.70 (m, 5H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H),	461.5
		4.11 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 1.10-1.05 (m, 4H).	
	**51**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.84 – 7.60 (m, 7H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.18 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.82 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.80 – 2.61 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2
	**52**	(400 MHz, CD3OD) δ 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2
	**53**	(400 MHz, CD3OD): δ 8.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 8.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.69 (m, 7H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.17 – 4.00 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), .	463.2

[0646]

[0647] 반응식 30:

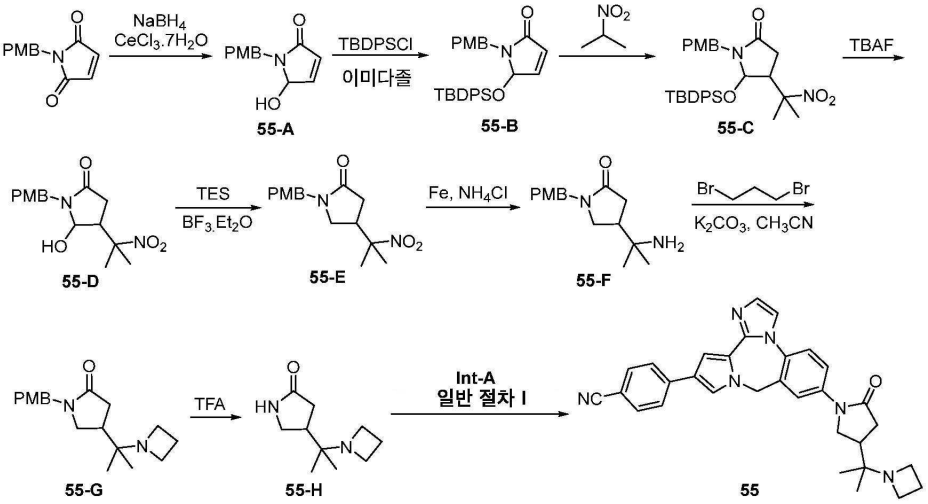
[0648] 

[0649] (S)-4-(7-(4-(2-아미노프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(54)

[0650] 10 mL MeOH 중 화합물 52(100 mg, 0.21 mmol)의 용액을 0℃에서 (HCHO)n(63 mg, 2.1 mmol)으로 충전한 후, 실온에서 30분 동안 교반하였다. $NaBH_3CN$(26 mg, 0.42 mmol)을 실온에서 상기 혼합물에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(50 mg, 수율: 50%).

[0651] ESI: $[M+H]^+$ = 491.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 5H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.93 – 3.68 (m, 2H), 2.87 – 2.70 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 17.5, 9.3 Hz, 3H), 2.16 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0652] 반응식 31:

[0653] 

[0654] 5-하이드록시-1-(4-메톡시벤질)-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(55-A)

[0655] DCM/MeOH(5:1)(20 mL) 중 1-(4-메톡시벤질)-1H-피롤-2,5-디온(19 g, 87 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(3.97 g, 104 mmol) 및 $CeCl_3.7H_2O$(39 g, 104 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 얼음 HCl(물 중 1M, 20 mL)에 붓고 EA(300 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 합하고 $NaHCO_3$ 수용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(13 g, 수율: 68 %). ESI: $[M+H]^+$ =220.1

[0656] 5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-(4-메톡시벤질)-1,5-디하이드로-2H-피롤-2-온(55-B)

[0657] DCM(200 mL) 중 화합물 55-A(13 g, 86 mmol)의 용액에 TBDPSCl(53.8 g, 95 mmol) 및 이미다졸(8.8 g, 129

mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하고, 생성된 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로 원하는 화합물을 얻었다(26 g, 수율: 65%). ESI: $[M+H]^+$ =458.2

[0658] **5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-1-(4-메톡시벤질)-4-(2-니트로프로판-2-일)피롤리딘-2-온(55-C)**

[0659] 2-니트로프로판(50 mL) 중 화합물 **52-B**(2.0 g, 4.4 mmol)의 용액에 DBU(1.3 g, 8.8 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(980 mg, 수율: 42%). ESI: $[M+H]^+$ =547.3

[0660] **5-하이드록시-1-(4-메톡시벤질)-4-(2-니트로프로판-2-일)피롤리딘-2-온(55-D)**

[0661] THF(10 mL) 중 화합물 **55-C**(980 mg, 0.18 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF(1 M, 4 mL)를 실온에서 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액으로 희석하고 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로 원하는 화합물을 얻었다(500 mg, 수율: 89%). ESI: $[M+H]^+$ =309.1

[0662] **1-(4-메톡시벤질)-4-(2-니트로프로판-2-일)피롤리딘-2-온(55-E)**

[0663] DCM(30 mL) 중 화합물 **52-D**(480 mg, 1.56 mmol)의 용액에 $BF_3.Et_2O$(444 mg, 3.12 mmol) 및 트리에틸실란(364 mg, 3.12 mmol)을 0℃에서 N_2 분위기하에 첨가하고, 생성된 용액을 20℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O로 켄칭하고, 혼합물을 EA(20 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/1)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로 얻었다(300 mg, 수율: 66%). ESI: $[M+H]^+$ =293.1

[0664] **4-(2-아미노프로판-2-일)-1-(4-메톡시벤질)피롤리딘-2-온(55-F)**

[0665] 10mL H_2O 및 10mL EtOH 중 화합물 **55-E**(600 mg, 2.1 mmol)의 현탁액에 Fe(1.2 g, 21 mmol) 및 NH_4Cl(535 mg, 10.5 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다(440 mg, 수율: 80 %). ESI: $[M+H]^+$ = 263.2

[0666] **4-(2-(아제티딘-1-일)프로판-2-일)-1-(4-메톡시벤질)피롤리딘-2-온(55-G)**

[0667] 20 mL CH_3CN 중 화합물 **55-F**(440 mg, 1.5 mmol), 1,3-디브로모프로판(370 mg, 1.8 mmol) 및 K_2CO_3(620 mg, 4.5 mmol)의 혼합물을 60℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과한 다음, 농축 건조시켰다. 잔류물(450 mg, 미정제)을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 303.2

[0668] **4-(2-(아제티딘-1-일)프로판-2-일)피롤리딘-2-온(55-H)**

[0669] TFA(10 mL) 중 화합물 **55-G**(450 mg, 미정제)의 혼합물을 140℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응기에 두었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축 건조시키고, 잔류물을 Et_2O(10 mL*3)로 세척하여 원하는 생성물을 황색 고체로 얻었다(270 mg, 수율: 99 %). ESI: $[M+H]^+$ = 183.1

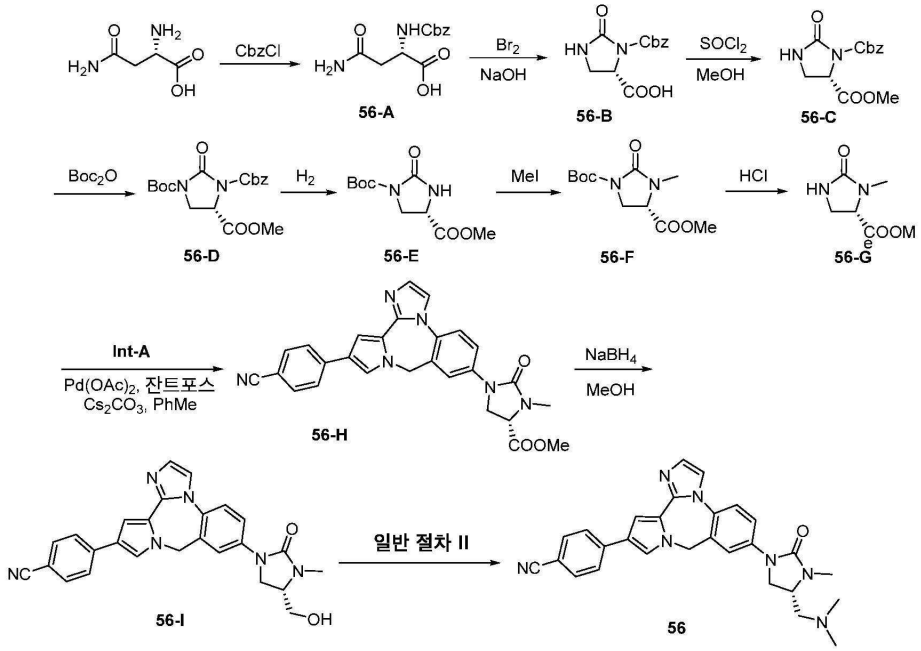
[0670] **4-(7-(4-(2-(아제티딘-1-일)프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(55)**

[0671] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **52**를 백색 고체로 합성하였다(2 mg, 수율: 2%).

ESI: $[M+H]^+$ = 503.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.74–7.43 (m, 7H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.92–3.81 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 5H), 3.35 (s, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.14 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).

[0672]

[0673] **반응식 32:**



[0674]

[0675] **((벤질옥시)카르보닐)-L-아스파라긴(056-A)**

[0676] 1.4-디옥산(112 mL) 중 L-아스파라긴(11.2 g, 91.7 mmol)의 0℃ 용액에 Na_2CO_3(2N, 200 mL)를 첨가한 다음, CbzCl(16.4 g, 96.3 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, MTBE로 세척하였다. 수성층을 HCl(4N)로 산성화하여 pH<1로 조정하고, 침전된 백색 고체를 여과로 수집하고 진공에서 건조하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(19 g, 수율: 77.9%). ESI: $[M+H]^+$ = 267.1

[0677] **(S)-3-((벤질옥시)카르보닐)-2-옥소이미다졸리딘-4-카르복실산(56-B)**

[0678] H_2O(60 mL) 중 NaOH(2.98 g, 74.4 mmol)의 0℃ 용액에 Br_2(3.65 g, 24.3 mmol)를 천천히 첨가하였다. 화합물 **56-A**(6.0 g, 22.5 mmol)를 0℃에서 상기 용액에 첨가하였으며, 생성된 혼합물은 투명하고 무색이었다. 생성된 용액을 55℃에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. MTBE로 세척한 후, 용액을 HCl(4N)로 산성화하여 pH<1로 조절하였다. 백색 고체를 여과에 의해 수집하고 진공건조하여 원하는 화합물을 얻었다(4 g, 수율: 66.7%). ESI: $[M+H]^+$ = 265.1

[0679] **(S)-1-벤질-5-메틸 2-옥소이미다졸리딘-1,5-디카르복실레이트(56-C)**

[0680] MeOH(20 mL) 중 화합물 **56-B**(2.0 g, 7.55 mmol)의 0℃ 용액에 $SOCl_2$(2.7 g, 22.65 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭한 후, EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/2)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로 원하는 화합물을 얻었다(1.7 g, 수율: 81%). ESI: $[M+H]^+$ = 279.1

[0681] **(S)-3-벤질-1-tert-부틸-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1,3,4-트리카르복실레이트(56-D)**

[0682] CH_3CN(20 mL) 중 화합물 **56-C**(0.23 g, 0.82 mmol) 및 DMAP(104 mg, 0.82 mmol)의 0℃ 용액에 Boc_2O(0.36 g, 1.65 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 물을 첨가하고 혼합물을 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/5)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(0.26 g, 수율: 83.6%). ESI: $[M+H]^+$ = 379.1

[0683] **(S)-1-tert-부틸 4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1,4-디카르복실레이트(56-E)**

[0684] MeOH(10 mL) 중 화합물 **56-D**(0.26 g, 0.69 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 50 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 분위기하에 50 psi에서 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 혼합물을 냉각하고 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 농축하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(0.16 g, 수율: 94.1%). ESI: $[M+H]^+$ = 245.1

[0685] **(S)-1-tert-부틸 4-메틸 3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1,4-디카르복실레이트 (56-F)**

[0686] 무수 THF(10 mL) 중 화합물 **56-E**(0.16 g, 0.65 mmol)의 0℃ 용액에 NaH(60%, 39 mg, 0.98 mmol)를 조심스럽게 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. MeI(139 mg, 0.98 mmol)를 상기 용액에 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/5)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(0.12 g, 수율: 75%). ESI: $[M+H]^+$ = 259.1

[0687] **(S)-메틸 3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카르복실레이트(56-G)**

[0688] MeOH(10 mL) 중 화합물 **56-G**(0.5 g, 2 mmol)의 0℃ 용액에 1.4-디옥산 중 HCl(4N, 10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 원하는 생성물을 황색 고체로 얻었다(0.28 g, 수율: 88%). ESI: $[M+H]^+$ = 159.1

[0689] **(S)-메틸1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-4-카르복실레이트(56-H)**

[0690] 톨루엔(10 mL) 중 **Int-A**(120 mg, 0.3 mmol)의 용액에 **56-G**(48 mg, 0.3 mmol), $Pd(OAc)_2$(7 mg, 0.03 mmol), 잔트포스(35 mg, 0.06mmol) 및 Cs_2CO_3(293 mg, 0.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 시스템을 아르곤 가스로 3회 퍼징하고 110℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, DCM(30 mL)으로 희석하고, 여과하였다. 여액을 농축 건조시키고 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(18 mg, 수율: 12.5%). ESI: $[M+H]^+$ = 479.2

[0691] **(S)-4-(7-(4-(하이드록시메틸)-3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(56-I)**

[0692] EtOH(10 mL) 중 화합물 **56-H**(18 mg, 0.03 mmol)의 0℃ 용액에 $NaBH_4$(6 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 혼합물을 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 EA로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(15 mg, 수율: 95%). ESI: $[M+H]^+$ = 451.2

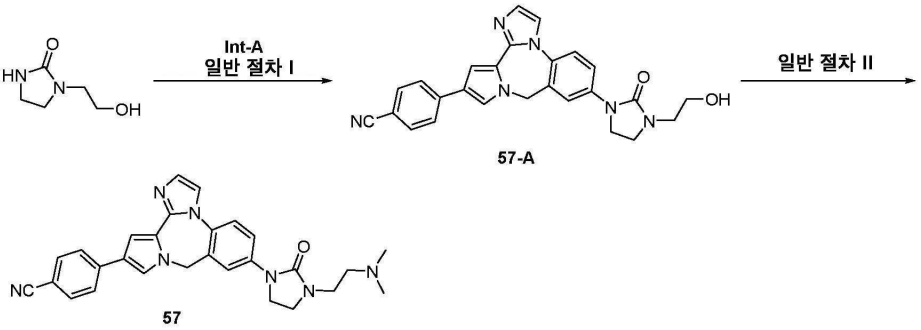
[0693] **(R)-4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(56)**

[0694] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 56을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 478.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (m, 2H), 7.74 (m, 8H), 7.30 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.49 – 3.38 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.96 (s, 3H).

[0695]

[0696] 반응식 33:



[0697]

[0698] 4-(7-(3-(2-하이드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(57-A)

[0699] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 57-A를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 451.2

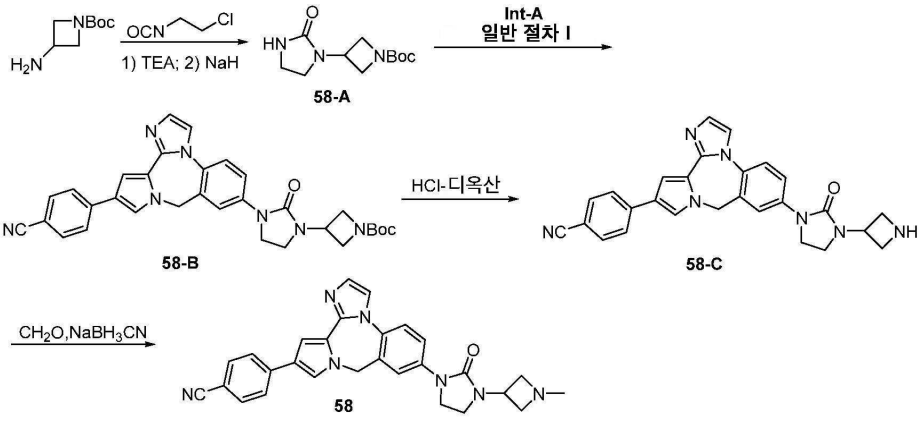
[0700] 4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(57)

[0701] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 57을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 478.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.01 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 2H), 3.44 – 3.39 (m, 3H), 2.99 (s, 6H).

[0702]

[0703] 반응식 34:



[0704]

[0705] tert-부틸 3-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(58-A)

[0706] 디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(1 g, 5.8 mmol) 및 TEA(0.81 mL, 5.8 mmol)의

용액에 2-클로로에틸 이소시아네이트(0.54 mL, 6.38mmol)를 분액식으로 3분에 걸쳐 첨가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서 소듐 하이드라이드(미네랄 오일 중 60% 분산액, 350 mg)을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 주위 온도에서 48시간 동안 교반하고 물(5 mL)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 감압하에 30 mL로 농축하고, 생성된 용액을 실리카겔상의 크로마토그래피(DCM: MeOH=10:1)로 직접 정제하여 원하는 생성물(600 mg, 수율: 43%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =242.1

[0707] **tert-부틸 3-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(58-B)**

[0708] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 052를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =562.2

[0709] **4-(7-(3-(아제티딘-3-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,11-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(58-C)**

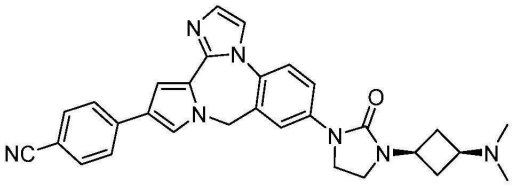
[0710] MeOH(5 mL) 중 화합물 **58-B**(30 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4N, 5 mL)을 첨가하고 생성된 용액을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 MeOH에 재용해시켰다. 용액을 염기성 수지로 중화하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(20 mg, 수율: 81%). ESI: $[M+H]^+$ =462.2

[0711] **4-(7-(3-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(58)**

[0712] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **58**을 합성하였다.

[0713] ESI: $[M+H]^+$ = 476.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 7H), 7.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.69 (dt, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 4.54-4.52 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.76–3.66 (m, 2H), 3.05 (s, 3H).

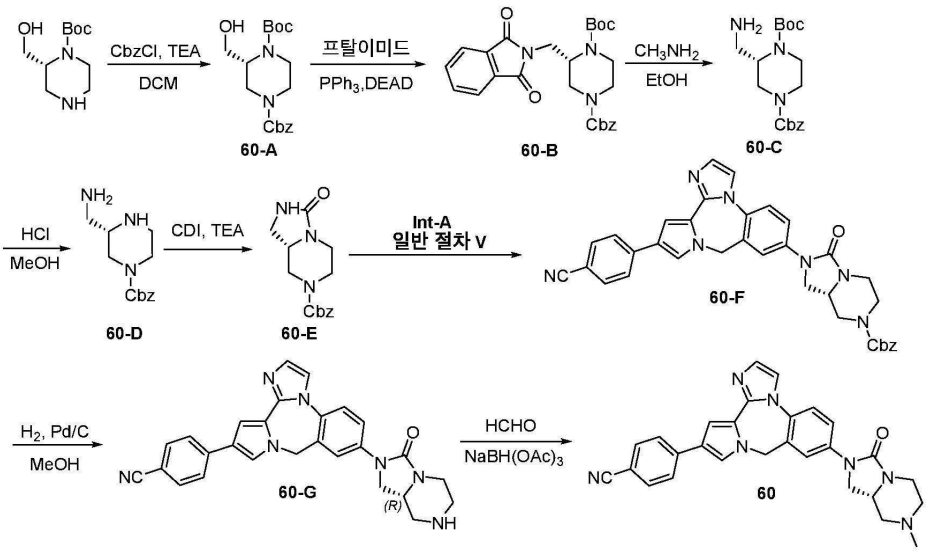
[0714] **반응식 35:**

[0715] 

[0716] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **59**를 합성하였다.

[0717] ESI: $[M+H]^+$ =504.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.92 (s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 3.96 (dt, *J* = 15.1, 6.8 Hz, 3H), 3.78 – 3.62 (m, 2H), 2.94(s, 6H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 2H).

[0718] 반응식 36:



[0719]

[0720] (R)-4-벤질 1-tert-부틸 2-(하이드록시메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트 (60-A)

[0721] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 (R)-2-(하이드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 2.31 mmol) 및 트리에틸아민(707 mg, 3.93 mmol)의 교반 용액에 CbzCl(787 mg, 4.62 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(10/1-3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(660 mg, 수율: 82%). ESI: $[M+H]^+$ =351.2

[0722] (S)-4-벤질 1-tert-부틸 2-((1,3-디옥소이소인돌린-2-일)메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(60-B)

[0723] 무수 THF(20 mL) 중 화합물 60-A(660 mg, 1.88 mmol), PPh_3(1.5 g, 5.64 mmol), 이소인돌린-1,3-디온(550 mg, 3.76 mmol)의 교반 혼합물에 DEAD(980 mg, 5.64 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하였다. 생성된 잔류물을 PE/EA(100/1-10/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(900 mg, 수율: 99%). ESI: $[M+H]^+$ =480.

[0724] (S)-4-벤질 1-tert-부틸 2-(아미노메틸)피페라진-1,4-디카르복실레이트(60-C)

[0725] 에탄올(20 mL) 중 화합물 60-B(900 mg, 1.88 mmol)의 교반 혼합물에 메탄아민(580 mg, 18.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시키고, 에테르에 용해시키고 여과하였다. 여액을 농축하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(650 mg, 수율: 99%, 미정제). ESI: $[M+H]^+$ =350.2

[0726] 벤질 (S)-3-(아미노메틸)피페라진-1-카르복실레이트(60-D)

[0727] MeOH(20 mL) 중 화합물 60-C(650 mg, 1.88 mmol)의 교반 혼합물에 염산(2 mL, 24.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 농축하여 원하는 생성물을 염산 염으로서 백색 고체로 얻었다(470 mg, 수율: 78%, 미정제). ESI: $[M+H]^+$ = 250.2

[0728] (S)-벤질 3-옥소헥사하이드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-카르복실레이트 (60-E)

[0729] DCM(20 mL) 중 화합물 60-D(470 mg, 1.47 mmol), TEA(575 mg, 5.64 mmol)의 교반 혼합물에 CDI(550 mg, 3.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-10/1)으로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(250 mg, 수율: 62%). ESI: $[M+H]^+$ = 276.1

[0730] (S)-벤질-2-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-옥소헥사하이드로이미다조[1,5-a]피라진-7(1H)-카르복실레이트(60-F)

[0731] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **60-F**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 596.2

[0732] **(R)-4-(7-(3-옥소헥사하이드로이미다조[1,5-a]피라진-2(3H)-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(60-G)**

[0733] MeOH(20 mL) 중 화합물 **60-F**(170 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 Pd/C(30 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 3일 동안 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(130 mg, 수율: 99%, 미정제). ESI: $[M+H]^+$ = 462.2

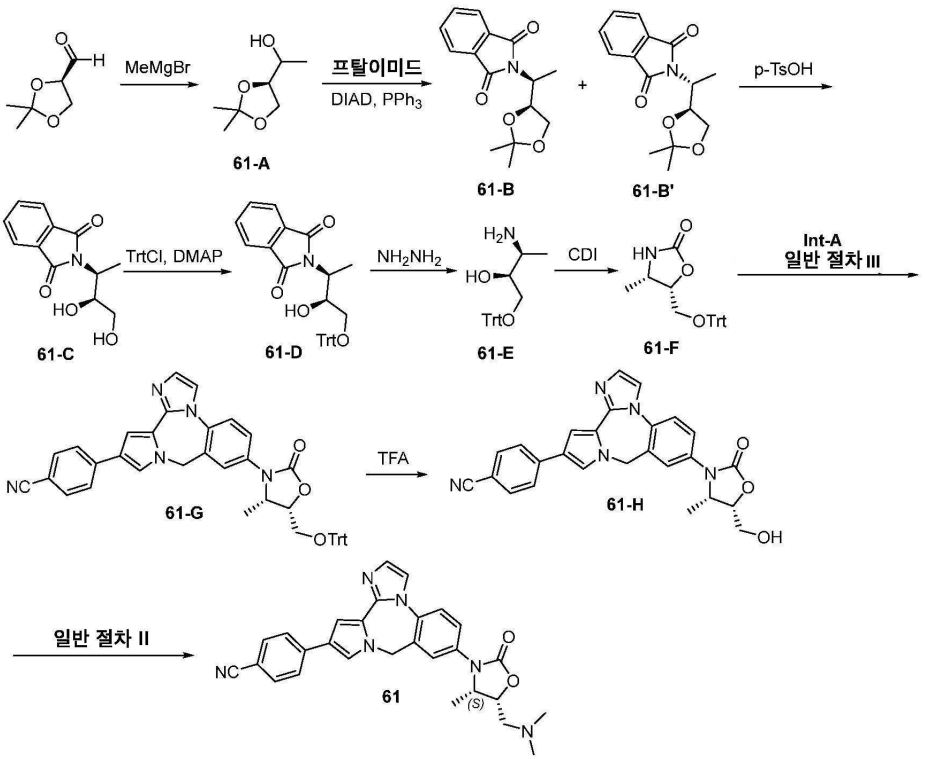
[0734] **(R)-4-(7-(7-메틸-3-옥소헥사하이드로이미다조[1,5-a]피라진-2(3H)-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(60)**

[0735] 메탄올(10 mL) 중 화합물 **60-G**(130 mg, 0.28 mmol)의 교반 혼합물에 파라포름알데히드(100 mg, 3.3 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(190 mg, 0.89 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 $NaHCO_3$로 희석한 후 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(10 mg).

ESI: $[M+H]^+$ =476.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 –7.73 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 4H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.27 – 4.10 (m, 3H), 3.75 (dd, J = 9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.38 (m,1H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.96 (s, 3H).

[0736]

[0737] **반응식 37**



[0738]

[0739] **1-((R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에탄-1-올(61-A)**

[0740] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 (R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카르브알데히드(12.0 g, 92.3 mmol)의 교반 혼합물에 디에틸 에테르 중 메틸마그네슘 브로마이드(46 mL, 138 mmol, 3N)를 빙냉 하에서 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 수용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(12

g, 수율: 88%, 미정제).

[0741] **2-((S)-1-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (61-B) 및 2-((R)-1-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (61-B')**

[0742] THF(200 mL) 중 이소인돌린-1,3-디온(14.5 g, 97.0 mmol), 화합물 **58-A**(12 g, 82.0 mmol), PPh_3(25.4 g, 97.0 mmol)의 교반 혼합물에 DEAD(19.6 g, 97.0 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 농축한 후 실리카겔 크로마토그래피(PE: EA=1:1)로 정제하여 화합물 **61-B'**(4 g, 수율: 18%) 및 **61-B**(1 g, 수율: 4.5%)를 얻었다.

[0743] **2-((R)-1-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온((61-B')**

[0744] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (m, 2H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 4.76 – 4.67 (m, 1H), 4.40 – 4.28 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 1.40 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 1.37 (s, 4H), 1.29 (s, 3H).

[0745] **2-((S)-1-((S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸)이소인돌린-1,3-디온 (61-B).**

[0746] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.87 – 7.80 (m, 2H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 4.72 (dt, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J* = 9.2, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 3.68 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[0747] **2-((2S,3S)-3,4-디하이드록시부탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온(061-C)**

[0748] 메탄올(20 mL) 중 화합물 **61-B**(1 g, 3.63 mmol)의 교반 혼합물에 p-톨루엔설폰산(1.60 g, 9.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 농축한 후 실리카겔 크로마토그래피(PE: EA=1:10)로 정제하여 원하는 생성물(850 mg, 수율: 99%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =236.1

[0749] **2-((2S,3S)-3-하이드록시-4-(트리틸옥시)부탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온(61-D)**

[0750] DCM(30 mL) 중 화합물 **61-C**, (클로로메탄트리일)트리벤젠(1.27 g, 4.59 mmol), TEA(780 mg, 7.64 mmol)의 교반 혼합물에 DMAP(24 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 농축하고 실리카겔 크로마토그래피(PE: EA=1:1)로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1.5 g, 수율: 87%). ESI: $[M+H]^+$ =478.2

[0751] **(2S,3S)-3-아미노-1-(트리틸옥시)부탄-2-올(61-E)**

[0752] 에탄올(50 mL) 중 화합물 **61-D**(1.5 g, 3.14 mmol)의 교반 혼합물에 히드라진 하이드레이트(1.5 g, 31.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(1 g, 수율: 92%). ESI: $[M+H]^+$ =348.2

[0753] **(4S,5S)-4-메틸-5-((트리틸옥시)메틸)옥사졸리딘-2-온(61-F)**

[0754] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 화합물 **61-E**(1.0 g, 2.88 mmol)의 교반 혼합물에 N,N'-카르보닐디이미다졸(740 mg, 4.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 다음 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(PE:EA=1:10)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(700 mg, 수율: 65%). ESI: $[M+H]^+$ =374.2

[0755] **4-(7-((4S,5S)-4-메틸-2-옥소-5-((트리틸옥시)메틸)옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(61-G)**

[0756] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **061-F**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =694.3

[0757] **4-(7-((4S,5S)-5-(하이드록시메틸)-4-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조 [e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-**

a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(61-H)

[0758] DCM(10 mL) 중 화합물 61-G(200 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 TFA(160 mg, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, DCM으로 희석하였다. 유기 용액을 물로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM:CH3OH=10:1)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(100 mg, 수율: 77%). ESI: $[M+H]^+$ =452.2

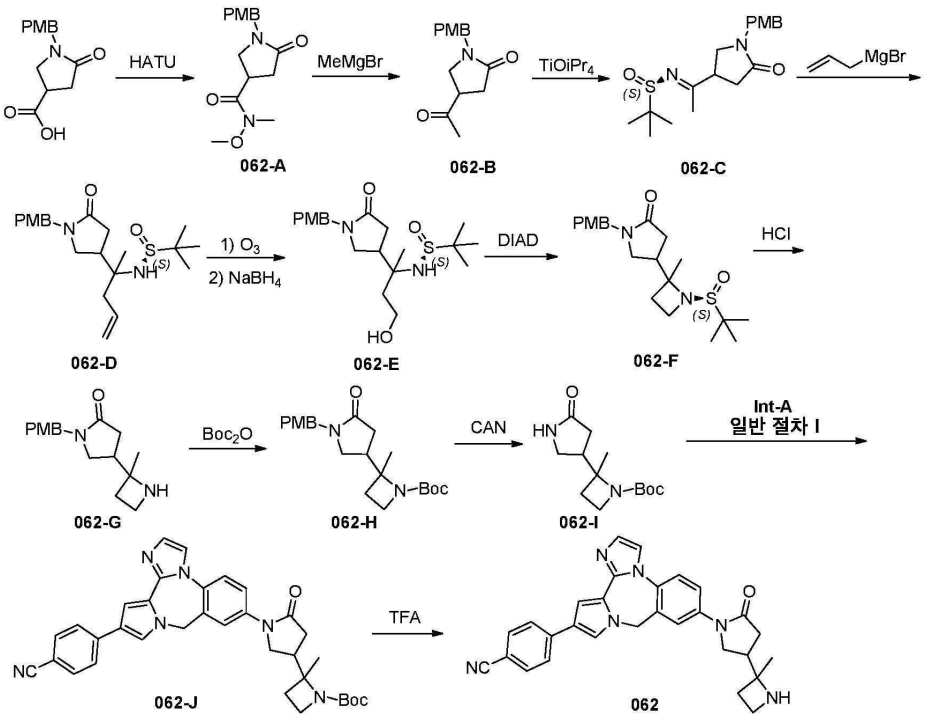
[0759] 4-(7-((4S,5R)-5-((디메틸아미노)메틸)-4-메틸-2-옥소옥사졸리딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(61)

[0760] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 61을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 479.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 – 7.64 (m, 8H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.29 – 5.20 (m, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.60 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0761]

[0762] 반응식 38:



[0763]

[0764] N-메톡시-1-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5-옥소피롤리딘-3-카르복스아미드(62-A)

[0765] 건조 DMF(100 mL) 중 1-(4-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-3-카르복실산(15.2 g, 60.8 mmol), N,O-디메틸하이드록실아민(6 g, 60.8 mmol), DIPEA(23.6 g, 182.4 mmol)의 용액에 0℃에서 HATU(23.1 g, 60.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 EA로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 오일로 얻었다(16 g, 수율: 90%). ESI: $[M+H]^+$ = 293.1

[0766] 4-아세틸-1-(4-메톡시벤질)피롤리딘-2-온(62-B)

[0767] 건조 THF(120 mL) 중 화합물 62-A(11.7 g, 40 mmol)의 용액에 MeMgBr(60 mmol, 20 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 0℃에서 1N HCl 용액에 부었다. EA로 추출한 후, 합한 유기층

을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(1/1-1/20)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로 얻었다(7.3 g, 수율: 73.9%). ESI: $[M+H]^+$ = 248.1

[0768] **(S,E)-N-(1-(1-(4-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-3-일)에틸리덴)-2-메틸 프로판-2-설핀아미드(62-C)**

[0769] 건조 THF(100 mL) 중 화합물 **62-B**(6.3 g, 25.4 mmol)의 0℃ 용액에 (S)-2-메틸프로판-2-설핀아미드(4.6 g, 38.1 mmol) 및 $Ti(O\text{-}iPr)_4$(21.6 g, 76.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 0℃에서 상기 용액에 첨가하여 반응을 켄칭시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 여액을 EA로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(1/1-1/10)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(7.7 g, 수율: 86.5%). ESI: $[M+H]^+$ = 351.2

[0770] **(S)-N-(2-(1-(4-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-3-일)펜트-4-엔-2-일)에탄설핀아미드(62-D)**

[0771] 건조 THF(50 mL) 중 화합물 **62-C**(6.0 g, 17.1 mmol)의 0℃ 용액에 알릴마그네슘 브로마이드(25.6 mmol, 25.6 mL)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 후, 0℃에서 1N NH_4Cl을 첨가하여 켄칭하고 EA로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(1/1-1:20)로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 오일로 2가지 이성질체로서 얻었다(1 g, P1; 1.8 g P2, 수율: 42.5%). ESI: $[M+H]^+$ = 393

[0772] **(S)-N-(2-(1-(4-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-3-일)펜트-4-엔-2-일)에탄설핀아미드(62-E)**

[0773] 건조 MeOH(30 mL) 중 화합물 **62-D**(1.8 g, 4.5 mmol)의 -78℃ 용액을, 생성된 혼합물이 파란색으로 변할 때까지, O_3로 퍼징하였다. 출발 물질이 소모된 후, 용액을 N_2로 퍼징하였다. $NaBH_4$(684 mg, 18 mmol)를 용액에 첨가하고, 생성된 용액을 20℃에서 30분 동안 교반한 후, NH_4Cl 수용액을 첨가하고 EA로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(810 mg, 수율: 44%). ESI: $[M+H]^+$ = 397.2

[0774] **4-(1-((S)-tert-부틸설피닐)-2-메틸아제티딘-2-일)-1-(4-메톡시벤질)피롤리딘-2-온(62-F)**

[0775] 건조 THF(50 mL) 중 화합물 **62-E**(0.7 g, 1.76 mmol) 및 PPh_3(2.31 g, 8.83 mmol)의 용액에 DIAD(2.13 g, 10.56 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 반응물을 70℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-10/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 황색 고체로 얻었다(0.5 g, 수율: 75%). ESI: $[M+H]^+$ = 379.2

[0776] **1-(4-메톡시벤질)-4-(2-메틸아제티딘-2-일)피롤리딘-2-온(62-G)**

[0777] 1,4-디옥산(10 mL) 중 화합물 **62-F**(0.5 g, 1.32 mmol)의 용액에 HCl(12 N, 2 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하여 HCl 염으로 원하는 화합물을 얻고, 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다(0.41 g, 수율: 99%). ESI: $[M+H]^+$ = 275.2

[0778] **tert-부틸-2-(1-(4-메톡시벤질)-5-옥소피롤리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-1- 카르복실레이트(62-H)**

[0779] 0℃에서 DCM(10 mL) 중 화합물 **62-G**(0.4 g, 1.32 mmol) 및 TEA(404 mg, 4.0 mmol)의 용액에 Boc_2O(0.29 g, 1.32 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고 EA로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 감압 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(10/1-1/10)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(0.33 g, 수율: 66.7%). ESI: $[M+H]^+$ = 375.2

[0780] **tert-부틸 2-메틸-2-(5-옥소피롤리딘-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트(62-I)**

[0781] CH_3CN(10 mL) 중 화합물 **62-H**(0.1 g, 0.27 mmol)의 용액에 CAN(740 mg, 1.35 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하고 물로 희석하였다. EA로 3회 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 감압 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-10/1)로 용리하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(40 mg, 수율: 58%).

[0782] ESI: $[M+H]^+$ = 255.2

[0783] **tert-부틸2-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)-2-메틸아제티딘-1-카르복실레이트 (62-J)**

[0784] **일반 절차 I**에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **62-J**를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 575.3

[0785] **4-(7-(4-(2-메틸아제티딘-2-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(62)**

[0786] 무수 DCM(10mL) 중 화합물 **62-J**(28 mg, 0.05 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하여 pH>7로 조정하였다. 이어서 혼합물을 DCM으로 추출하고; 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(8 mg, 수율: 33.3%).

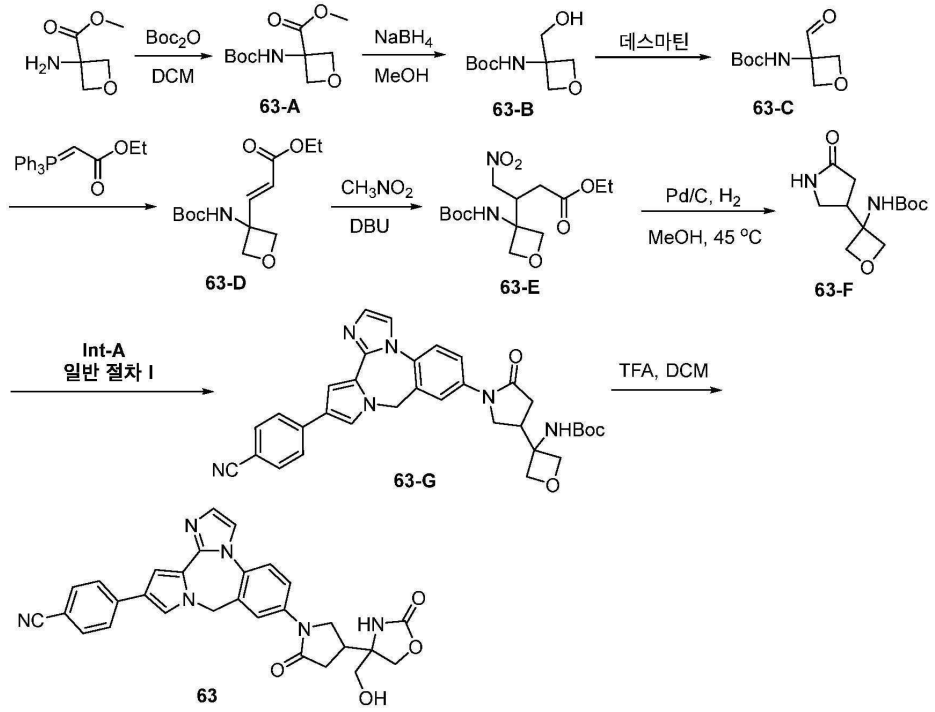
ESI:

$[M+H]^+ = 475.2$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (d, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 7H), 7.30 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.28 – 3.69 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).

[0787]

[0788] **반응식 39 :**



[0789]

[0790] **메틸 3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)옥세탄-3-카르복실레이트(63-A)**

[0791] DCM(17 mL) 중 메틸 3-아미노옥세탄-3-카르복실레이트(1.7 g, 13 mmol) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(3.1 g,

14.3 mmol)의 용액에 TEA(2.63 g, 26 mmol)를 첨가하고, DCM으로 희석하기 전에 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 용액을 물, 염수로 세척하고 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(10/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(1.0 g, 수율: 33%). ESI: $[M+H]^+$ =232.2

[0792] tert-부틸 (3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-일)카르바메이트(63-B)

[0793] MeOH(20 mL) 중 화합물 63-A(2.0 g, 8.7 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(1.0 g, 26.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 밤새 질소 분위기하에서 교반한 후, NH_4Cl 수용액을 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EA(1/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(1.7 g, 수율: 94%).

[0794] ESI: $[M+H]^+$ =204.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.09 (s, 1H), 4.66 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.54 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0795] tert-부틸 (3-포르밀옥세탄-3-일)카르바메이트(63-C)

[0796] DCM(20 mL) 중 화합물 63-B(1.7 g, 8.4 mmol)의 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난(5.3 g, 12.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 질소 분위기하에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 $NaHCO_3$ 및 Na_2SO_3 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 PE/EtOAc(1/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(1.4 g, 수율: 82%). ESI: $[M+H]^+$ =202.1

[0797] 에틸-3-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)옥세탄-3-일)아크릴레이트(63-D)

[0798] 톨루엔(20 mL) 중 63-C(1.4 g, 7.0 mmol) 및 에틸 2-(트리페닐-15-포스파닐리덴)아세테이트(3.7 g, 10.5 mmol)의 용액을 110℃에서 밤새 질소 분위기하에서 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 혼합물을 감압 농축하고, 잔류물을 PE/EA(5/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(1.0 g, 수율 53%).

[0799] ESI: $[M+H]^+$ =272.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.77 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0800] 에틸 3-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)옥세탄-3-일)-4-니트로부타노에이트(63-E)

[0801] 니트로메탄(8 mL) 중 화합물 63-D(0.794 g, 2.93 mmol)의 용액에 DBU(2.3 g, 14.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 질소 분위기하에서 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 물, 염수로 세척하고 감압하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 PE/EtOAc(3/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(0.86 g, 수율: 89%). ESI: $[M+H]^+$ =333.2

[0802] tert-부틸 (3-(5-옥소피롤리딘-3-일)옥세탄-3-일)카르바메이트(63-F)

[0803] MeOH(5 mL) 중 화합물 63-E(0.39 g, 1.1 mmol)의 용액에 탄소 상 Pd/C 10% (0.05 g, 0.44 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 H_2 벌룬 하에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 PE/EtOAc(1/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(0.2 g, 수율: 67%). ESI: $[M+H]^+$ =257.1

[0804] tert-부틸(3-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-5-옥소피롤리딘-3-일)옥세탄-3-일)카르바메이트(63-G)

[0805] **일반 절차 I**에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 063-G를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =577.2

[0806] 4-(7-(4-(4-(하이드록시메틸)-2-옥소옥사졸리딘-4-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로

[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(63)

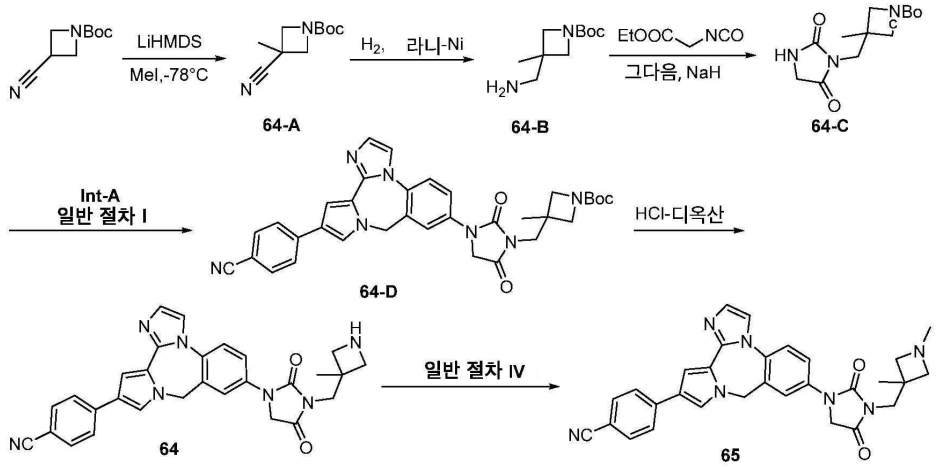
[0807] DCM (2 mL) 중 화합물 **63-G**(3 mg, 0.005 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 얻었다(1.4 mg, 수율: 52%).

ESI: $[M+H]^+$ =521.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD):

δ 8.11–8.06 (m, 2H), 7.98–7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.45 – 4.27 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 2H), 3.0 –2.90 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 9.5, 7.1 Hz, 2H).

[0808]

[0809] **반응식 40:**



[0810]

[0811] tert-부틸 3-시아노-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(64-A).

[0812] THF(30 mL) 중 tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 8.2 mmol)의 용액에 LiHMDS(THF 중 1.0M 용액, 9.0 mL, 9.0 mmol)를 -78℃에서 25분 동안 적가하였다. 황색 용액을 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, 이오도메탄(0.78 mL, 12.5 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 추가 30분 동안 교반한 다음, 1시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 10 mL의 포화 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 10 mL의 물로 희석한 다음, ~100mL의 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 물 20 mL 및 염수 20 mL로 세척한 후, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 EtOAc/헥산(구배: 0-30% EtOAc)을 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 원하는 생성물을 얻었다(1.2 g, 수율: 74.6%). ESI: $[M+H]^+$ =197.1

[0813] tert-부틸 3-(아미노메틸)-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(64-B)

[0814] MeOH(20 mL) 중 화합물 **64-A**(1.2 g, 6.12 mmol)의 용액에 라니 Ni(3 g)를 첨가하고 실온에서 H_2 하에서 밤새 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 원하는 생성물을 얻었다(900 mg, 수율: 73.5%). ESI: $[M+H]^+$ =201.2

[0815] tert-부틸 3-((2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(064-C)

[0816] 건조 DCM(20 mL) 중 화합물 **64-B**(900 mg, 4.5mmol)의 용액에 에틸 2-이소시아나토아세테이트(580 mg, 4.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 NaH(216 mg, 9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, MeOH(10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 (MeOH/DCM=1/10)로 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다(1 g, 수율: 78.4%). ESI: $[M+H]^+$ =284.2.

[0817] tert-부틸 3-((3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2,5-디옥소이미다졸리딘-1-일)메틸)-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(64-D)

[0818] **일반 절차 I**에 개시된 절차를 이용하여, 원하는 화합물을 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ =604.3

[0819] **4-(7-(3-((3-메틸아제티딘-3-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(64)**

[0820] MeOH(15 mL) 중 화합물 **064-D**(350 mg, 0.57 mmol)의 용액에 HCl-디옥산(4 M, 5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 농축하였다. 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(264 mg, 수율: 92.1%).

[0821] ESI: $[M+H]^+$ =504.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 7H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.89 – 3.67 (m, 4H), 1.43 (s, 3H).

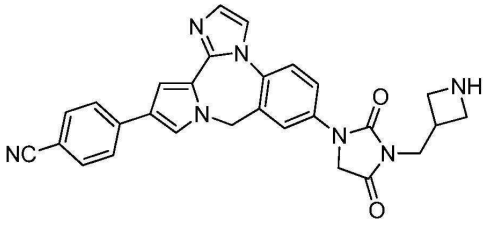
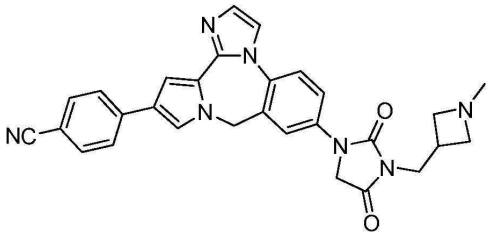
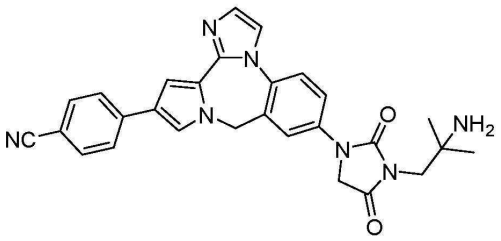
[0822] **4-(7-(3-((1,3-디메틸아제티딘-3-일)메틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(65)**

[0823] **일반 절차 IV**에 개시된 절차를 이용하여, 원하는 화합물을 합성하였다.

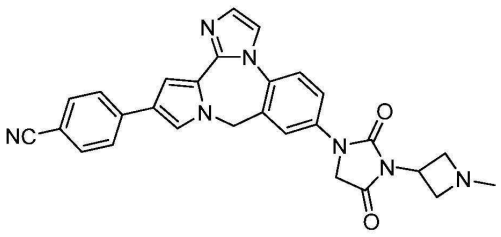
[0824] ESI: $[M+H]^+$ =518.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (s,1H), 8.05(s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78-7.31 (m, 7H), 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.85-3.84 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

[0825] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 8의 하기 실시예를 합성하였다.

[0826] [표 8]

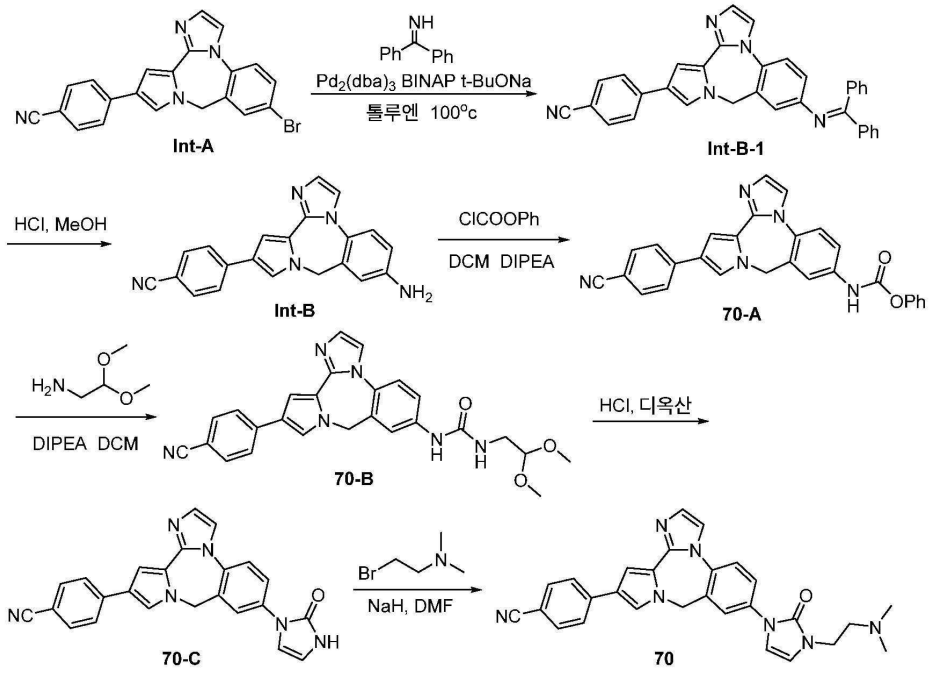
구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**66**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 1H).	490.2
	**67**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.12 – 3.82 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 2.93 (s, 3H).	504.2
	**68**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)	492.2

[0827]

	**69**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-7.95 (m, 3H), 7.78-7.66 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.28-5.20 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.56 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.44-4.39 (m, 1H), 3.15(s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H).	490.2

[0828]

[0829] 반응식 41:



[0830]

[0831] 4-(7-((디페닐메틸렌)아미노)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(Int-B-1)

[0832] 톨루엔(20 mL) 중 화합물 **Int-A**(1 g, 2.5 mmol), 디페닐메탄이민(905 mg, 5 mmol), $Pd_2(dba)_3$(566 mg, 0.36 mmol), BINAP(738 mg, 1.25 mmol) 및 t-BuONa(736 mg, 7.15 mmol)의 혼합물을 100℃에서 N_2 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 DCM(50 mL) 및 MeOH(5 mL)로 희석하였다. 유기용액을 물(50 mL), 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하였다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(1.1 g, 수율: 88.1%). ESI: $[M+H]^+$ = 502.2

[0833] 4-(7-아미노-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(Int-B)

[0834] MeOH(20 mL) 중 화합물 **Int-B-1**(1.1 g, 2.19 mmol)의 용액에 HCl aq.(1 M, 10 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2-3시간 동안 교반하였다. 반응계에서 생성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 원하는 생성물을 HCl염으로 얻었다(700 mg, 수율: 94.7%). ESI: $[M+H]^+$ = 338.1

[0835] 페닐(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)카르바메이트(70-A)

[0836] DCM(5 mL) 중 화합물 **Int-A**(100 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA(0.5 mL)의 용액에 페닐 카르보노클로리데이트(70 mg, 0.44 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2-3시간 동안 교반한 다음, 농축하여 원하는 미정제 화합물을 얻었으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 458.2

[0837] 1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-(2,2-디메톡시에틸)우레아(70-B)

[0838] DCM(5 mL) 중 화합물 **70-A**(미정제, 0.30 mmol)의 용액에 2,2-디메톡시에탄-1-아민(32 mg, 0.31 mmol)을 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 DCM(200 mL)으로 희석하고 H_2O(20 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(53 mg, 수율: 74.6%). ESI: $[M+H]^+$ = 469.2

[0839] 4-(7-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-

일)벤조니트릴(70-C)

[0840] 디옥산(5 mL) 중 화합물 **70-B**(104 mg, 0.22 mmol)의 용액에 HCl(aq.)(1M, 4 mL)을 첨가하고 85℃에서 2-3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물에 형성된 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 원하는 생성물을 얻었다(50 mg, 수율: 56.2%). ESI: $[M+H]^+$ = 405.1

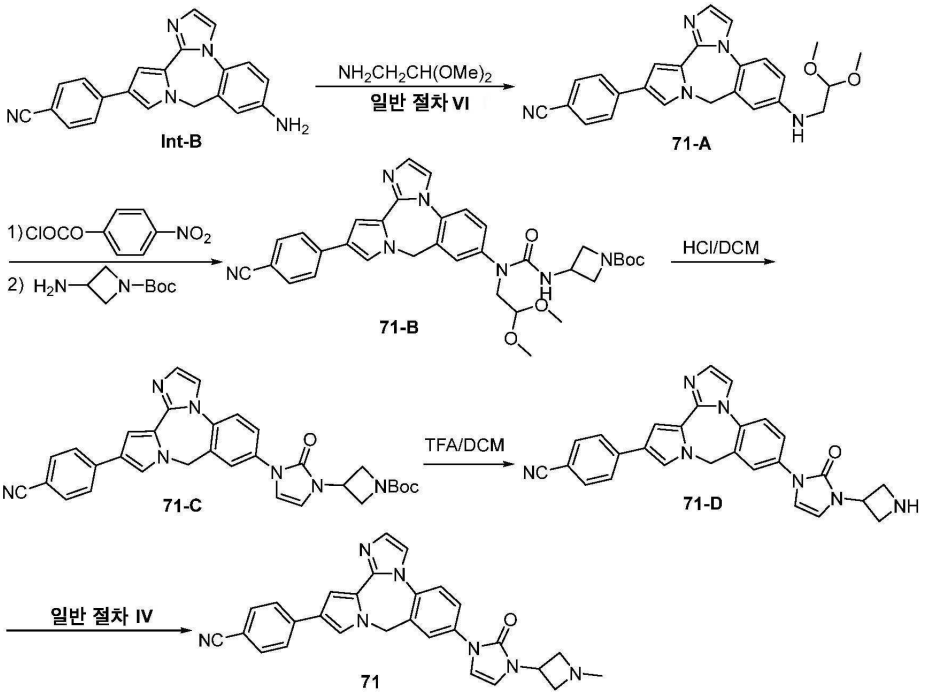
[0841] **4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(70)**

[0842] DMF(2 mL) 중 화합물 **70-C**(50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 NaH(20 mg, 0.5 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 용액을 30분 동안 교반한 후, 실온에서 2-브로모-N,N-디메틸에탄-1-아민(28 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NH_4Cl(20 mL)로 켄칭하고; 생성된 혼합물을 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 원하는 화합물을 고체로 얻었다(13 mg, 수율: 22.4%).

ESI: $[M+H]^+$ = 476.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.67 (m, 6H), 7.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H).

[0843]

[0844] **반응식 42:**



[0845]

[0846] **4-(7-((2,2-디메톡시에틸)아미노)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(71-A)**

[0847] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **071-A**를 합성하였다.

[0848] **tert-부틸 3-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-(2,2-디메톡시에틸)우레이도)아제티딘-1-카르복실레이트 (71-B)**

[0849] 0℃에서 CH_3CN(10 mL) 중 화합물 **71-A**(59 mg, 0.14 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트(30 mg,

0.15 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축하여 미정제 생성물(82 mg)을 얻고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 591.2

[0850] 20℃에서 DMAc(3 mL) 중 상기 화합물(82 mg, 0.14 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-아미노아제티딘-1-카르복실레이트(72 mg, 0.42 mmol)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 120℃에서 두었다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 유기 용액을 진공에서 농축하여 원하는 미정제 화합물을 얻고(87 mg), 이것을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 624.3

[0851] **tert-부틸-3-(3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(71-C)**

[0852] 0℃에서 DCM(20 mL) 중 화합물 **71-B**(87 mg, 0.14 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4N, 0.5 mL)을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 후, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하여 pH>7로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-TLC로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다(10 mg, 수율: 12%). ESI: $[M+H]^+$ =560.2

[0853] **4-(7-(3-(아제티딘-3-일)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(71-D)**

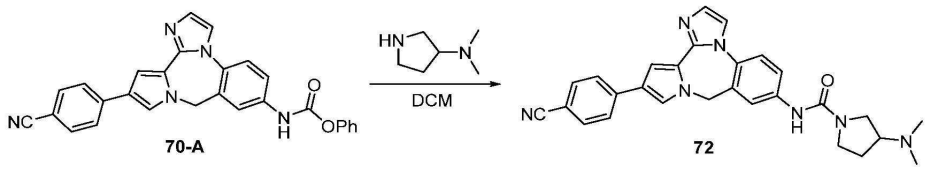
[0854] DCM(5 mL) 중 화합물 **71-C**(10 mg, 0.02 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하여 pH>7로 조정하고, 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 진공에서 농축하여 원하는 미정제 생성물(9 mg)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ = 460.2

[0855] **4-(7-(3-(1-메틸아제티딘-3-일)-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다졸-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(71)**

[0856] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **71**을 합성하였다(2 mg, 수율: 22.1%).

[0857] ESI: [M+H] = 474.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.72 – 4.30 (m, 4H), 3.12 (s, 3H).

[0858] **반응식 43:**

[0859] 

[0860] **N-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-(디메틸아미노)시클로펜탄-1-카르복스아미드(72)**

[0861] DCM(5 mL) 중 화합물 **66-A**(50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 N,N-디메틸피롤리딘-3-아민(15 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM(100 mL)으로 희석하였다. 유기상을 H_2O(20 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 용액을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 백색 고체로 원하는 화합물을 얻었다(23 mg, 수율: 45.1%).

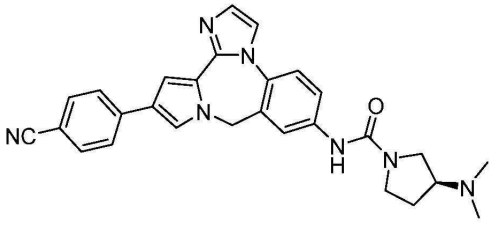
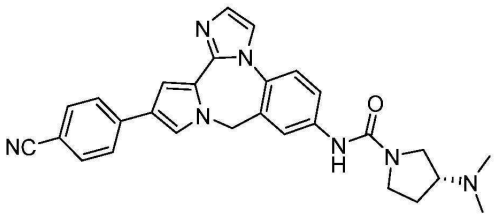
ESI: $[M+H]^+$ = 478.2;

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04-8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90-7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.79 (d, J = 4 Hz, 1H),7.80-7.63 (m, 8H),7.31-7.30 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.82-3.80(m, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54-2.53 (m, 1H),2.30-2.23(m, 1H).

[0862]

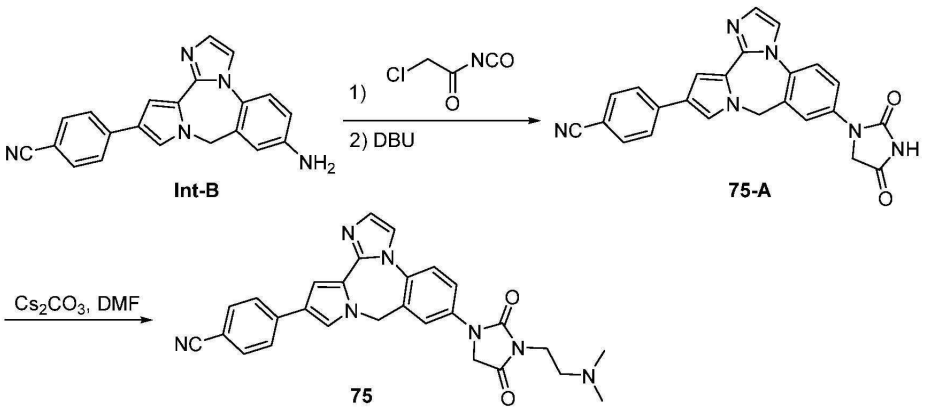
[0863] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 9의 하기 실시예를 합성하였다.

[0864] [표 9]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	73	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.3 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H).	478.2
	074	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, J = 4 Hz,1H), 7.90 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 7H), 7.31 - 7.30 (d, J = 4 Hz,1H), 5.33 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.54 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.23(m, 1H).	478.2

[0865]

[0866] 반응식 44:



[0867]

[0868] 4-(7-(2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴

(75-A)

[0869] DMF(10 mL) 중 화합물 **Int-B**(300 mg, 0.89 mmol), TEA(180 mg, 1.80 mmol) 의 교반 용액에 빙냉하에서 2-클로로아세틸 이소시아네이트(127 mg, 1.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔(270 mg, 1.80 mmol)을 첨가하고, 생성 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 및 농축 후, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(250 mg, 수율: 52%). ESI: $[M+H]^+$ =421.1

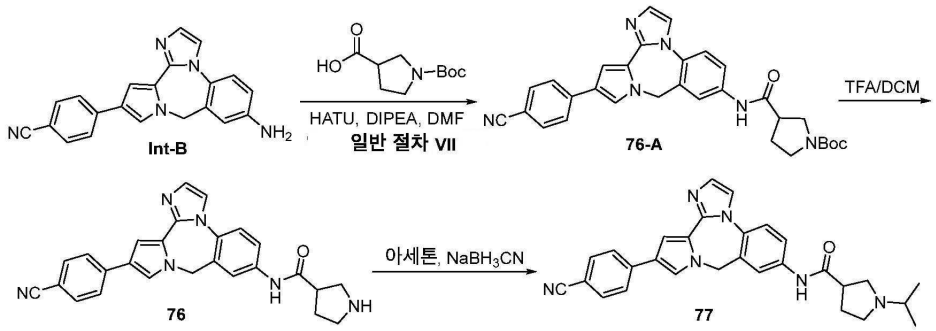
[0870] **4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2,4-디옥소이미다졸리딘-1-일)-9H-벤조[e] 이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(75)**

[0871] DMF(10 mL) 중 화합물 **75-A**(70 mg, 0.13 mmol), 세슘 카르보네이트(156 mg, 0.48 mmol) 및 2-브로모-N,N-디메틸에탄-1-아민(75 mg, 0.48 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 트리플루오로아세트산 염으로 얻었다(25 mg, 수율: 32%).

ESI: $[M+H]^+$ =492.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).

[0872]

[0873] **반응식 45:**



[0874]

[0875] **일반 절차 VII:**

[0876] **tert-부틸 3-((12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)카바모일)피롤리딘-1-카르복실레이트(76-A)**

[0877] DMF(10 mL) 중 화합물 **Int-B**(100 mg, 0.27 mmol), DIPEA(1 mL) 및 HATU(205 mg, 0.54 mmol)의 용액을 0℃에서 교반하였다. 1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-카르복실산(116 mg, 0.54 mmol)을 상기 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, $NaHCO_3$ 용액(10 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM/MeOH(10 mL/2 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 농축한 다음, Prep-TLC(DCM: MeOH= 15:1)로 정제하여 원하는 생성물(103 mg, 수율: 71.5%)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ = 535.2

[0878] **N-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)피롤리딘-3-카르복스아미드(76)**

[0879] DCM(8 mL) 중 화합물 **76-A**(103 mg, 0.19 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 적가하였다. 반응 용액을 2시간 동안 교반한 다음, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 DCM/MeOH(10 mL/2 mL)로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 농축하고 Prep-TLC(DCM: MeOH= 15:1)로 정제하여 원하는 생성물을 연황색 고체로 얻었다(76 mg, 수율: 90.5%).

ESI: $[M+H]^+$ = 435.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (d, J =2.2 Hz, 2H), 7.87-7.67 (m, 8H), 7.34 (d, J =1.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 4H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H).

[0880]

[0881] N-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀- 7-일)-1-이소프로필피롤리딘-3-카르복스아미드(77)

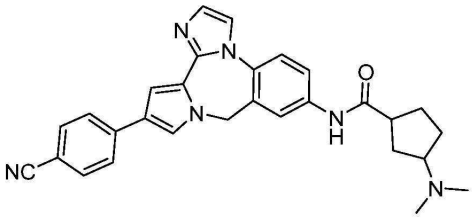
[0882] THF(3 mL) 중 화합물 **76**(37 mg, 0.09 mmol)의 용액에 아세톤(3 mL) 및 $NaBH_3CN$(16.1 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(7.3 mg, 수율: 18.7%).

ESI: $[M+H]^+$ = 477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 8H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.95-3.60 (m, 5H), 2.68-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35(m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.40 (d, J = 4.0 Hz, 6H).

[0883]

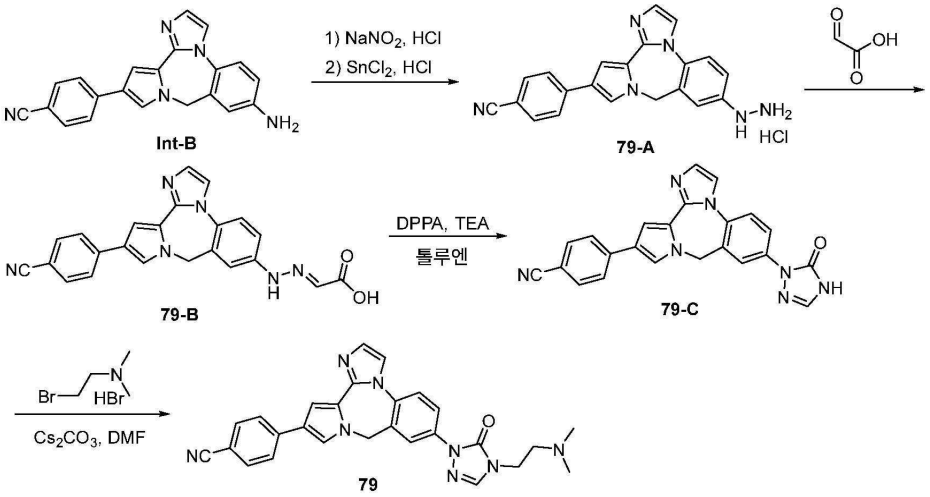
[0884] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 10의 하기 실시예를 합성하였다.

[0885] **[표 10]**

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**78**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 2H), 7.81 – 7.63 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 3.22 – 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.55 – 1.77 (m, 6H).	477.2

[0886]

[0887] **반응식 46:**



[0888]

[0889] 4-(7-하이드라지닐-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일) 벤조니트릴 하이드로클로라이드(79-A)

[0890] HCl(2 mL) 중 화합물 **79-A**(150 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 소듐 니트라이트(30 mg, 0.45 mmol)를 빙냉하에서 첨가하고, 생성 혼합물을 40분간 교반한 후, 빙냉하에서 $SnCl_2$(300 mg, 1.35 mmol)를 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고 건조하여 원하는 생성물을 황색 고체로 얻었다(150 mg, 수율: 68%).

[0891] **(E)-2-(2-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)하이드라조노)아세트산(79-B)**

[0892] 농축 HCl(20 mL) 중 화합물 **79-A**(150 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 2-옥소아세트산(80 mg, 0.54 mmol, 50 %wt)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고 건조하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(130 mg, 수율: 99%). ESI: $[M+H]^+$ =409.1

[0893] **4-(7-(5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(79-C)**

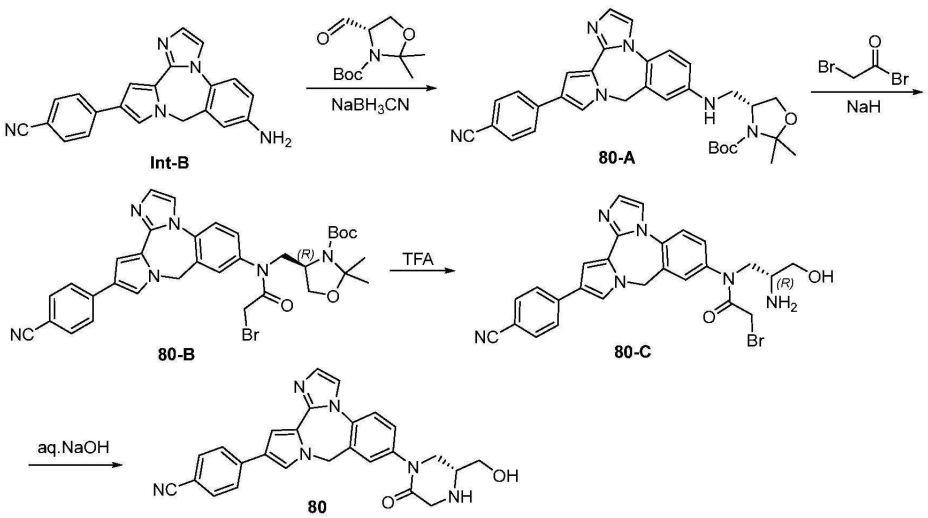
[0894] 건조 톨루엔(5 mL) 중 화합물 **79-B**(110 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 TEA(82 mg, 0.81 mmol) 및 DPPA(110 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 농축하여 톨루엔을 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 생성된 용액을 물, 염수로 세척하고 소듐 설페이로 건조시켰다. 여과 후, 용액을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM: CH_3OH=10:1)로 정제하여 원하는 화합물을 고체로 얻었다(40 mg, 수율: 30%). ESI: $[M+H]^+$ =406.1

[0895] **4-(7-(4-(2-(디메틸아미노)에틸)-5-옥소-4,5-디하이드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(79)**

[0896] DMF(1.5 mL) 중 **79-C**(40 mg, 0.10 mmol)의 혼합물에 2-브로모-N,N-디메틸에탄-1-아민 하이드로브로마이드(100 mg, 0.5 mmol) 및 Cs_2CO_3(160 mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 동안 100℃에 두었다. 반응 혼합물을 농축하고 Prep-HPLC(TFA)로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 트리플루오로아세테이트 염으로 얻었다(2 mg, 수율: 4%).

[0897] ESI: $[M+H]^+$ =477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.72 – 7.63 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.23 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.01 (d, *J* = 12.3 Hz, 6H).

[0898] **반응식 47**



[0899]

[0900] **tert-부틸(R)-4-(((12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)아미노)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트(80-A)**

[0901] 메탄올 (40 mL) 중 화합물 **Int-B**(800 mg, 2.37 mmol), tert-부틸 (S)-4-포르밀-2,2-디메틸옥사졸리딘-3-카르복실레이트(700 mg, 3.56 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(700 mg, 4.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 수성 $NaHCO_3$를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM:CH3OH=10:1)로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(300 mg, 수율: 23%). ESI: $[M+H]^+$ =551.3

[0902] **tert-부틸 (R)-4-((2-브로모-N-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)아세트아미도)메틸)-2,2-디메틸옥사졸리딘-3- 카르복실레이트(80-B)**

[0903] DCM(10 mL) 중 화합물 **80-A**(100 mg, 0.18 mmol)의 혼합물에 소듐 하이드라이드(48 mg, 1.06 mmol)를 빙냉하에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 2-브로모아세틸 브로마이드(90 mg, 0.45 mmol)를 빙냉하에 첨가한 후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 1N aq. NaOH에 붓고 DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 농축하여 미정제 생성물을 고체(80 mg)로 얻었고, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다. ESI: [M+H] =671.2/673.2

[0904] **(R)-N-(2-아미노-3-하이드록시프로필)-2-브로모-N-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)아세트아미드(80-C)**

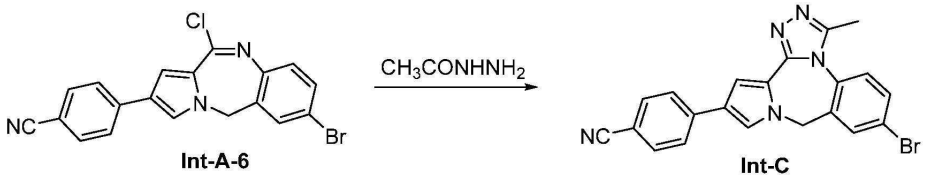
[0905] DCM(10 mL) 중 화합물 **80-B**(80 mg, 0.12 mmol)의 용액에 TFA(100 mg, 0.87 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축 건조시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC(TFA)로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 트리플루오로아세테이트 염으로 얻었다(70 mg, 수율: 90%). ESI: $[M+H]^+$ =531.1/533.1

[0906] **(R)-4-(7-(5-(하이드록시메틸)-2-옥소피페라진-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c] 피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(80)**

[0907] DCM(5 mL) 중 화합물 **80-C**(60 mg, 0.09 mmol) 및 aq. NaOH(2 mL, 2N)의 2상 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축 건조시키고, 잔류물을 Prep-HPLC(TFA)로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로서 트리플루오로아세트산 염으로 얻었다(17 mg, 수율: 34%).

[0908] ESI: $[M+H]^+$ =451.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.99 – 3.89 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H).

[0909] **반응식 48:**



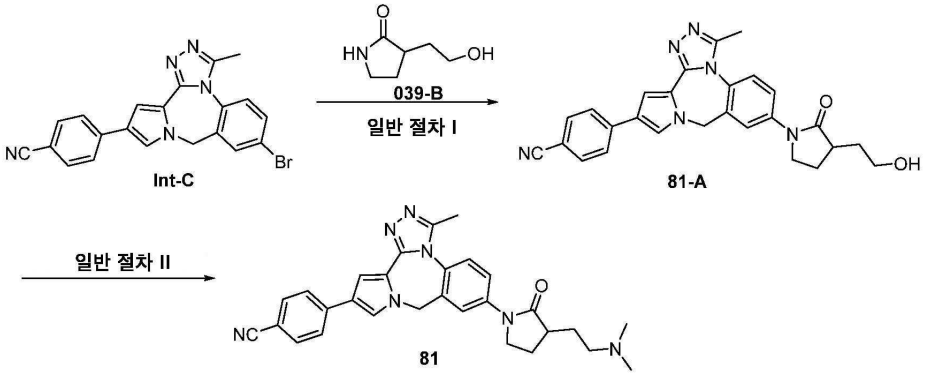
[0910]

[0911] **4-(7-브로모-3-메틸-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(Int-C)**

[0912] 디옥산(25 mL) 중 화합물 **Int-A-6**(2.0 g, 5 mmol)과 아세토히드라지드(746 mg, 10 mmol)의 용액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 빙수(20 mL)로 희석하고 뜨거운 에틸 아세테이트/THF(2:1, 25 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고,

여과하고 진공에서 농축하여 흑갈색 고체를 얻었다. 고체를 MeOH(10 mL)로 분쇄하여 원하는 화합물(1.30 g, 미정제)을 연황색 고체로 얻었다.

[0913] **반응식 49:**



[0914]

[0915] 4-(7-(3-(2-하이드록시에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(81-A)

[0916] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **081-A**를 화합물 **Int-C**로부터 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 465.2

[0917] 4-(7-(3-(2-(디메틸아미노)에틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(81)

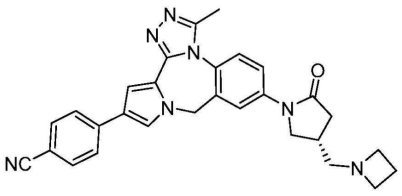
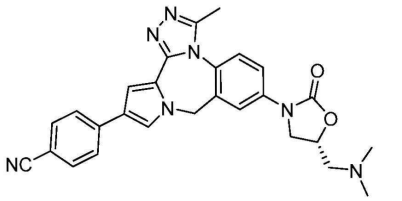
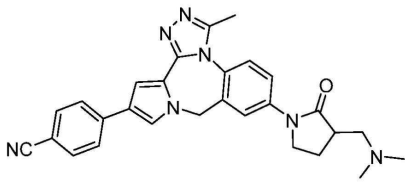
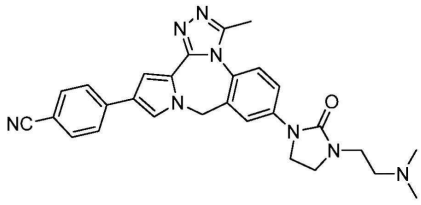
[0918] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 **081**을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ =492.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 – 7.62 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.95 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 2H).

[0919]

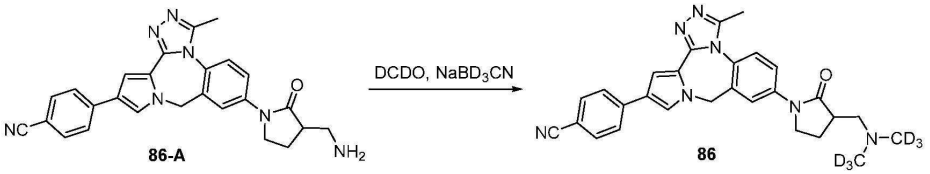
[0920] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표 11의 하기 실시예를 합성하였다.

[0921] [표 11]

구조	화합물 번호	^{1}H NMR	LC-MS $(M+H)^+$
	**82**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 3H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.19 - 7.18 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.55 - 2.48 (m, 2H).	490.2
	**83**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-8.03 (d, J = 8 Hz,1H), 7.76 - 7.64 (m, 7H), 7.19 - 7.18 (m, 1H), 5.24 - 5.23 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.40 - 4.35 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.47 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).	480.2
	**84**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.07 – 1.93 (m, 1H).	478.2
	**85**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.58 (m, 7H), 7.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.08 – 3.93 (m, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 4H), 3.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.68 (s, 3H).	493.2

[0922]

[0923] 반응식 50:



[0924]

[0925] 4-(7-(3-(아미노메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[3,4-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(86-A)

[0926] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 86-A를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 450.2

[0927] 4-(7-(3-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-3-메틸-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸

로[3,4-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(86)

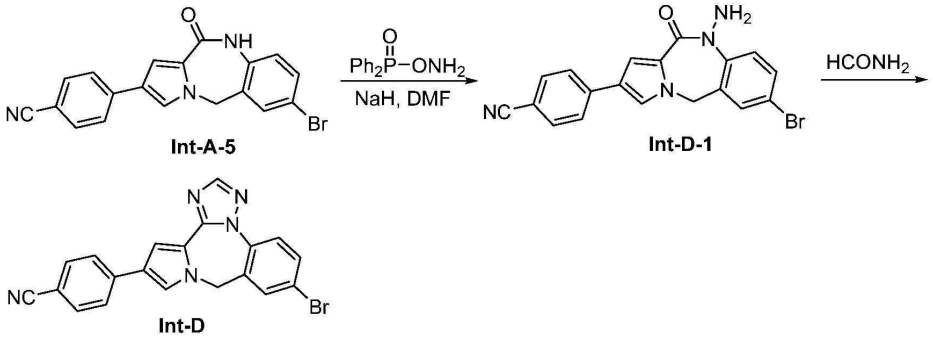
[0928] CD_3OD (2 mL) 중 화합물 **86-A**(30 mg, 0.07 mmol), DCDO(30 mg, 0.94 mmol)의 혼합물에 $NaBD_3CN$(30 mg, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 농축하고 Prep-HPLC(TFA)로 정제하여 원하는 화합물을 고체로 얻었다(12 mg, 수율: 30%).

ESI: $[M+H]^+$ = 484.3; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 6H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H)

[0929]

[0930] 반응식 51:



[0931]

[0932] 4-(10-아미노-7-브로모-11-옥소-10,11-디하이드로-5H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4] 디아제핀-2-일)벤조니트릴(Int-D-1)

[0933] DMF(20 mL) 중 화합물 **Int-A-5**(1 g, 2.64 mmol)의 용액에 0℃에서 NaH(169 mg, 4.2 mmol, 60% 순도)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, (아미노옥시)디페닐포스핀 옥사이드(738 mg, 3.2 mmol)를 첨가하고 20℃에서 1시간 동안 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 빙수(100 mL)에 붓고 EtOAc(300 mL*3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 MTBE(20 mL)에 가하고 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과로 수집하여 원하는 생성물(1.0 g, 미정제)을 황색 고체로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ESI $[M+H]^+$ = 393.1/395.1

[0934] 4-(7-브로모-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,1-c][1,4]디아제핀-12-일) 벤조니트릴(Int-D)

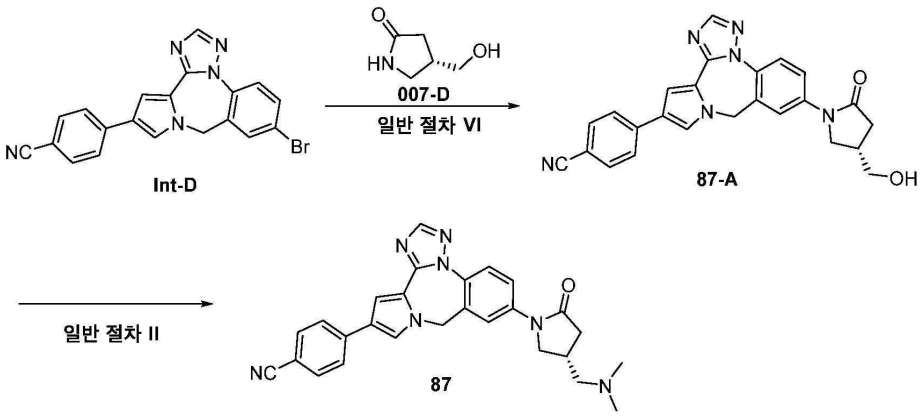
[0935] 포름아미드(10 mL) 중 화합물 **Int-D-1**(900 mg, 2.29 mmol)의 용액을 200℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수(20 mL)에 붓고 여과하였다. 필터 케이크를 EtOH(10 mL)로 1시간 동안 분쇄한 다음, 여과로 수집하여 황색 고체로 원하는 화합물(600 mg)을 얻었다.

ESI $[M+H]^+$ = 402.1/404.1; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ

8.34 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 6H), 7.40 - 7.11 (m, 2H), 5.38 (br. s., 2H).

[0936]

[0937] 반응식 52:



[0938]

[0939] (S)-4-(7-(4-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,1-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(87-A)

[0940] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 87-A를 연한 백색 고체로 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 437.2

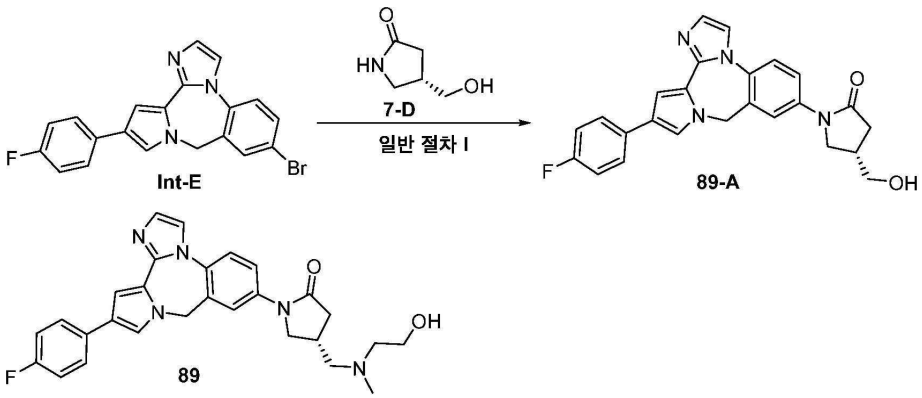
[0941] (R)-4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]피롤로 [1,2-a][1,2,4]트리아졸로[5,1-c][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(87)

[0942] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 87을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 464.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 3H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.81 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 16.9, 8.3 Hz, 1H).

[0943]

[0944] 반응식 53:



[0945]

[0946] (S)-1-(12-(4-플루오로페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-4-(하이드록시메틸)피롤리딘-2-온(89-A)

[0947] Int-E는 Int-A와 유사하게 합성하였다. 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 89-A를 합성하였다. ESI: $[M+H]^+$ = 429.2

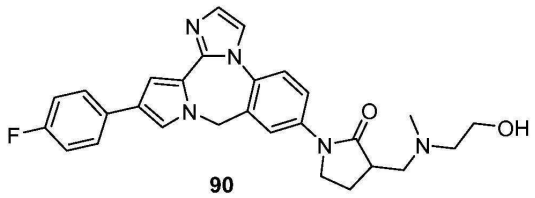
[0948] (R)-1-(12-(4-플루오로페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-4-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온(89)

[0949] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 89를 합성하였다.

[0950] ESI: $[M+H]^+$ =486.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 – 7.89 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 – 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.22 (dd, J = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.29 – 3.24 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.14 – 1.93 (m, 1H).

[0951]

[0952] 반응식 54:

[0953] 

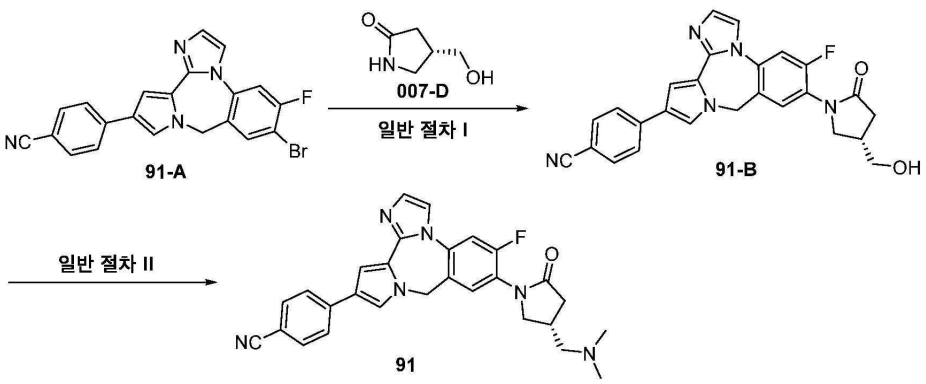
90

[0954] (R)-1-(12-(4-플루오로페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-일)-3-(((2-하이드록시에틸)(메틸)아미노)메틸)피롤리딘-2-온(90)

[0955] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 표제 실시예를 합성하였다.

[0956] ESI: $[M+H]^+$ =486.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 5.3, 3.0 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.20 (dd, J = 9.7, 8.2 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 9.7, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.21 – 3.08 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 3H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H).

[0957] 반응식 55:

[0958] 

[0959] 4-(7-브로모-6-플루오로-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일) 벤조니트릴(91-B)

[0960] 화합물 91-A는 Int-A와 유사하게 합성하였다. 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 91-B를 합성하였다. ESI:

$[M+H]^+$ = 419.0/421.0

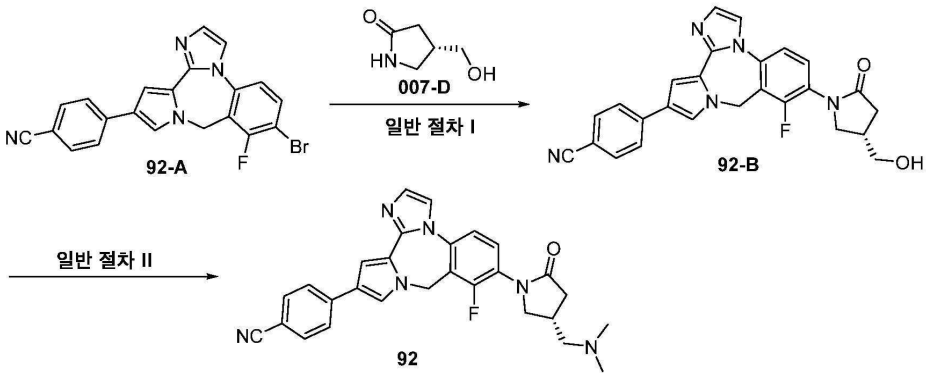
[0961] (S)-4-(6-플루오로-7-(4-(하이드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(91)

[0962] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 91을 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 481.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 – 7.69 (m, 3H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (dd, *J* = 9.6, 7.7 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 2.86 (dt, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 17.0, 8.6 Hz, 1H), 2.55 (qd, *J* = 12.3, 7.5 Hz, 2H), 2.39 (dd, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 6H).

[0963]

[0964] 반응식 56:



[0965]

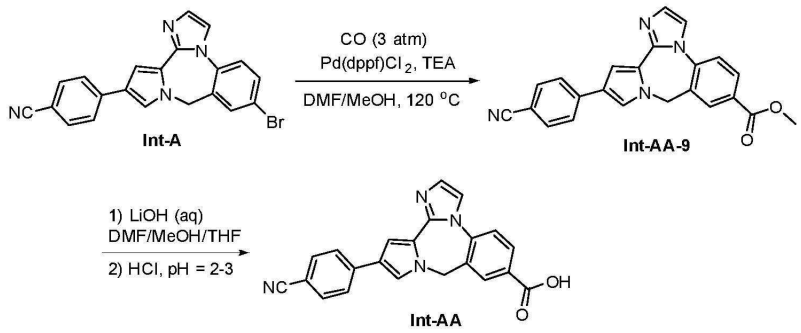
[0966] (R)-4-(7-(4-((디메틸아미노)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)-8-플루오로-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(92)

[0967] 상기에 개시된 절차를 이용하여, 화합물 92를 합성하였다.

ESI: $[M+H]^+$ = 481.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 6H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 9.5, 7.4 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.86 (dd, *J* = 17.0, 8.7 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 17.0, 8.4, 1H).

[0968]

[0969] 반응식 57



[0970]

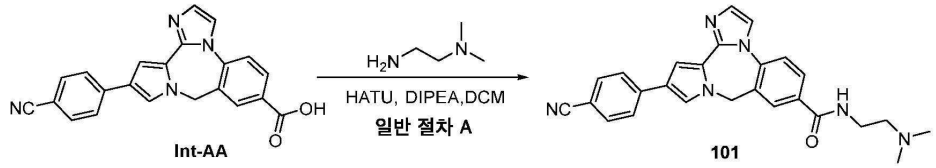
[0971] 메틸 12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복실레이트(Int-AA-9)

[0972] DMF/MeOH(100 mL, 1:1) 중 **Int-A**(2.4 g, 6 mmol, 1.0 eq), $Pd(dppf)Cl_2$(439 mg, 0.6 mmol, 0.05eq) 및 TEA(1.8 g, 18 mmol, 3.0 eq) 의 현탁액을 탈기한 후 80~100℃로 CO 분위기(100psi)에서 12시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(300 mL) 및 염수(300 mL) 사이에 분배하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과 및 농축하여 미정제 생성물(2.4 g)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0973] 12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복실산(Int-AA)

[0974] DMF/MeOH/THF(20 mL:10 mL:20 mL) 중 미정제 화합물 **Int-AA-9**(1.9 g, 5 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 10% LiOH를 첨가하여 pH=10으로 조정하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1N HCl을 첨가하여 pH를 2~3으로 조정하고 생성된 침전물을 여과하여 수집하여 원하는 산(1.7 g)을 백색 고체로 얻었다.

[0975] 반응식 58



[0976]

[0977] 일반 절차 A:

[0978] 12-(4-시아노페닐)-N-(2-(디메틸아미노)에틸)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복스아미드(101)

[0979] DCM(5 mL) 중 화합물 **Int-AA**(160 mg, 0.44 mmol), DIPEA(170 mg, 1.32 mmol) 및 N,N-디메틸에탄-1,2-디아민(39 mg, 0.48 mmol)의 용액에 HATU(167 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, TLC에서 SM이 남아 있지 않을 때까지 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 켄칭하고, DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 용매를 감압 농축하고, 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 황색 고체로 얻었다(56 mg, 수율: 29%).

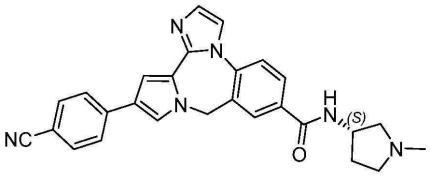
ESI: $[M+H]^+$ =437.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.21 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 5.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (s, 6H).

[0980]

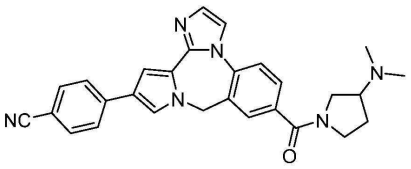
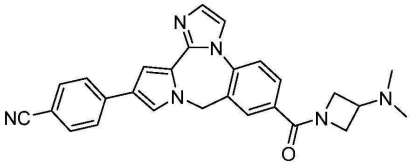
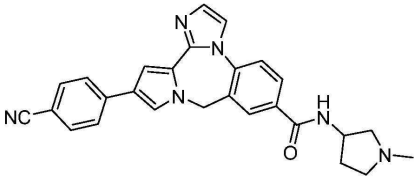
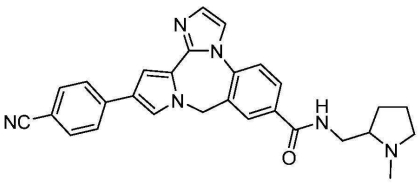
[0981] 실시예 102-111

[0982] 상기에 개시된 절차를 이용하여 표 12의 화합물 102-111을 합성하였다.

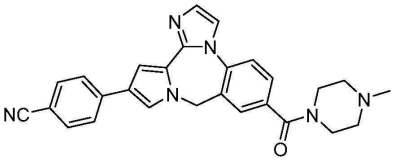
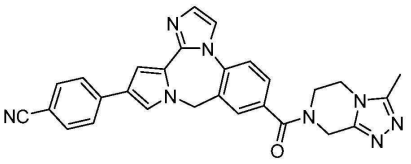
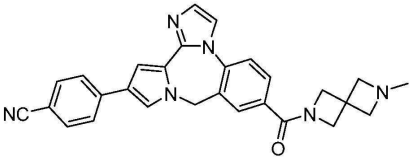
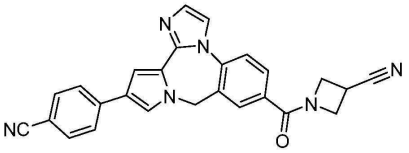
[0983] [표 12]

구조	화합물 번호	^{1}H-NMR	MS: $[M+H]^+$
	102	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 6H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.53 – 3.42 (m, 1H), 3.18 – 2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 2H)	449.2

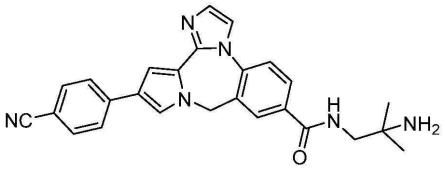
[0984]

	103	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 8H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.89-3.80 (m, 5H), 3.02 – 2.87 (m,6H), 2.48 (s, 1H), 2.22(s, 1H).	463.2
	104	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.89 – 7.68 (m, 8H), 7.29 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.72 – 4.35 (m, 4H), 4.26-4.18 (m, 1H), 2.91 (s, 6H).	449.2
	105	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.29 (s, 1H).	449.2
	106	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (m, 6H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.24 – 3.05 (m, 5H), 2.35 – 1.98 (m, 4H).	463.2

[0985]

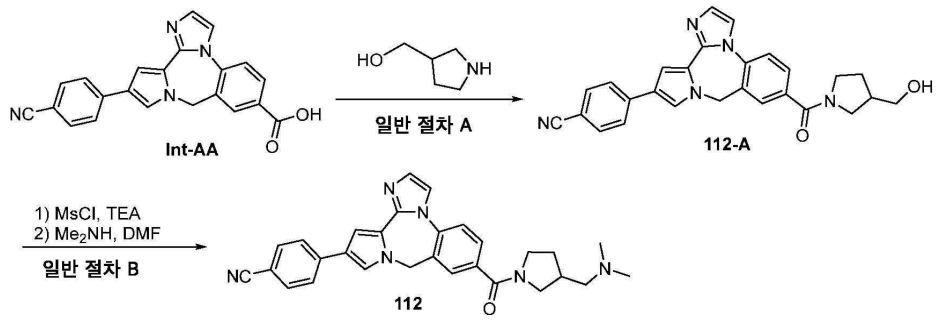
	**107**	(400 MHz, DMSO -d_6)δ 10.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 7H), 7.68 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.44 – 3.09 (m, 8H), 2.83 (s, 3H).	449.2
	**108**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 – 7.78 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.85-4.78 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 2.48(s, 3H).	487.2
	**109**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.73 – 7.68 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.66-4.60 (m, 2H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.45-4.37 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).	461.2
	**110**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 5H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.59-4.52 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 1H).	431.2

[0986]

	**111**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 3H), 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).	437.2

[0987]

[0988] 반응식 59



[0989]

[0990] 4-(7-(3-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(112-A)

[0991] 화합물 112-A를 일반 절차 A를 이용하여 제조하였다(45 mg, 수율: 36.9%). ESI: $[M+H]^+$ = 450.2.

[0992] 일반 절차 B:

[0993] 4-(7-(3-((디메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-카르보닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(112)

[0994] DCM(4 mL) 중 112-A(45 mg, 0.1 mol) 및 TEA(1 mL)의 용액에 MsCl(20 mg, 0.17 mol)을 0℃에서 N_2 분위기하에서 첨가하였다. TLC가 남아있는 SM이 없음을 나타낼 때까지 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)에 부은 다음, DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 유기층을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(30 mg, 수율: 57.7%). ESI $[M+H]^+$ =528.2. DMF(1 mL) 중 상기 알코올(30 mg, 0.06 mol)의 용액에 100℃에서 마이크로웨이브 조건하에서 THF 중 디메틸아민(1 mol/L, 1 mL)을 1시간 동안 첨가하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 부은 다음, DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL x2)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 유기층을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물 112를 고체로 얻었다(8.4 mg, 수율: 31.1%).

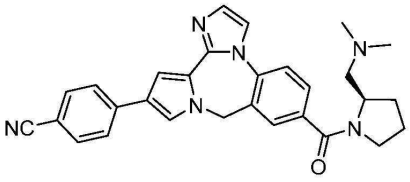
ESI: $[M+H]^+$ =477.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.01 – 7.99 (d, J = 10.7 Hz,1H), 7.88 – 7.86 (d, J = 7.0 Hz , 1H), 7.79 – 7.68 (m, 7H), 7.64 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.40-5.39 (d, J = 4.7 Hz ,2H), 3.81 – 3.61 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 1H), 1.78-1.76 (m, 1H).

[0995]

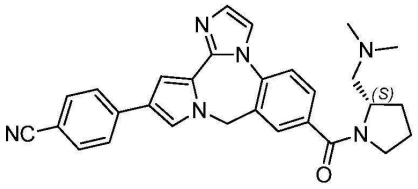
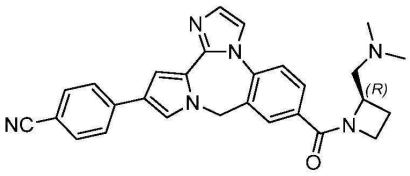
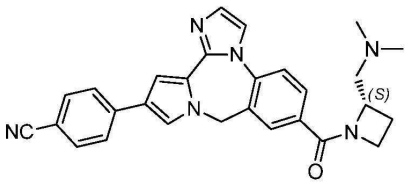
[0996] 실시예 113-118

[0997] 상기에 개시된 유사한 절차를 이용하여 표 13의 화합물 113-118을 합성하였다.

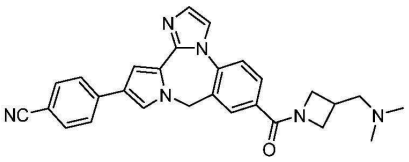
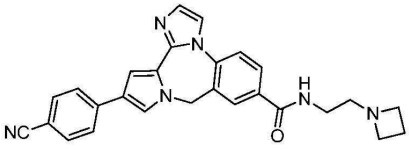
[0998] [표 13]

구조	화합물 번호	^{1}H-NMR	MS: $[M+H]^+$
	113	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 – 7.98 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.75 – 7.68 (m, 5H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 – 4.58 (m, 1H), 3.67 – 3.48 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.79 (m, 2H).	477.2

[0999]

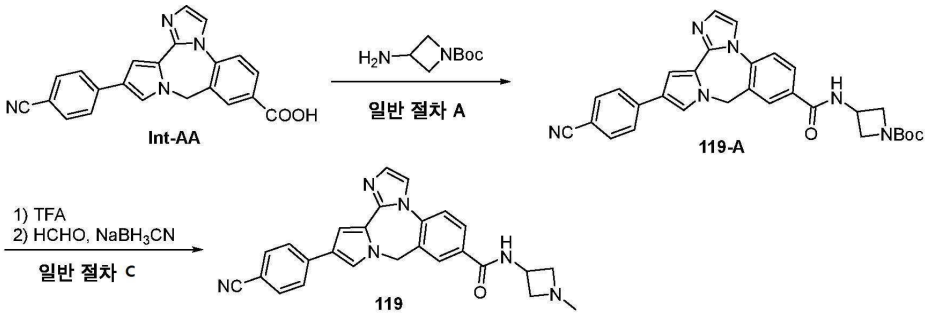
	**114**	(600 MHz, CD_3OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83-7.66 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.63-4.0 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 2H), 3.36 – 3.33 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.92 – 1.73 (m, 2H).	477.2
	**115**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05-8.04 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.83 –7.81 (m, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 6H), 7.29 – 7.28 (d, *J* = 4 Hz,1H), 5.44 (s, 2H) , 5.09 – 5.04 (m, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.81 – 3.72 (m, 1H), 3.44 – 3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m,1H).	463.2
	**116**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.63 – 2.60 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H).	463.2

[1000]

	**117**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 6H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.57 – 3.44 (m, 2H) , 3.26 – 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 6H).	463.2
	**118**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 5H), 7.61 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.36-4.29 (m, 2H), 4.22-4.15 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 2H), 3.48 – 3.42 (m, 2H), 2.66 – 2.36 (m, 2H).	449.2

[1001]

[1002] **반응식 60**



[1003]

[1004] **tert-부틸-3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복스아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(119-A)**

[1005] **일반 절차 A**를 이용하여 화합물 **119-A**를 제조하였다(30 mg, 수율: 21%).ESI: $[M+H]^+$ =521.2.

[1006] **일반 절차 C:**

[1007] **2-(4-시아노페닐)-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복스아미드(119)**

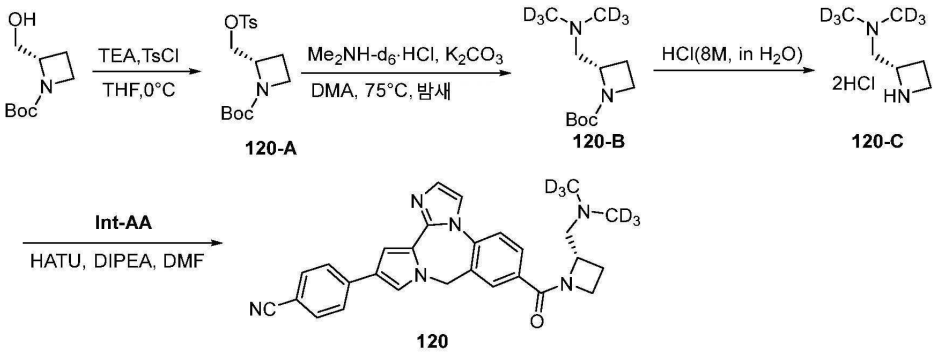
[1008] DCM(2 mL) 중 화합물 **119-A**(30 mg, 0.06 mmol)의 교반 혼합물에 TFA(1 mL)를 첨가하고, TLC가 잔류 SM이 없음을 나타낼 때까지 반응 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축하였다. 잔류물을 DCM(10 mL)에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액(20 mL)을 첨가하여 pH>7로 조정하였다. 혼합물을 DCM(20 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 용액을 진공 하에서 농

축하여 아민(20 mg, 미정제)을 얻었다. ESI: $[M+H]^+$ =421.2.

[1009] DCM(3 mL) 및 MeOH(3 mL) 중 상기 화합물(20 mg, 0.05 mmol) 및 파라포름알데히드(15 mg, 0.5 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$(15 mg, 0.25 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(10 mL)에 부은 다음, DCM(10 mL x2)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 유기 용액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 화합물을 백색 고체로 얻었다(10 mg, 수율: 38%).

[1010] ESI: $[M+H]^+$ =435.2; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84(m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.03 (d, J = 16.1 Hz, 3H).

[1011] **반응식 61**



[1012]

[1013] <u>tert-부틸(S)-2-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(120-A)</u>

[1014] THF(100 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(10 g, 53.4 mmol)의 용액에 TEA(6.47 g, 64 mmol) 및 TsCl(11.7 g, 61.4 mmol) 를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고, PE:EA= 10:1로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물(17.9 g)을 연황색 오일로 얻었다.

[1015] <u>tert-부틸(S)-2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트 (120-B)</u>

[1016] DMA(10 mL) 중 화합물 **120-A**(2.53 g, 7.35 mmol)의 용액에 25℃에서 디메틸아민-d_6 하이드로클로라이드(3 g, 36.8 mmol) 및 K_2CO_3(5.08 g, 36.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물의 상등액을 밀봉된 튜브로 옮기고 75℃에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 용액을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 DCM:MeOH= 20:1로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 연황색 오일로 얻었다(1.24g, 76.8%).

[1017] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.88-3.78(m, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.44 (s, 9H).

[1018] <u>(S)-N-(아제티딘-2-일메틸)-N-(메틸-d3)메탄아민-d3(120-C)</u>

[1019] 화합물 **13**(1.24 g)의 용액에 HCl(8M, 10 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한 다음, DCM(20 mL x2) 및 MTBE(20 mL x2)로 세척하였다. 수성 층을 동결 건조하여 HCl 염 형태의 원하는 생성물을 연황색 고체로 얻었다(700 mg, 99%).

[1020] <u>(S)-4-(7-(2-((비스(메틸-d3)아미노)메틸)아제티딘-1-카르보닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(120)</u>

[1021] DMA(10 mL) 중 화합물 **Int-AA**(1.26 g, 3.45 mmol), 화합물 **120-C**(700 mg, 3.62 mmol), HATU(1.44 g, 3.79

mmol) 및 DIPEA(2.4 g, 18.63 mmol)의 현탁액을 0℃에서 10분간 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 DCM:MeOH= 20:1로 용리하는 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(840 mg, 52.2%). ESI: $[M+H]^+$ = 469.3

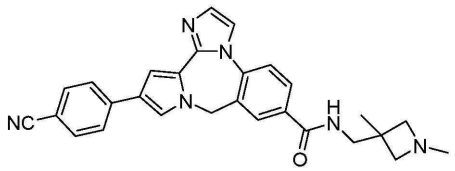
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 – 4.62 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 15.2, 9.0 Hz, 1H),3.02-2.87 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.28-2.15 (s, 1H).

[1022]

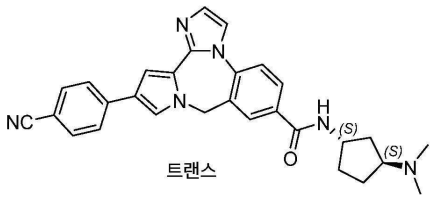
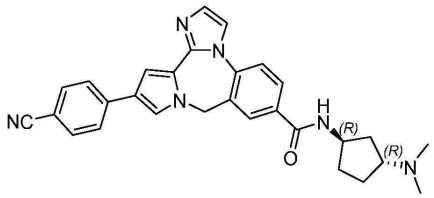
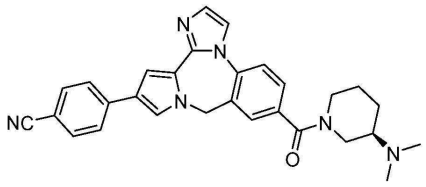
[1023] **실시예 121-131**

[1024] 표 14의 화합물 **121-131**을 상기에 개시된 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1025] **[표 14]**

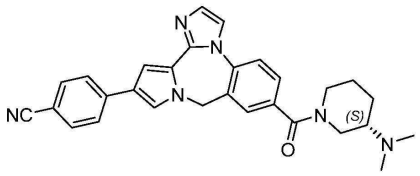
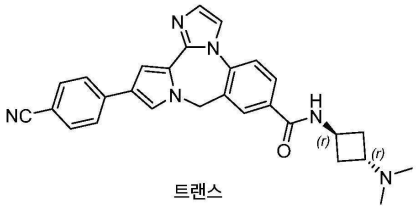
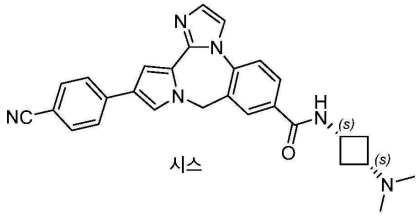
구조	화합물 번호	^{1}H NMR	MS: $[M+H]^+$
	**121**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 5H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 25.0, 11.1	463.2

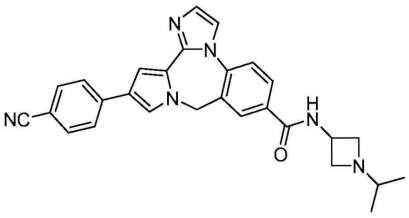
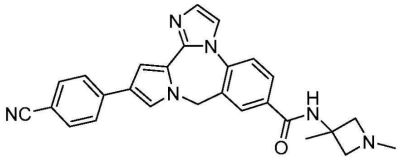
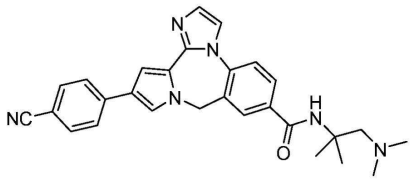
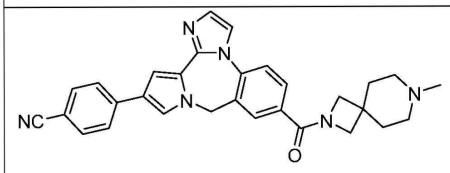
[1026]

		Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.92 (d, *J* = 17.5 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H)	
 트랜스	**122**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.16-8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 2H), 7.81 – 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 1.82 – 1.79 (m, 2H)	477.2
	**123**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.16-8.15 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 2H), 7.81-7.99 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.76 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.65 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.36 – 2.19 (m, 4H), 1.82 – 1.79 (m, 2H).	477.2
	**124**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.69 – 4.43 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 7H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H).	477.2

[1027]

[1028]

	**125**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.04 (s, 1H), 7.84 – 7.79 (m, 2H), 7.76 -7.67 (m, 7H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.74 – 4.61 (m, 1H), 3.75 – 3.58 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.28-2.23 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 1H).	477.2
 트랜스	**126**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.11 – 8.01 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.60 – 4.40 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.80 – 2.69 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 2H).	463.2
 시스	**127**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 – 8.18 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 8.11 – 8.07 (m, 2H), 7.84 – 7.82 (m, 1H), 7.78 – 7.77 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7.75 – 7.73 (m, 3H), 7.70 – 7.68 (m ,2H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 2H),	463.2

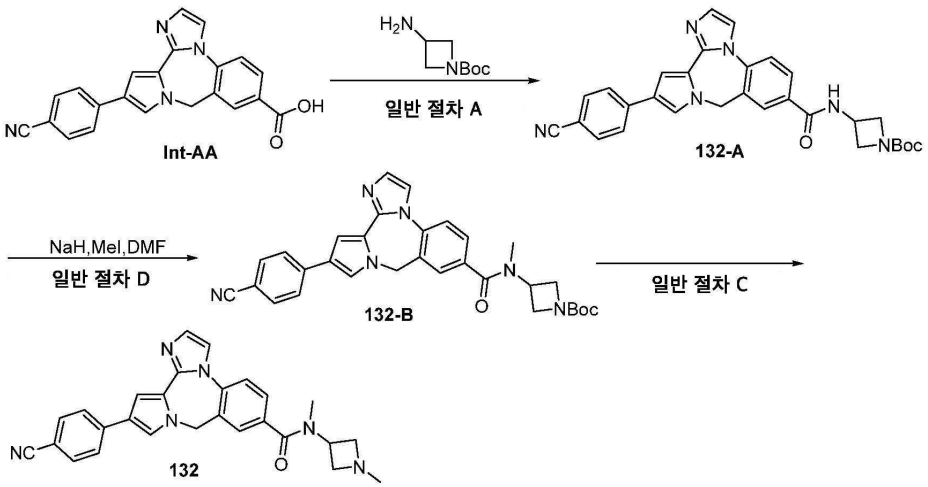
		2.84 (s, 6H), 2.47 – 2.39 (m, 2H).	
	**128**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (m, 5H), 7.60 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.55 – 4.43 (m, 2H), 4.35-4.30(m, 1H), 3.64 – 3.48 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).	463.2
	**129**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.20-8.18 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 5H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).	449.2
	**130**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.77-7.69 (m, 7H), 7.31 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).	465.2
	**131**	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz,	489.2

[1029]

		1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 30.7 Hz, 2H), 4.02 (d, *J* = 38.0 Hz, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 12.0Hz , 1H), 2.96(t, *J* = 12.0Hz , 1H),, 2.88 (s, 1.5H), 2.83(s, 1.5H), 2.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H).	

[1030]

[1031] **반응식 62**



[1032]

[1033] **tert-부틸 3-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a] [1,4]디아제핀-7-카르복스아미도) 아제티딘-1-카르복실레이트(132-A)**

[1034] **일반 절차 A**를 이용하여 화합물 **132-A**를 고체로 제조하였다(85 mg, 수율: 64%). ESI: $[M+H]^+$ = 521.2

[1035] **일반 절차 D:**

[1036] **tert-부틸-3-(12-(4-시아노페닐)-N-메틸-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로 [1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복스아미도)아제티딘-1-카르복실레이트(132-B)**

[1037] DMF(5 mL) 중 화합물 **132-A**(85 mg, 0.16 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드(15 mg, 0.64 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 후 MeI(40 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EA(20 mL x2)로 추출하고; 합한 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 유기 용액을 진공 농축하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/1-20/1)로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다(50 mg, 수율: 57%). ESI $[M+H]^+$ = 535.2.

[1038] **12-(4-시아노페닐)-N-메틸-N-(1-메틸아제티딘-3-일)-9H-벤조[e]이미다조[2,1c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르복스아미드(132)**

[1039] 화합물 **132**를 **일반 절차 C**를 이용하여 고체로 제조하였다(2 mg, 수율: 22%).

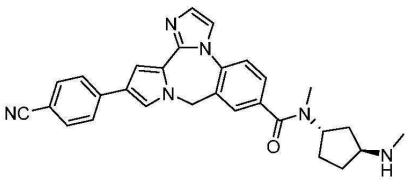
ESI $[M+H]^+ = 448.2$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 8H), 7.33 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.71 – 4.16 (m, 4H), 3.03 (s, 6H).

[1040]

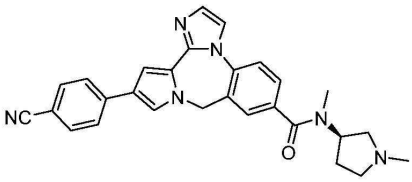
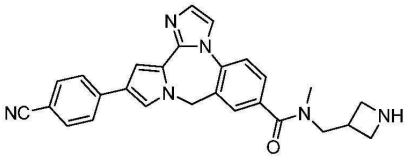
[1041] **실시예 133-135**

[1042] 표 15의 화합물 **133-135**를 상기에 개시한 유사한 절차를 이용하여 합성하였다.

[1043] [표 15]

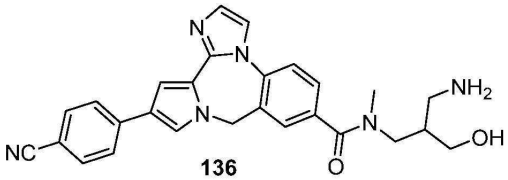
구조	화합물 번호	^{1}H-NMR	**MS: [M+H]$^+$**
	**133**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.09 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 9H), 7.34 – 7.33 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.72 (ds, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.33 – 1.95 (m, 5H), 1.71 – 1.29 (m,2H).	477.2

[1044]

	**134**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.10 – 8.07 (m, 1H), 7.84 – 7.82 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 7H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 5.44 – 5.43 (d, J = 4 Hz, 2H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.98 (s, 3H) 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 2H).	463.2
	**135**	(400 MHz, CD_3OD): δ 8.08 (s, 1H), 7.82 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 7.78 – 7.68 (m, 7H), 7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.19 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 2H), 3.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 3H).	449.2

[1045]

[1046] 반응식 63



136

[1047]

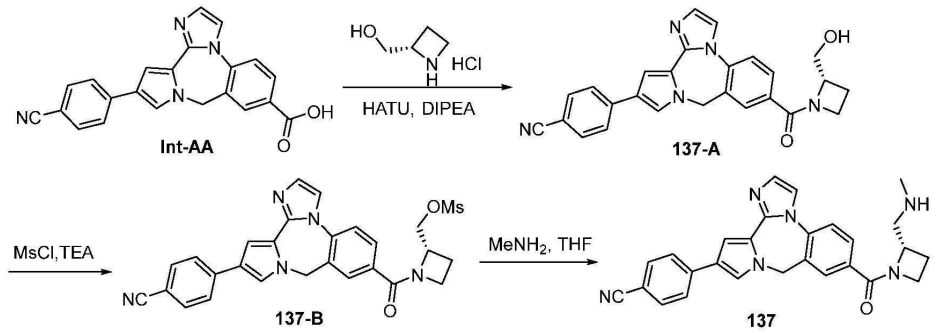
[1048] 화합물 136은 화합물 135의 합성동안 부산물이었다.

ESI:

[M+H]$^+$ = 467.2; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (dt, J = 10.6, 5.3 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.65 (m, 6H), 7.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.71-2.64 (m, 1H).

[1049]

[1050] 반응식 64

[1051] 

[1052] (S)-4-(7-(2-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르보닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(137-A)

[1053] 건조 DCM(20 mL) 중 (S)-아제티딘-2-일메탄올 하이드로클로라이드(605 mg, 4.9 mmol, 1.2 eq.) 및 화합물 **Int-AA**(1.5 g, 4.1 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 DIPEA(1 mL) 및 HATU(1.55 g, 4.1 mmol, 1.0 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(MeOH/DCM= 0-5%)로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(1.05 g, 수율: 58%). ESI: $[M+H]^+$ = 436

[1054] (S)-(1-(12-(4-시아노페닐)-9H-벤조[e]이미다조[2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-7-카르보닐)아제티딘-2-일)메틸 메탄설포네이트(137-B)

[1055] 건조 DCM(20 mL) 중 화합물 **137-A**(1.05 g, 2.4 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 TEA(0.67 mL, 4.8 mmol, 2.0 eq.) 및 MsCl(0.28 mL, 3.6 mmol, 1.5 eq.)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 빙수(20 mL)로 켄칭하고 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 분리된 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 후, 여과하였다. 여과 및 농축 후, 미정제 화합물을 플래시 크로마토그래피(MeOH/DCM=0%-5%)로 정제하여 원하는 생성물을 고체로 얻었다(800 mg, 수율: 65%). ESI: $[M+H]^+$ =513

[1056] (S)-4-(7-(2-((메틸아미노)메틸)아제티딘-1-카르보닐)-9H-벤조[e]이미다조 [2,1-c]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-12-일)벤조니트릴(137).

[1057] 화합물 **137-B**(200 mg, 0.39 mmol, 1.0 eq.) 및 THF 중 $MeNH_2$(20 mL, 40 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(MeOH/DCM= 0%-5%)에 이어 Prep-HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다(100 mg, 수율: 56%).

ESI: $[M+H]^+$ = 449; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.78 - 7.72 (m, 6H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 2H).

[1058]

[1059] B. 생물학적 분석

[1060] **MK2 생화학 활성의 억제를 측정하기 위한 물질 및 시약:**

[1061] 1) 분석 플레이트: 384 웰 저용량 검은색 둥근 바닥 폴리스티렌 NBS 마이크로플레이트(코닝(Corning), Cat.No.4514)

[1062] 2) MK2 키나아제 분석 키트: Z' 라이트 키나아제 분석 키트(Z' LYTE KINASE ASSAY KIT)(써모피셔(ThermoFisher), Cat.No.pv3177)

[1063] 3) MAPKAPK2 재조합 인간 단백질(써모피셔, Cat.No.pv3317)

[1064] 4) DMSO(베텍(Vetec), Cat.No.V900090)

[1065] 5) DTT(시그마(Sigma), Cat.No.D0632)

[1066] **MK2 키나아제 분석 절차:**

[1067] 1) 384-웰 플레이트의 각 웰에 5 ㎕ 키나아제/펩티드 혼합물을 분배한다

[1068] 2) 각 웰에 2.5 ㎕ 4X 테스트 화합물을 추가한다

[1069] 3) 각 웰에 2.5 ㎕ 4X ATP 용액을 추가한다

[1070] 4) 실온에서 90분 항온처리 후, 각 웰에 5 ㎕ 현상 용액을 추가한다

[1071] 5) 실온에서 60분 항온처리 후, 각 웰에 5 ㎕ 중지 용액을 추가한다

[1072] 6) 엔비젼(Envision) 플레이트 판독기(퍼킨엘머(PerkinElmer))에서 쿠마린(Coumarin)(Ex. 400 nm, Em. 445 nm) 및 플루오로세인(Fluorescein)(Ex. 400 nm, Em. 520 nm) 방출 시그널을 측정한다

[1073] **THP-1 세포에서 활성을 측정하기 위한 물질 및 시약:**

[1074] 1) THP-1 세포(상하이 세포 은행(Cell bank of Shanghai))

[1075] 2) PMA(시그마, Cat.No.P1585)

[1076] 3) LPS(시그마, Cat.No.L4516)

[1077] 4) 96-웰 조직-배양 처리된 플레이트(그레니어(Grenier), Cat.No.655180)

[1078] 5) FBS(써모피셔, Cat.No.10100147)

[1079] 6) 완전 무-EDTA 프로테아제 억제제 칵테일(로쉐(Roche), Cat.No.4693132001)

[1080] 7) 포스스탑(PhosSTOP)(로쉐, Cat.No.4906845001)

[1081] 8) 포스포르-Hsp27(Ser78) 샌드위치 Elisa 키트(CST, Cat.No.7295)

[1082] **세포 분석 절차:**

[1083] 1) 0일: THP-1 세포를 96웰 플레이트에서 완전 배지(1640+10%FBS+50μM β-ME) + 20ng/mL PMA에 50K/웰로 접종한다

[1084] 2) 1일: PMA 함유 배지를 24시간 항온처리(37℃/5%CO_2) 후 제거하고, 완전 성장 배지로 교체한다. 세포를 회수하기 위해 추가로 48시간 동안 배양한다.

[1085] 3) 3일: 20ng/mL LPS를 첨가하기 전에, 지시된 농도의 화합물이 있거나 없이 세포를 60분 동안 항온처리한다. 세포를 LPS로 30분 동안 자극하고, 빙냉 PBS로 1회 세척하고, 로쉐 프로테아제 & 포스파타아제 억제제와 함께 ELISA 키트에 제공된 용해 완충액에서 얼음 위에서 용해시킨다. 추출물을 냉장 원심분리에 의해 정화하고 pHsp27/총 Hsp27 ELISA가 될 때까지 -80℃에서 보관한다.

[1086] 4) 3일 또는 4일: 세포 시그널링 기술 ELISA를 약 2.5 ㎍/웰로 희석된 용해물에서 pSer78-Hsp27에 대해 실시한다.

[1087] 5) 스펙트라맥스(SpectraMax) 플러스 플레이트 판독기(몰에큘라 디바이스(Molecular Devices))에서 450 nm에서의 흡광도를 판독하였다. 데이터는 그래프패드(GraphPad) 프리즘 8.0을 사용하여 처리하였다.

[1088] 상기 절차를 이용하여, 표 16의 하기 생물학적 활성을 측정하였다:

[1089] [표 16]

실시예	MK2 활성	THP-1 IC_{50}
1	< 50 nM	< 50 nM
2	50-100 nM	
3	< 50 nM	< 50 nM
4	< 50 nM	< 50 nM
5	< 50 nM	< 50 nM
6	< 50 nM	< 50 nM
7	< 50 nM	< 50 nM
8	< 50 nM	300-400 nM
9	< 50 nM	50-100 nM
10	< 50 nM	100-200 nM
11	50-100 nM	100-200 nM
12	< 50 nM	100-200 nM
13	< 50 nM	100-200 nM
14	50-100 nM	100-200 nM
15	< 50 nM	< 50 nM
16	50-100 nM	400-500 nM
17	50-100 nM	200-300 nM
18	50-100 nM	
19	< 50 nM	50-100 nM
20	< 50 nM	
21	< 50 nM	< 50 nM
22	< 50 nM	1000-1500 nM
23	< 50 nM	200-300 nM
24	< 50 nM	< 50 nM
25	50-100 nM	300-400 nM
26	50-100 nM	100-200 nM
27	< 50 nM	< 50 nM
28	< 50 nM	500-1000 nM
29	< 50 nM	50-100 nM
30	50-100 nM	200-300 nM
31	50-100 nM	
32	50-100 nM	
33	< 50 nM	400-500 nM
34	< 50 nM	< 50 nM
35	< 50 nM	< 50 nM
36	< 50 nM	< 50 nM
37	50-100 nM	50-100 nM
38	< 50 nM	

[1090]

[1091]

39	100-200 nM	
40	< 50 nM	
41	< 50 nM	< 50 nM
42	< 50 nM	< 50 nM
43	< 50 nM	300-400 nM
44	50-100 nM	
45	50-100 nM	
46	< 50 nM	200-300 nM
47	< 50 nM	100-200 nM
48	50-100 nM	200-300 nM
49	< 50 nM	
50	< 50 nM	50-100 nM
51	< 50 nM	
52	< 50 nM	
53	< 50 nM	300-400 nM
54	< 50 nM	< 50 nM
55	< 50 nM	< 50 nM
56	50-100 nM	200-300 nM
57	< 50 nM	< 50 nM
58	< 50 nM	< 50 nM
59	< 50 nM	50-100 nM
60	< 50 nM	
61	50-100 nM	300-400 nM
62	< 50 nM	
63	50-100 nM	
64	< 50 nM	
65	< 50 nM	< 50 nM
66	< 50 nM	>1000 nM
67	< 50 nM	> 1000 nM
68	< 50 nM	< 50 nM
69	< 50 nM	< 50 nM
70	< 50 nM	500-1000 nM
71	50-100 nM	200-300 nM
72	< 50 nM	< 50 nM
73	< 50 nM	< 50 nM
74	< 50 nM	50-100 nM
75	< 50 nM	< 50 nM
76	< 50 nM	1000-1500 nM
77	50-100 nM	100-200 nM
78	50-100 nM	
79	50-100 nM	100-200 nM

80	50-100 nM	
81	50-100 nM	
82	50-100 nM	300-400 nM
83	50-100 nM	
84	50-100 nM	
85	< 50 nM	
86	< 50 nM	300-400 nM
87	< 50 nM	100-200 nM
89	50-100 nM	50-100 nM
90	< 50 nM	50-100 nM
91	50-100 nM	300-400 nM
92	50-100 nM	
101	50-100 nM	100-200 nM
102	< 50 nM	
103	200-300 nM	
104	200-300 nM	
105	< 50 nM	500-1000 nM
106	100-200 nM	
107	200-300 nM	
108	200-300 nM	
109	50-100 nM	200-300 nM
110	< 50 nM	50-100 nM
111	200-300 nM	
112	50-100 nM	
113	200-300 nM	
114	100-200 nM	
115	< 50 nM	200-300 nM
116	< 50 nM	< 50 nM
117	50-100 nM	500-1000 nM
118	100-200 nM	
119	< 50 nM	500-1000 nM
120		< 50 nM
121	50-100 nM	
122	300-400 nM	
123	300-400 nM	
124	50-100 nM	
125	50-100 nM	
126	< 50 nM	500-1000 nM
127	100-200 nM	
128	< 50 nM	500-1000 nM
129	100-200 nM	

[1092]

130	100-200 nM	
131	50-100 nM	
132	50-100 nM	
133	200-300 nM	
134	200-300 nM	
135	100-200 nM	
136	50-100 nM	
137		200-300 nM

[1093]

[1094] 참조로 통합

[1095] 여기에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 개별 간행물 또는 특허가 구체적이고 개별적으로 참조로 포함된

것으로 표시된 것처럼 전체적으로 참조로 포함된다. 상충하는 경우, 본 출원의 모든 정의를 포함하여 본 출원이 우선한다.

[1096] 균등물

[1097] 본 발명의 특정 실시형태가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며 제한적이지 않다. 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범위는 균등물의 전체 범위와 함께 청구항을 참조하고, 그러한 변형과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.