(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년09월27일
(11) 등록번호 10-1782668
(24) 등록일자 2017년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/404* (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 231/56* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 403/10* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7029064
(22) 출원일자(국제) 2011년04월06일
심사청구일자 2016년03월08일
(85) 번역문제출일자 2012년11월06일
(65) 공개번호 10-2013-0108065
(43) 공개일자 2013년10월02일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2011/000386
(87) 국제공개번호 WO 2011/123946
국제공개일자 2011년10월13일
(30) 우선권주장
61/321,329 2010년04월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009132774 A1
WO2009124692 A1
WO2009079767 A1

(73) 특허권자
유니버시티 헬스 네트워크
캐나다 온타리오 엠5쥐 2씨4 토론토 엘리자베스 스트리트 190 알. 프레이저 엘리엇 빌딩-룸 1 에스-417
(72) 발명자
샘슨, 피터 브렌트
캐나다 온타리오 엘6엠 4에이5 오크빌 릿지뱅크 드라이브 1320
리우, 용
캐나다 온타리오 엠2제이 1엠5 노쓰 요크 1413 아파트 포레스트 매너 로드 65
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
인비전 특허법인, 김삼용

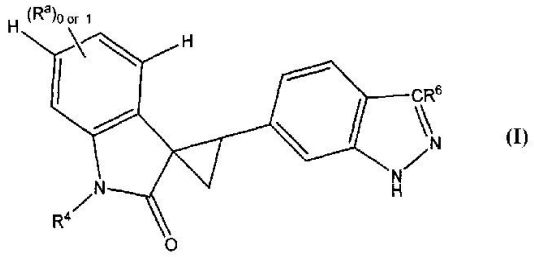
전체 청구항 수 : 총 16 항 심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **인산화 효소 억제제와 이를 이용한 종양을 치료하는 방법.**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식을 가지는 약학적으로 허용가능한 화합물에 의해 대표되는 화합물에 관한 것으로: (I). 이 구조적 화학식에 의해 대표되는 화합물들은 인산화 효소 억제제이고 따라서 여기서 개시된 것은 종양을 치료하기 위한 것임. 구조적 화학식에서 변이체들에 대한 정의는 여기서 제공됨.

대 표 도



(I)

(72) 발명자

리, 쓰-완

캐나다 온타리오 엠5티 3엘2 토론토 버버리 스트리트 비326

포레스트, 브라이언 티.

캐나다 온타리오 엠6피 3에이2 토론토 페어뷰 에비뉴 9

폴스, 하인즈 더블유.

캐나다 온타리오 엘6엘 5에이4 오크빌 포스 라인 460

에드워즈, 루이스 지.

캐나다 온타리오 엘5에이치 3에스6 미시소거 치펜햄 드라이브 871

페헤르, 미끌로스

캐나다 온타리오 엠4알 2제이1 토론토 스위트 213 로즈웰 에비뉴 481

파텔, 나렌드라 쿠마 비.

캐나다 온타리오 엠1에스 3이6 스카버러 360 핏필드 로드 1102

라우페, 라도스로

캐나다 엘6엠 4씨8 오크빌 미도글렌 드라이브 2145

팬, 궈화

캐나다 온타리오 엘6제이 4알2 오크빌 트레라운 에비뉴 182

(30) 우선권주장

61/321,332 2010년04월06일 미국(US)

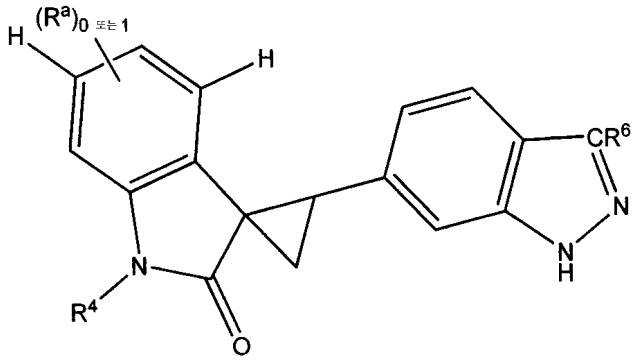
PCT/CA2010/000518 2010년04월06일 세계지적재산권기구(WIPO)(WO)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조적 화학식:



에 의해 대표되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염: 여기서

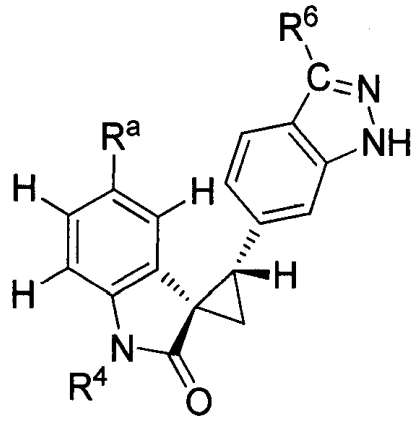
R^a 는 -F, 메톡시, 메틸 또는 에틸 이고;

R_4 는 -H, 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸 또는 $-CH_2CONH_2$ 이고; 그리고

R^6는 -CH=CH-(선택적으로 치환된 페닐)임. 여기서 -CH=CH-(페닐) 중 페닐은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, (C_{1-6} 아미노알킬), (C_{1-6} 알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (페닐)C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, $-(CH_2)_{0-3}$-N-파이페리디닐, $-(CH_2)_{0-3}$-N-모르포리닐, $-(CH_2)_{0-3}$-파이로리디닐, $-(CH_2)_{0-3}$-N-파이페라지닐 그리고 $-(CH_2)_{0-3}$-N-옥사제파닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환체들로 선택적으로 치환되고, 여기서 N-파이페라지닐은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6}아씰에 의해 선택적으로 N'-치환됨.

청구항 2

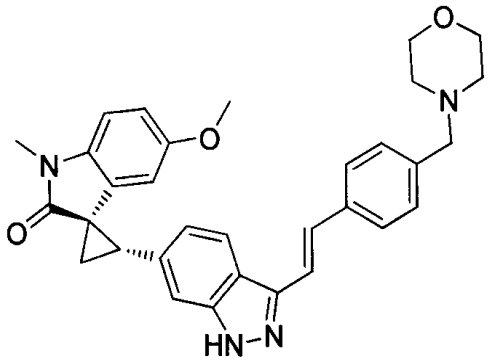
제1항에 있어서, 하기 구조적 화학식:



에 의해 대표되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

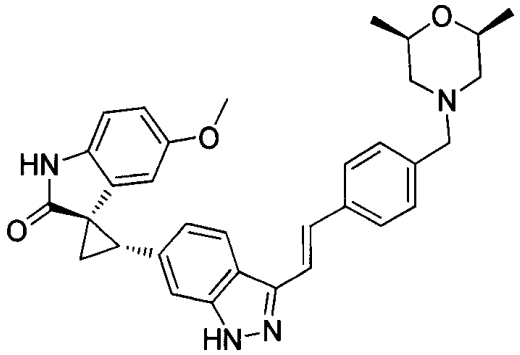
하기 구조적 화학식:



에 의해 대표되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

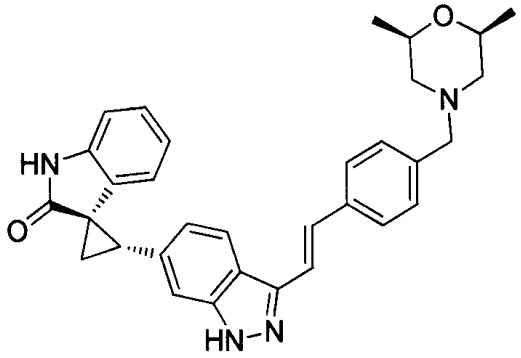
하기 구조적 화학식:



에 의해 대표되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

하기 구조적 화학식:



에 의해 대표되는 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

종양을 갖는 대상을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 캐리어, 그리고 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 종양은 폐종양, 유방암, 대장 종양, 뇌 종양, 뇌신경 종양, 전립선암, 피부암, 글리오블라스토마 멀티폼, 난소암, 림포마, 백혈

병, 피부암, 육종, 파라네오플라시아, 오스테오육종, 저미노마, 글리오마, 메소텔리오마, 소프트 티슈 종양 및 HPV 연관된 종양으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 추가의 치료제제를 더 포함하고, 상기 추가의 치료제제는 항 종양 제제인 것인 약학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 종양은 폐종양, 유방암 또는 대장 종양으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 종양은 유방암인 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 유방암은 베이절 서브-타입 유방암 또는 루미널 B 서브-타입 유방암인 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 유방암은 PLK4를 과발현하는 베이절 서브-타입 유방암인 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 유방암은 ER, HER2 및 PR 음성의 유방암인 베이절 서브-타입 유방암인 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 종양은 소프트 티슈 종양인 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 소프트 티슈 종양은 파이브로싸코마, 장관계 육종, 레이오마이오싸코마, 분화된 리포싸코마, 플레오모픽 립포싸코마, 악성 섬유성 히스티오싸이토마, 라운드 쎌 싸코마 및 신노비얼 싸코마로 구성된 그룹으로부터 선택되는 싸코마인 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제6항에 있어서, 상기 종양은 HPV 연관된 종양인 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 HPV 연관된 종양은 난관암, 아노제니탈 종양, 머리와 목 종양 그리고 오로파린지얼 종양인 것인 약학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규 PLK4 단백질 인산화 효소의 억제제의 개발과 그것의 종양 치료법 응용에 관한 것임.

배 경 기 술

[0002] 단백질 인산화는 암과 같은 다양한 질병에 있어서 새로운 치료 제제들에 대한 연구에 있어서 집중적으로 연구의 대상되고 있다. 단백질 인산화 효소는 뉴클레오사이드 트리포스페이로부터 신호전달 경로에 관여하는 수용 단백질로 포스포릴 그룹(phosphoryl group)을 전달해줌으로써 새포내 신호전달을 매개한다고 알려져 있다. 외부와 다른 자극들이 세포안에서 일어나는 다양한 세포내 반응을 일으키는 다수의 단백질 인산화 효소들과 신호전달 경로들이 존재한다.

[0003] 세린/쓰레오닌 인산화 효소인 폴로-라이크 인산화 효소 (polo-like kinase; PLK) 패밀리는 적어도 네가지 멤버들로 구성된다:PLK1, PLK2 (Snk로 알려짐), PLK3 (Fnk 또는 PrK로 알려짐)그리고 PLK4 (Sak로 알려짐). PLK4는 최소로 그 기능이 알려져 있고 PLK 패밀리 중에 가장 이질적인 멤버이다. PLK4의 N-말단 카탈라틱 도메인은 PLK 1-3과 다른 기질 특이성을 가진다. PLK4는 또한 로컬라이제이션 도메인이라기 보다는 호모다이머라이제이션 도메인으로 작동하는 것 처럼 보아는 PLK 1-3의 탠덤 PB 서열과 많이 다른 단일 폴로-박스 서열로 구성된 가장 이질적인 C-말단 구조를 가진다 (Lowert *et al.*, (2005) Oncogene 24: 248-259).

[0004] PLK4는 마이토틱 엔트리와 탈출의 조절 그리고 염색체 복제의 조절에 관여한다고 알려져 있다 (Habedanck *et al.*, Nature Cell Biology 7: 1140-1146, 2005). PLK4 전사체는 S부터 M 페이즈를 거치면서 증가하고, 단백질은 유비퀴틴화 되고 이어서 아나페이즈 촉진 복합체 (anaphase promoting complex APC)에 의해 분해된다 (Hudson *et al.*, Curr. Biol. 11: 441-446, 2001; Fode *et al.*, Mol. Cell. Biol., 16:4665-4672, 1996). PLK4는 후기 마이토틱 진행 (Fode *et al.*, PNAS. 91:6388-6392, 1994; Hudson *et al.*, Curr. Biol. 11:441-446, 2001), 세포 생존 그리고 포스트캐스튤레이션 배아 발달에 필요하다 (Hudson *et al.*, Curr. Biol. 11:441-446, 2001). PLK4 결손 생쥐는 E 7.5일령에 죽으며, 이때 마이토틱 그리고 자가사멸이 현저하게 증가되어있다 (Hudson *et al.*, Curr. Biol. 11:441-446, 2001). PLK4는 p53에 의해 전사 수준에서 억제되어있다 (Li *et al.*, Neoplasia 7:312-323, 2005). 이 억제는 히스톤 디아세틸레이즈 (HDAC) 리프레서의 리쿠르트먼트에 의해 매개되고 억제는 p53-유도 자가 세포사멸에 기여하는 것으로 보여진다 (Li *et al.*, Neoplasia 7:312-323, 2005).

[0005] PLK4는 대장 종양에서 과발현되고 이웃하는 정상 장 점막에서는 적게 발현된다고 보고되었다 (Macmillian et al., Ann. Sur. Onol. 8:729-740, 2001). 게다가, PLK4 mRNA는 몇몇 종양 세포주에서 과발현된다고 보고되었다 (Hitoshi et al., 미국 특허 번호 US2003/0027756). 추가로, 2007년 11월 20일에 출원된 미국 임시 출원 번호 61,003,825에 동시에 펜딩중인 출원들에서 베이잘-라이크 종양 (basal-like tumors)에서 PLK4의 과발현이 기술되어 있다 (출원 전체가 여기에 참조로서 포함된다).

[0006] PLK4는 주변의 정상 장상피 점막에서는 낮게 발현된다고 보고되는 대장 종양에서 과발현된다고 보고되었다 (Macmillian et al., Ann. Sur. Oncol. 8:729-740, 2001). 추가로 PLK4 mRNA는 몇몇 종양 세포주들에서 과발현된다고 알려져 있다 (Hitoshi, et al., U.S. Patent Application No. US 2003/0027756). 추가로, 신청인들은 2007년 11월 20일 공출원된 미국 임시 특허 출원 No.61,003,825에서 베이절-유사 종양의 PLK4 과발현을 기술하

였다.

[0007] 사람 파필로마바이러스 (HPV-16) E7 종양단백질은 HPV-연관된 항문과 성기 그리고 입인두삽입관 종양들에서 과발현된다. E7 종양단백질은 단일 모체 센트리올들에서 동시에 다수의 딸 센트리올 형성에 관여하는 경로들을 통해 센트로좀 과다복제를 유도한다. HPV-E7 종양단백질은 비정상적인 센트리올 생성을 분석하는데 유용하게 이용되어왔고 다수의 증거들은 PLK4를 이 과정의 중요한 플레이어임을 밝혔다 (Duensing et al., Environ. Mol. Mutagen. 50:741-747, 2009). 게다가, HPV-E7을 안정적으로 발현하는 케라티노사이트에서 PLK4 전사체의 증가가 발견되었다. PLK4 전사를 증가시키는 HPV-16 E7 종양단백질의 능력은 이것의 레티노블라스토마 (pRb) 단백질을 분해하는 능력에 의존함이 발견되었고, PLK4의 이상 조절에 E2F-매개 유전자 전사 조절의 역할을 암시한다 (Korenziewski et al., AACR Meeting, Washington, 2010, Abstr. 5354). 이 결과들은 PLK4가 센트리올 비정상성, 마이토틱 부정확성 그리고 HPV-연관된 종양들의 악성으로의 진행을 방지하는 스몰 분자 억제에 대한 타겟임을 확인한다.

[0008] 따라서, 단백질 인산화 효소, 구체적으로 PLK4, 를 억제하는 제제들은 종양을 치료하는 잠재력을 가진다. 단백질 인산화 효소 억제제들, 구체적으로 PLK4 억제제로 작용할 수 있는 추가의 제제들을 개발할 필요가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 본 출원은 2010년 4월 6일에 출원된 미국 임시 출원 번호 61/321,332 및 2010년 4월 6일에 출원된 미국 임시 출원 번호 61/321,329의 우선권을 주장한다. 본 출원은 또한 2010년 4월 6일 출원된 국제 특허 출원 번호 PCT/CA2010/000518의 우선권을 주장한다. 상기 세가지 모두의 출원 전체(entirety)가 참조로서 여기에 포함된다.

(특허문헌 0002) 본 발명은 인산화 효소 억제 및 이들을 이용한 종양 치료법에 관한 것이다.

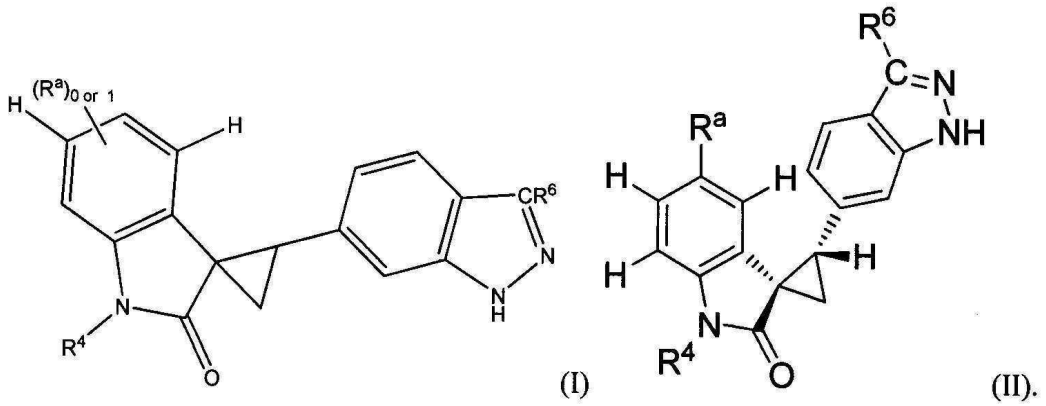
발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 출원인들은 여기서 특정한 스파이로 싸이클로프로필 인도리논 화합물들이 폴로-라이크 인산화 효소 4 (PLK4)와 오로라 카이네이즈들 (예 B와 F 참조)와 같은 단백질 인산화 효소 억제제들임을 발견하였다. 출원인들은 또한 여기서 이들 스파이로 싸이클로프로필 인도리논 화합물들이 잠재적으로 항종양 활성(예 J 참조) 을 가지고 항혈관 형성 활성 (예 K)을 가짐을 발견하였다. 이 발견들에 기초하여, 스파이로 싸이틀로프로필 인도린 화합물들, 그것들의 약학적으로 허용가능한 염들, 그리고 스파이로 인도리논을 이용한 종양 치료법들이 여기에 개시된다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 실시예는 하기 구조적 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 대표되는 화합물:



[0012]

[0013] 구조적 화학식 (I) 그리고 (II)의 약학적으로 허용가능한 염들은 또한 본 발명에 포함된다. 이 구조적 화학식

에서 변이들은 하기에 정의됨:

[0014] R^a 는 -F, -메톡시, 메틸 또는 에틸임;

[0015] R^4는 -H, 메틸, 에틸, 2-메톡시에틸 또는 CH_2CONH_2 임; 그리고

[0016] R^6는 -C=C- (선택적으로 치환된 페닐) 임.

[0017] 구조적 화학식 (I) 그리고 (II)에서 변이들에 대한 대체 값들은 아래 제공됨:

[0018] R^a 는 -F, -메톡시, 메틸 또는 에틸임;

[0019] R^4는 -H 또는 메틸 임; 그리고

[0020] R^6는 -C=C- (페닐)임. 여기서 -CH=CH-(페닐)은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, (C_{1-6} 아미노알킬), (C_{1-6} 알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (C_{1-6} 디알킬아미노)C_{1-6}알킬, (페닐)C_{1-6} 알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, $-(CH_2)_{0-3}$-N-파이페리디닐, $-(CH_2)_{0-3}$-N-모르포리닐, $-(CH_2)_{0-3}$-파이로리디닐, $-(CH_2)_{0-3}$-N-파이페라지닐 그리고 $-(CH_2)_{0-3}$-N-옥사제파닐로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 치환체들로 치환되고, 여기서 N-이페라지닐은 선택적으로 N'-치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6}아씰임.

[0021] 다른 일 실시예에서, 본 발명은 중성 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염으로써 예시 섹션에 개시된 화합물 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0022] 다른 일 실시예에서, 본 발명은 i) 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 하기의 어느 것의 약학적으로 허용가능한 염; ii) 약학적으로 허용가능한 캐리어 또는 희석제로 구성된 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 다른 실시 예는 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 치료적으로 유효한 양으로 대상에게 투여하는 방법으로 구성되는 종양을 가지는 대상을 치료하는 방법이다.

[0024] 본 발명의 다른 실시 예는 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 치료적으로 유효한 양으로 환자에게 투여하는 방법으로 구성되는 오로라 B 그리고/또는 PLK-4의 활성억제를 필요로 하는 환자에 있어서, 오로라 B 그리고/또는 PLK-4를 억제하는 방법이다.

[0025] 본 발명의 다른 실시 예는 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 하기의 어느 것의 약학적으로 허용가능한 염의 이용에 관한 것이다. 대체법으로 치료법은 오로라 B 그리고/또는 PLK-4의 활성억제를 필요로 하는 환자에 있어서, 오로라 B 그리고/또는 PLK-4를 억제하는 것이다

[0026] 본 발명의 다른 실시 예는 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 이용에 관한 것이다.

[0027] 본 발명의 다른 실시 예는 오로라 B 그리고/또는 PLK-4의 활성억제를를 필요로 하는 환자에서 오로라 B 그리고/또는 PLK-4의 활성억제를 위한 약제의 제조를 위한 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물, 구조적 화학식 (II)에 의해 대표되는 화합물, 예시에 기술된 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 이용에 관한 것이다.

발명의 효과

[0028] PLK-4와 Auroa kinase를 인산화 효소 활성을 억제하는 인산화 효소 억제제로서 스파이로 싸이클로프로필 인도리논 화합물들을 발견하고 이들 화합물들이 항종양 활성과 혈관 형성능을 확인함으로써 이들 화합물을 이용한 다양한 종양들의 억제 및 치료법 개발에 기여한다.

도면의 간단한 설명

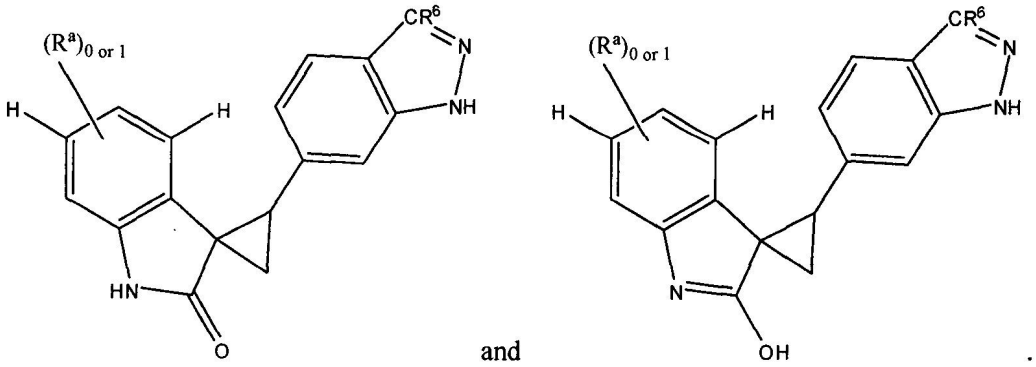
[0029] 도 1은 화학물들 A23의 항 혈관형성 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명의 구체적인 예들은 하기의 예들, 그것들의 스테레오아이소머, 그리고 그것들의 약학적으로 허용가능한 염들에서 예시된 것들을 포함한다.

[0031] 여기 기술된 구조식들은 수소 원자(들)이 구조식의 방향족 링의 특정한 포지션에 대표될때, 이 특정한 포지션에서 치환이 허용되지 않는다.

[0032] 일 화합물이 빠르게 평형에 도달하는 구조적으로 구분되는 둘이상의 화합물들의 혼합물일때 타우토메릭 폼이 존재한다. 본 발명의 어떤 화합물들은 타우토메릭 폼으로 존재할 수 있다. 예를들어,구조적 화학식 (I)안에 포함되는 하기의 화합물은 최소한 하나의 아래 타우토메릭 폼을 포함한다:

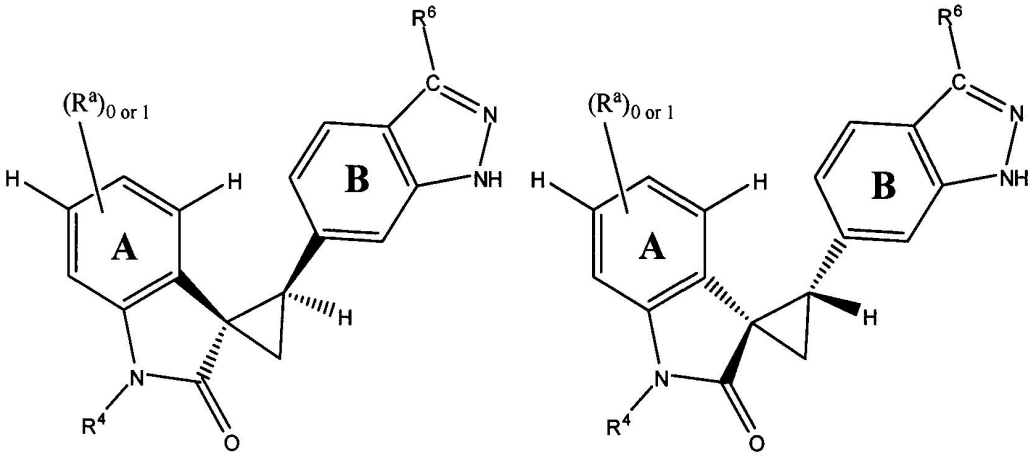


(indolinone form) (indolol form)

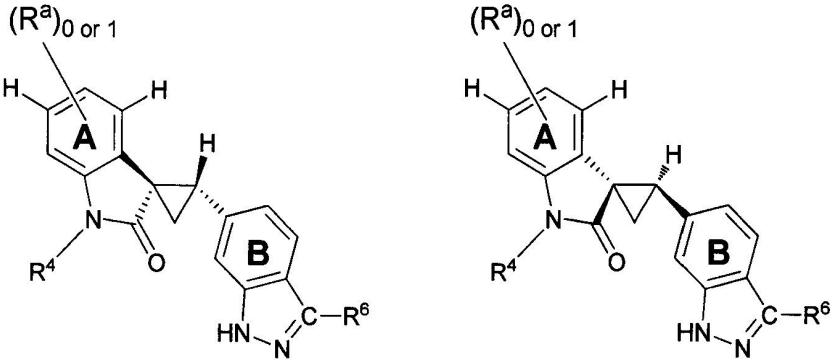
[0033]

[0034] 일 화합물의 하나의 타우토메릭 폼이 이름 또는 구조에 의해 대표될때, 상기 화합물의 모든 타우토메릭 폼들이 포함된다고 이해되어야 한다.

[0035] 본 발명의 화합물들은 최소 두개의 카이럴 센터와 하나의 싸이클로프로페인을 포함하고 그리고, 따라서, 싸이클로프로페이넹 대한 아이소머들 (i.e.cis/trans 아이소머들), 엔안티오머들, 그리고/ 또는 디아스테레오머들로 존재한다. 본 발명의 화합물들이 스테레오케미스트리를 나타내지 않고 대표되거나 명명될때, 두 스테레오케미컬리 순수한 폼들 (e.g., 순수 cis 또는 트랜스, 엔타티오메리컬리 순수, 또는 디아스테레오케미컬리 순수)과 스테레오아이소메릭 혼합물들이 포함된다. 예를들어, 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 화합물들은 아래 보여지는 "시스 (cis)" 그리고 "트랜스 (trans)" 아이소머들에 의해 대표된다



Ring **A** and Ring **B** are cis; and



[0036]

[0037] 링 A와 링 B는 트랜스이다.

[0038] 용어 "링 A와 링 B는 시스이다"는 링 A와 링 B가 싸이클로프러페인의 동일한 위치에 존재함을 의미하고 반면에 용어 "링 A와 링 B는 트랜스이다"는 링 A와 링 B가 싸이클로프러페인의 다른 위치에 존재함을 의미한다.상기 시스/트랜스 변이체의 스테레오아이소머들은 또한 지오메트릭 아이소머라고 언급되기도 한다.

[0039] 따라서, 구조적 화학식 (I)에 의해 대표되는 본 발명의 화합물들은 순수한 시스 아이소머, 순수한 트랜스 아이소머, 그리고 시스 지오메트릭 아이소머들에서 풍부해진 시스/트랜스 혼합물과 트랜스 지오메트릭 아이소머들에서 풍부해진 시스/트랜스 혼합물들을 포함하는 그것들의 혼합물을 포함한다. 예를들어, 화학식 (II)는 링 A와 링 B 간의 시스 관계를 나타낸다. 링 A와 링 B라는 측면에서 구조적 화학식 (I)의 시스와 트랜스 폼 모두가 본 발명 안에 포함된다고 이해된다.

[0040] 지오메트릭 아이소머가 이름 또는 구조에 의해 대표될 때, 명명되거나 또는 대표되는 지오메트릭 아이소머들의 지오메트릭 아이소메릭 순도는 중량당 최소한 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 순수하다고 이해되어야 한다. 지오메트릭 아이소메릭 순도는 혼합물에서 명명되거나 대표되는 지오메트릭 아이소머의 질량을 혼합물에서 두 지오메트릭 아이소머들의 총 질량으로 나눔으로써 결정된다.

[0041] 라세믹 혼합물은 50% 일 엔티오머이고 50%는 해당하는 엔안티오머임을 의미한다. 본 발명은 모든 엔안티오메릭컬리-순수하고, 엔안티오메릭컬리-풍부하며, 디아스테레오메릭컬릴 순수하고, 디아스테리오메릭컬리 풍부한 라세믹 혼합물들, 그리고 본 발명의 화합물들의 디아스테레오메릭 혼합물을 포함한다.

[0042] 엔티오메릭하고 디아스테레오메릭한 혼합물들은 카이럴-페이즈 가스 크로마토그래피, 카이럴-페이즈 하이퍼포먼스 리퀴드 크로마토그래피, 카이럴 염 복합물로서 액정화되는 화합물, 또는 카이럴 용매에서 액정화되는 화합물과 하는 방법과 같이 잘 알려진 방법에 의해 그것들의 구성물 엔안티오머들 또는 스테레어아이소머들로 녹여질 수 있다. 엔안티오머들과 디아스테레오머들은 또한 잘 알려진 비대칭성 합성 방법에 의해 디아스테레오메릭컬리- 또는 엔안티오메릭컬리-순수한 중간체들, 제제들, 그리고 카탈리스트들로부터 얻어질 수 있다.

[0043] 다르게 지시되지 않으면, 일 화합물이 단일 엔안티오머를 나타내는 이름 또는 구조에 의해 지정될 때, 화합물은 최소한 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 광학적으로 순수하다 (또한 "엔안티오메릭컬리 순수"로 지칭됨). 광학적 순수도는 두 엔안티오머들의 혼합물에서 전체 질량에 의해 나뉘어진 명명된 또는 대표된 엔안티오머의 혼합물에서 질량이다.

[0044] 개시된 화합물의 스테레오케미스트리가 구조에 의해 명명되거나 대표되고 명명된 또는 대표된 구조가 하나 이상의 스테레오아이소머를 포함할때 (e.g., 디아스테레오메틱 쌍에서와 같이), 포함된 스테레오아이소머들 또는 포함된 스테레오아이소머들의 어느 혼합물 중의 하나는 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 명명된 또는 대표된 스테레오아이소머들의 스테레오아이소메릭 순도는 질량당 최소한, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 이어야한다고 이해되어야 한다. 이 경우에서 스테레오아이소메릭 순도는 명명된 또는 구조에 의해 포함된 스테레오아이소머들의 혼합물에서 전체 질량을 모든 스테레어아이소머들의 혼합물에서 전체 질량으로 나눔으로써 결정된다.

[0045] 여기에 개시된 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염들은 본 발명에 포함된다. 상기 개시된 화합물들은 염기성 아민 그룹들을 가지고 있고 따라서 약학적으로 허용가능한 산에 의해 약학적으로 허용가능한 염들을 형성할 수 있다. 본 발명의 화합물들의 적절한 약학적으로 허용 가능한 산 첨가 염들은 무기산들 (예를들어 하이드러클로리 산, 하이드로브로믹, 포스포릭, 메타포스포릭, 나이트릭, 그리고 썰포릭산)과 유기산들 (예를들어, 아세틱 산, 벤조썰포닉, 벤조익, 씨트릭, 에탄썰포닉, 푸마릭, 글루코닉, 클라이콜릭, 아이스에티오닉, 락틱, 락토바이오닉, 말레익, 말릭, 메탄썰포닉, 서씨닉, p-톨루엔썰포닉, 타르타릭 산)의 염을 포함한다. 카르복식릭 산과 같은 산 그룹과 반응한 본 발명의 화합물들은 약학적으로 허용가능한 염기와 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 염기성 염들은 암모니움 염, 알칼리 메탈 염 들 (예를들어 소디움 그리고 포타슘 염들) 그리고 알칼리 어쓰 메탈 염 (마그네슘과 칼슘 염들)을 포함한다. 쿼터내리 암모니움 그룹과 반응하여 생성된 화합물들은 또한, 예를들어 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 퍼클로레이트, 그리고 유사물과 같은 카운터아이온을 포함한다. 그러한 염들의 다른 예들은 하이들클로라이드, 하이드로브로마이드, 썰페이트, 메탄썰포네이트, 나이트레이트, 말리에이트, 아세테이트, 씨트레이트, 푸마레에이트, 타르타레에트 [e.g. (+)-타르타레이트, (-)-타르타레이트 또는 라세믹 혼합물들을 포함하는 그것들의 혼합물들], 서씩네이트,벤조에이트 그리고 글루타믹 산과 같은 아미노산들과의 염을 포함한다.

[0046] 용어 "할로"는 할로겐을 의미하고 클로로, 플로로, 브로모 그리고 아이도를 포함한다.

[0047] "알리파틱 그룹"은 어싸이클릭, 비 방향성이고 오직 탄소와 수소로 구성되며 선택적으로 하나 또는 두 유닛의 언새츄레이션(예, 이중 또는 삼중결합)을 포함할 수 있다. 알리파틱 그룹은 스트레이트 체인화 또는 브랜치화일 수 있다. 알리파틱 그룹은 전형적으로 약 하나와 이십개 탄소 원자를, 전형적으로 약 하나와 약 열개의 탄소 원자를, 좀더 전형적으로 약 하나와 약 여섯개 사이의 탄소 원자를 포함한다. "치환된 알리파틱 그룹"은 어느 하나이상의 "치환가능한 탄소 원자들에서 치환되는 것이다. 알리파틱 그룹에서 "치환가능한 탄소 원자"는 하나 이상의 수소 원자들에 결합된 알리파틱 그룹에 있는 하나의 탄소이다. 하나 이상의 수소 원자들은 선택적으로 적절한 치환그룹과 대체될 수 있다. "할로알리파틱 그룹"은 상기 정의된 바 와 같이, 하나 이상의 할로겐 원자들로 치환되는 알리파틱그룹이다.

[0048] 단독 또는 "알콕시", "할로알킬", "아릴알킬", "알킬아민", "디알킬아민", "알킬아미노", "디알킬아미노", "알킬카르보닐", "알콕시카르보닐", 그리고 우사체와 같이 더 큰 잔기의 일부분에 이용된 "알킬 그룹"은 포화된 스트레이트 체인 또는 브랜치 체인화된 알리파틱 그룹을 의미한다. 여기에 이용된 바와 같이, C1-6 알킬 그룹은 "저위 알킬"로 언급된다. 유사하게, "저위 알콕시", "저위 할로알킬", "저위 아릴알킬", "저위 알킬아민", "저위 디알킬아민", "저위 알킬아미노", "저위 디알킬아미노", "저위 알킬카르보닐", "저위 알콕시카르보닐"은 하나부터 여섯개의 탄소원자를 포함하는 스트레이트 그리고 브랜치화된, 포화된 체인을 포함한다.

[0049] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 가지는 스트레이트 체인 또는 브랜치화된 알리파틱 그룹을 의미한다.

[0050] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 가지는 스트레이트 체인 또는 브랜치화된 알리파틱 그룹을 의미한다.

[0051] 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 의미한다; "하이드록시알킬"은 하이드록시와 치환된 알킬을 의미함;"아랄킬"은 아릴 그룹으로 치환된 알킬을 의미함; "알콕시알킬"은 알콕시 그룹으로 치환된 알킬을 의미함;"알킬아민"은 알킬그룹으로 치환된 아민을 의미함;"싸이클로알킬"은 싸이클로알킬으로 치환된 알킬을 의미함;

[0052] "디알킬아민"은 두개의 알킬 그룹으로 치환된 아민을 의미함; "알킬카르보닐"은 -C(O)-R을 의미함, 여기서 R은

알킬임; "알콕시카르보닐"은 -C(O)-OR을 의미함, 여기서 R은 알킬임; 그리고 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

[0053] 용어 "할로알킬"과 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬 또는 알콕시를 의미한다. 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I를 의미한다. 바람직하게 할로알킬에 있는 할로겐은 F이다.

[0054] 용어 "아실 그룹"은 -C(O)R을 의미한다. 여기서 R는 선택적으로 알킬 그룹 또는 아릴 그룹 (e.g., 선택적으로 치환된 페닐)으로 치환된다. R은 바람직하게 불치환된 알킬 그룹 또는 페닐이다.

[0055] "알킬렌 그룹"은 $-[CH2]_z-$에 의해 대표된다. 여기서 z는 양의 정수이고, 바람직하게는 1부터 8로부터, 좀더 바람직하게는 1부터 4로부터 이다.

[0056] 용어 "알케닐렌"은 하나의 메틸렌이 이중결합으로 대체된 알킬렌 그룹이다.

[0057] 단독 또는 "아랄킬", "아랄콕시", "아릴옥시알킬"에 있는 바와 같이 큰 잔기의 일부분으로서 이용되는 용어 "아릴 그룹"은 카르보싸이클릭 방향족 링을 의미한다. 용어 "아릴"은 용어들 "아릴 링" "카르보싸이클릭 방향족 링" "아릴그룹" 그리고 "카르보싸이클릭 방향족 그룹"과 상호교환적으로 이용될 수 있다. 아릴 그룹은 전형적으로 여섯개부터 14개의 링 원자들을 가진다. 예들은 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 1,2-디하이드로나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 플로레닐, 인데닐 그리고 유사체을 포함한다. "치환된 아릴 그룹"은 수소에 결합된 링 탄소원자인 하나 이상의 링 원자로 치환된다.

[0058] 용어 "싸이클로알킬"은 모노싸이클릭 또는 폴리싸이클릭 포화 하이드로카본 링 시스템을 언급한다. 예를 들어, C5-7 싸이클로알킬은 각각이 선택적으로 치환되는 싸이클로펜틸, 싸이클로헥실 또는 싸이클로펜틸을 포함하지만 제한되지는 않는다.

[0059] 단독 또는 "헤테로아랄킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"에 있는 큰 잔기의 일 부분으로 이용된 용어 "헤테로아릴", "헤테로아로마틱", "헤테로아릴 링", "헤테로아릴 그룹", "헤테로아로마틱 링", 그리고 "헤테로아로마틱 그룹은 탄소와 최소한 하나의 (전형적으로 1부터 4, 좀더 전형적으로 1 또는 2) 헤테로 원자들 (e.g., 산소, 질소 또는 썰퍼)로부터 선택된 5부터 14개 링 원자들을 가지는 방향성 링 그룹들을 언급한다. "헤테로아릴"은 모노싸이클릭 그리고 모노싸이클릭 링이 하나 이상의 다른 카보싸이클릭 방향성 또는 헤테로아로마틱 링에 융합되는 폴리싸이클릭 링들을 포함한다. 그러한 것으로, "5-14 멤버 헤테로아릴"은 모노싸이클릭, 바이싸이클릭 또는 트리싸이클릭 링 시스템을 포함한다.

[0060] 모노싸이클릭 5-6 멤버 헤테로아릴 그룹들의 예들은 퓨라닐 (e.g., 2-퓨라닐, 3-퓨라닐), 이미다조릴 (e.g., N-이미다조릴, 2-이미다조릴, 4-이미다조릴, 5-이미다조릴), 아이소옥사조릴 (e.g., 3-아이소옥사조릴, 4-아이소옥사조릴,5-아이소옥사조릴), 옥사디아조릴 (e.g., 2-옥사디아조릴, 5-옥사디아조릴), 옥사조릴 (e.g., 2-옥사조릴, 4-옥사조릴, 5-옥사조릴), 파이라조릴 (e.g., 3-파이라조릴, 4-파이라조릴), 파이로릴 (e.g., 1-파이로릴, 2-파이로릴, 3-파이로릴), 파이리딜 (e.g., 2-파이리딜, 3-파이리딜, 4-파이리딜), 파이리미디닐 (e.g., 2-파이리디미닐, 4-파이리미디닐, 5-파이리미디닐), 파이리다지닐 (e.g., 3-파이리다지닐), 티아조릴 (e.g., 2-티아조릴, 4-티아조릴, 5-티아조릴), 트리아조릴 (e.g., 2-트리아조릴, 5-트리아조릴), 테트라조릴 (e.g., 테트라조릴), 티에닐 (e.g., 2-티에닐, 3-테에닐), 파이리미디닐, 파이리디닐 그리고 파이리다지닐을 포함한다. 폴리싸이클릭 방향성 헤테로아릴 그룹은 카르바조릴, 벤즈이미다조릴, 벤조티에닐, 벤조퓨라닐, 인도릴, 퀴이노리닐, 벤조트리아조릴, 벤조티아조릴, 벤조옥사조릴, 벤즈이미다조릴, 아이소퀴노리닐, 인도릴, 아이소인도릴, 아크리디닐, 또는 벤즈아이소옥사조릴을 포함한다. "치환된 헤테로아릴 그룹"은 하나 이상의 치환가능한 링 원자에서 치환된 것이다. 상기 링 원자는 수소에 결합된 링 탄소 또는 링 질소원자이다.

[0061] 용어 "헤테로싸이클릴 그룹" 또는 헤테로싸이클릭 그룹"은 1-3 링 헤테로원자 또는 7부터 20-멤버 그리고 1부터 4 링 헤테로원자을 가진 폴리싸이클릭 링 3부터 10-멤버 모노싸이클릭, 비-방향성 링을 의미한다. 여기서 폴리싸이클릭 링은 하나 이상의 방향성 또는 헤테로아로마틱 링과 융합된 하나 이상의 모노싸이클릭 비-방향성 헤테로싸이클릭 링을 가진다. 일 실시 예에서, 헤테로싸이클릴 그룹은 페닐 그룹과 융합된 모노싸이클릭 비-방향성 헤테로싸이클 링을 가지는 바이싸이클릭 링이다. 예시의 폴리싸이클릭 헤테로싸이클 그룹은 테트라하이드로아이소퀴노리닐 (예를 들어 1,2,3,4-테트라하이드로퀴노린-7-일, 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일, 1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-6-일 그리고 2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴노린-6-일), 아이소인도리닐 (예를 들어 2-에틸아이소인도린-5-일,2-메틸아이소인돌린-5-일), 인도리닐, 테트라하이드로벤조 [f]옥사제피닐 (예를 들어 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)을 포함한다.

[0062] 용어 "비방향성 헤테로싸이클릭 그룹"은 1-3 링 헤테로원자를 포함하는 3부터 10 멤버 또는 7 부터 20-멤버 그

리고 1부터 4 링 헤테로원자를 포함하는 폴리싸이클릭 비-방향성 링으로 구성된모노싸이클릭, 비-방향성 링을 의미한다. 각헤테로원자는 독립적으로 질소, 퀴터내리 질소, 산화된 질소 (e.g., NO); 산소; 그리고 썰포사이드 그리고 썰폰을 포함하는 썰퍼로부터 선택된다. 치환된 비-방향성 헤테로싸이클릭 그룹은 적절한 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해서 부착될 수 있다. 대표적인 비-방향성 헤테로싸이클릭 그룹들은 모르포리닐, 티오모르포리닐, 파이로라다노닐, 파이로리디닐, 파이페리디닐, 파이페라지닐, 하이단토이닐, 발레로악타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로파이라닐, 테트라하이드로파이리디닐, 테트라하이드로파이리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오파이라닐,그리고 유사체를 포함한다. "치환된 비-방향성 헤테로싸이클릭 그룹"은 링 탄소 또는 링 질소 원자가 수소에 결합된 하나 이상의 적절한 링 원자에서 치환된다.

[0063] 달리 지시되지 않으면, 치환된 알리파틱 그룹, 아릴 그룹, 헤테로 아릴 그룹 그리고 비-방향성 헤테로아릴 그룹에 대한 적절한 치환체들은

[0064] i) 할로겐, $-C(O)OR^1$, $-C(O)R^1$, $C(S)R^1$, $-OC(O)R^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-C(S)NR^1R^2$,$-OC(O)NR^1R^2$,$-S(O)R^1$,$-S(O)_2R^1$,SO_3R^1, $-SO_2NR^1R^2$,$-OR^1$, $-SR^1$, $-NR^1R^2$, $-NR^2C(O)R^1$, $-NR^2S(O)R^1$, $-NR^2C(O)OR^1$, $-NR^2C(O)ONR^1R^2$, $-N(R^2)C(O)NR^1R^2$, $-NR^2SO_2NR^1R^2$, $-NR^2SO_2R^1$; $-NO_2$, -CN, -NCS; 또는 $-O-[CH_2]p-O-$, $-S-[CH_2]-S-$ 또는 $-[CH_2]q-$; 또는 두개의 오르쏘 치환체; 또는

[0065] ii) C_{1-10} 알리파틱 그룹은 선택적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)OR^{21}$, $-OC(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NRC(O)ON(R)_2$,$-NR^{21}SO_2(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, C_{1-10} 할로알콕시, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$ 그리고 $-OC(O)R^{21}$ 로 구성된 그룹으로부터 하나 이상의 치환체와 치환됨; 또는

[0066] iii) (C_{1-10} 알킬렌)$-Ar^1$, (C_{2-10} 알케니렌)$-Ar^1$, 여기서 Ar^1은 C_{6-14} 아릴 그룹 또는 5-14 멤버 헤테로아릴 그룹, 각각 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬,(C_{1-10} 할로알콕시)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 알콕시)C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 하이드로알콕시알킬, C_{1-10} 아미노알킬, (C_{1-10} 알킬아미노)C_{1-10}알킬, (C_{1-10} 디알킬아미노)C_{1-10} 알킬, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$,$-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NRC(O)ON(R)_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, C_{1-10} 할로알콕시, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$,페닐 그리고 5-6 멤버 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체와 치환된다. 여기서 언급된 페닐 그리고 언급된 5-6 멤버 헤테로아릴은 각각 독립적으로 그리고 선택적으로 하나 이상의 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환된다.

[0067] 각 R^1은 독립적으로 ;

[0068] i) 수소;

[0069] ii) C_{6-14} 아릴 그룹 또는 5-14 멤버 헤테로아릴 그룹, 각각은 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, $-NO_2$,-CN, -NCS, C_{1-10} 알리파틱, (C_{1-10} 알킬렌)$-Ar^{10}$, (C_{2-10} 알케니렌)$-Ar^{10}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$,$-S(O)_2R^{12}$,$-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 그리고 $-NR^{11}SO_2R^{12}$로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨; 그리고

[0070] iii) C_{1-10} 알리파틱 그룹으로, 치환체가 $-S(O)R^1$, $-S(O)_2R^1$, $-SO_3R^1$, $-NR^2S(O)R^1$ 또는 $-NR^2SO_2R^1$ 일때, 만약에 R1이 수소이외의 것이면, $-NO_2$, -CN, -NCS, Ar^{10}, $-C(O)OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-C(S)R^{10}$, $-OC(O)R^{10}$, $-C(O)N(R^{11})_2$,

$-C(S)N(R^{11})_2$, $-OC(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, $-SO_3R^{12}$, $-SO_2N(R^{11})_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})_2$, $-NR^{11}C(O)R^{10}$, $-NR^{11}S(O)R^{12}$, $-NR^{11}C(O)OR^{12}$, $-N(R^{11})C(O)N(R^{11})_2$, $-NR^{11}SO_2N(R^{11})_2$ 그리고 $-NR^{11}SO_2R^{12}$으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 치환체로 치환됨. 그리고

[0071] 각 R^2는 독립적으로 -H 또는 C_1-C_6 알킬이고, 또는 NR^1과 함께 취해져서, 선택적으로 =O, =S, 할로겐, 나이트로, 싸이아노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아미노, C_{1-6} 알칼아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 아미노알킬, (C_{1-6} 알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (C_{1-6} 디알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (페닐)C_{1-6} 알킬, (5-6 멤버 헤테로아릴)C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시, C_{1-6} 알콕시카르보닐,C_{1-6} 알킬카르보닐, 페닐 그리고 5-6 멤버 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 비-방향성 헤테로싸이클 그룹을 형성함;

[0072] i) 수소;

[0073] ii) C_{6-14} 아릴 그룹 또는 5-14 멤버 헤테로아릴 그룹, 서로 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, 하이드록시, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, (C_{1-10} 할로알콕시)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 알콕시)C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, C_{1-10} 아미노알킬, (C_{1-10} 알킬아미노)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 디알킬아미노)C_{1-10} 알킬, (페닐)C_{1-10} 알킬, (5-6 멤버 헤테로아릴)C_{1-10} 알킬, 아미노, C_{1-10} 알킬아미노,C_{1-10} 디알킬아미노,C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알콕시, C_{1-10} 알킬카르보닐옥시, C_{1-10} 알콕시카르보닐 그리고 C_{1-10} 알킬카르보닐으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨; 또는

[0074] iii)C_{1-10} 알킬 그룹은 선택적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, 하이드록시, C_{1-10} 할로알킬, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 할로알콕시, 아미노, C_{1-10} 알킬아미노, C_{1-10} 디알킬아미노, C_{1-10} 알킬카르보닐옥시, C_{1-10} 알콕시카르보닐, C_{1-10} 알킬카르보닐 그리고 페닐으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체와 치환됨. 언급된 페닐은 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨.

[0075] 각 R^{11}은 독립적으로 R^{10}, $-CO_2R^{10}$ 또는 $-SO_2R^{10}$ 또는 $-C(O)R^{10}$, 또는

[0076] 함께 취해지는 $-N(R^{11})_2$는 비-방향성 헤테로싸이클릭 그룹으로 선택적으로 =O, =S, 할로겐, 나이트로, 싸이아노,하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알키아미노, C_{1-6} 아미노알킬, (C_{1-6} 알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (C_{1-6} 디알킬아미노)C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시,C_{1-6} 알콕시카르보닐 그리고 C_{1-6} 알킬카르보닐으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨; 그리고

[0077] 만약 R^{12}가 수소가 아니면,각 R^{12}는 독립적으로 R^{10} 임.

[0078] 각 R^{21}은 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 5-6 멤버 헤테로아릴임. 여기서 R^{21}에 의해 대표되는 각 페닐 그리고 헤테로아릴 그룹들은 독립적으로 그리고 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된다. 여기서 R^{21}에 의해 대표되는 알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알톡시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환됨.또는

[0079] $N(R^{21})_2$은 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, =O, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시 그리고 아미노로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 비-방향성 헤테로싸이클릭 그룹을 형성함; 그리고

[0080] 각 R^{22}는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, 페닐 또는 5-6 멤버 헤테로아릴 임. 여기서 R^{22}에 의해 대표되는 각 페닐 그리고 헤테로아릴 그룹은 독립적으로 그리고 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨. 여기서 R^{22}에 의해 대표되는 알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨.

[0081] 각 R은 독립적으로 수소, C_{1-10} 알리파틱, 페닐 또는 5-6 멤버 헤테로아릴임. 여기서 R에 의해 대표되는 알리파틱 그룹은 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, 페닐, 5-6 멤버 헤테로아릴, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6}할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨. 여기서 R에 의해 대표되는 각 페닐 그리고 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨.

[0082] $N(R)_2$는 =O, =S, 할로겐, 나이트로, 싸이아노, 하이드록시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 아미노알킬, (C_{1-6} 알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (C_{1-6} 디알킬아미노)C_{1-6} 알킬, (페닐)C_{1-6} 알킬, (5-6 멤버 헤테로아릴)C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬카르보닐옥시, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬카르보닐, 페닐 그리고 5-6 멤버 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 비 방향성 헤테로싸이클릭 그룹을 형성함;

[0083] Ar^1은 C_{6-14} 아릴그룹 또는 5-14 멤버 헤테로아릴 그룹으로 각각은 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, (C_{1-10} 할로알콕시)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 알콕시)C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 하이드로알킬, C_{1-10} 아미노알킬, (C_{1-10} 알킬아미노)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 디알킬아미노)C_{1-10} 알킬, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-NR^{21}C(O)R^{21}$, $-SO_2R^{22}$, $-SO_2N(R^{21})_2$, $-NR^{21}SO_2R^{22}$, $-NR^{21}C(O)N(R^{21})_2$, $-NRC(O)ON(R)_2$, $-NR^{21}SO_2N(R^{21})_2$, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, C_{1-10} 할로알킬, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, 페닐, 그리고 5-6 멤버 헤테로아릴로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨. 여기서 언급된 페닐과 언급된 5-6 멤버 헤테로아릴은 각각 독립적으로 그리고 선택적으로 할로겐, 하이드록시, 나이트로, 싸이아노, 아미노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알콕시 그리고 C_{1-3} 할로알콕시로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨.

[0084] 각 Ar^{10}은 독립적으로 C_{6-14} 아릴 그룹 또는 5-14 멤버 헤테로 아릴그룹으로, 각각은 선택적으로 그리고 독립적으로 할로겐, 나이트로, 싸이아노, -OH, -SH, -O(C_{1-10} 알킬), -S(C_{1-10} 알킬), C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, (C_{1-10} 할로알콕시)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 알콕시)C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 하이드록시알킬, (C_{1-10} 아미노알킬,(C_{1-10} 알킬아미노)C_{1-10} 알킬, (C_{1-10} 디알킬아미노)C_{1-10} 알킬, (페닐)C_{1-10} 알킬, (5-6 멤버 헤테로아릴)C_{1-10} 알킬, 아미노, C_{1-10} 알킬아미노, C_{1-10} 디알킬아미노, C_{1-10} 할로알콕시, C_{1-10} 알킬카르보닐옥시, C_{1-10} 알콕시카르보닐 그리고 C_{1-10} 알킬카르보닐로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환됨;

[0085] 각 p는 1, 2 또는 3 이고; 그리고

[0086] 각 q는 2, 3, 4 또는 5이다.

[0087] 알리파틱 그룹에 대한 적절한 치환체의 다른 예들로서, 아릴 그룹, 헤테로아릴그룹 그리고 비-방향성 헤테로아릴 그룹들은 할로겐, 나이트로, 싸이아노, 하이드록시, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, 아미노, C_{1-20} 알킬아미노, C_{1-20} 디알킬아미노, C_{1-20} 알콕시, (C_{1-10} 알콕시)C_{1-20} 알킬, C_{1-20} 할로알콕시, (C_{1-10} 할로알콕시)C_{1-20} 알킬 그리고 C_{1-20} 할로알킬 그룹을 포함한다.

[0088] 본 발명의 스파이로 싸이클로프로필 인돌리논 화합물들은 PLK4, PLK1, PLK2, Aurora A, Aurora B 그리고 FLT-3 (예 B-G 참조)를 포함하는 다양한 인산화 효소의 활성을 억제할 수 있다. 이와 같이, 일반적으로 본 발명의 스

파이로 싸이클로프로필 인돌리논 화합물들은 그러한 인산화 효소와 연관된 질병이나 상태를 치료하데 유용하다. 예를 들어, PLK4, PLK1, Aurora A 그리고 Aurora B는 세포 분열 진행에 참여한다고 믿어지고 있다. 이와 같이, 이들 효소의 스몰 분자 억제제들은 잠재적인 항종양 제제일 수 있다.

[0089] 구체적인 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 PLK, Aurora A, Aurora B 그리고/또는 FLT-3 억제제이고, 이 인산화 효소들과 연관된, 종양과 같은 질병을 치료하는데 유용하다. 다른 구체적인 실시 예에서. 본 발명의 화합물은 PLK 억제제이고 암과 같이 PLK과 연관된 질병을 치료하는데 유용하다. 전형적으로 PLK는 PLK4, PLK2 그리고 PLK1 이다. 일 예에서, PLK는 PLK1과 PLK4이다. 다른 예에서, PLK는 PLK4이다. 다른 구체적인 실시 예에서,본 발명의 화합물은 Aurora A 그리고/또는 B 억제제이고 종양과 같은 다양한 상태를 치료하기 위해 Aurora A 그리고/또는 Aurora B 활성을 억제한다. 다른 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 FLT-3 억제제이고 종양과 같이 다양한 증상을 치료하기 위하여 FLT-3 활성을 억제하는데 유용하다.

[0090] 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 것으로 구성된 종양을 가진 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 실시 예서, 본 발명의 화합물은 종양의 성장을 억제한다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 PLK, Aurora A, Aurora B, 그리고 FLT-3 중 하나를 과발현하는 종양의 성장을 억제한다. 좀더 구체적으로, 본 발명의 화합물은 예를 들어, PLK1, PLK2, 그리고/또는 PLK4와 같은 PLK를 과발현하는 종양의 성장을 억제한다. 심지어 좀더 구체적으로, 본 발명의 화합물은 PLK4를 과발현하는 종양의 성장을 억제한다. 다른 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 종양 세포의 세포자멸을 유도하거나 종양 세포의 증식을 억제함으로써 종양의 성장을 억제한다.

[0091] 본 발명의 방법에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 종양들은 폐암, 유방암, 대장암, 뇌종양, 신경아세포증(neroblastoma), 전립선 암, 피부암, 글리오블라스토마 멀티폼 (glioblastoma multiform), 난소암, 림포마, 백혈병, 피부암, 육종 (sarcoma), 파라네오플라시아 (paraneoplasia), 골육종 (osteosarcoma), 저미노마 (germinoma), 글라이오마 (glioma) 그리고 메소텔리오마 (mesothelioma)를 포함한다. 일 실시 예에서, 종양은 폐암, 유방암, 대장암, 뇌종양, 신경아세포증, 전립선 암, 피부암, 글리오블라스토마 멀티폼 (glioblastoma multiform), 난소암을 포함한다. 다른 구체적인 실시 예에서, 종양은 폐암, 유방암, 대장암, 뇌종양, 신경아세포증 (neroblastoma), 전립선 암, 피부암, 글리오블라스토마 멀티폼 (glioblastoma multiform) 또는 난소암이다. 다른 구체적인 실시 예에서, 종양은 기저 서브-타입 유방암 또는 루미날 B 서브-타입 유방암이다. 일 실시 예에서, 기저 서브-타입 유방암은 ER (에스트로겐 수용체), HER2 그리고 PR (프로게스테론 수용체) 네가티브이다. 다른 구체적인 실시 예에서, 종양은 소프트 티슈 종양이다. "소프트 티슈 종양"은 신체의 어느 소프트 티슈으로부터 유래한 종양들을 포함하는 용어로 동 분야에서 쓰이는 용어이다. 그러한 소프트 티슈는 평활근, 골격근, 텐돈, 섬유화 조직, 지방조직, 혈액과 림프 관, 페리베스큘라 조직, 신경, 중배엽 세포 그리고 활액 조직을 포함하지만 제한되지 않는, 신체의 다양한 조직 또는 기관들을 연결, 지지 또는 감싼다. 소프트 티슈 종양은 육종 또는 소프트 티슈 육종이라고 언급된다. 따라서, 소프트 티슈 종양은 지방조직,근육 조직, 신경 조직, 연결 조직, 혈관, 림프관, 그리고 섬유 조직의 종양일 수 있다.소프트 티슈 종양은 양성 또는 악성 종양일 수 있다. 일반적으로, 악성 소프트 티슈 종양은 육종, 또는 소프트 티슈 육종으로 언급된다. 소프트 티슈 종양들은 지방종, 립포블라스토마 (lipoblastoma), 하이버노마 (hibernoma), 리포육종 (liposarcoma), 레이오마이오마 (leiomyoma), 레이오마이오사코마 (leiomyosarcoma), 라브도마이오마 (rhabdomyoma),라브도마이오싸코마 (rhabdomyosarcoma), 뉴로파이브로마 (neurofibroma), 쉬완노마 (schwannoma) (뉴리레모마), 뉴로마 (neuroma), 악성 쉬완노마, 뉴로파이브로싸코마 (neurofibrosarcoma), 뉴로제닉 싸코마 (neurogenic sarcoma), 노듈라 테노씨노비티스 (tenosynovitis), 씨노비알 싸코마 (synovial sarcoma), 혈관종, 글로머스 종양, 혜마지오페리싸이토마 (hematogiopericтoma), 혜마지오엔도셀리오마 (hemagioendothelioma), 엔제오싸코마 (angiosarcoma), 카포시 육종 (Kaposi sarcoma), 림파지오마, 파르브로마, 엘라스토파이브로마, 슈퍼피셜 파이브로마토시스, 파이브러스 히스티오싸이토마 (fibrous histiocytoma),파이브로싸코마, 파이브로마토시스, 더마토파이브로싸코마 프로터버란스 (DFSP), 악성 섬유성 히스티오싸이토마 (MFH), 마이옥소마, 그래뉼라 세포 종양, 악성 메센카이모마스 (malignant mesenchymomas), 알베올라 부드러운 부분 싸코마(alveolar soft-part sarcoma), 에피셀로이드 싸코마, 클리어 세포 싸코마, 그리고 데스모플라스틱 스몰 셀 종양을 포함하는 많은 종류의 소프트 티슈 종양이 존재한다. 구체적인 실시예에서, 소프트 티슈 종양은 파이브로싸코마, 장관계 육종, 레이오마이오싸코마, 분화된 리포싸코마, 플레오모픽 립포싸코마, 악성 섬유성 히스토싸이토마, 라운드 셀 싸코마, 그리고 신노비얼 싸코마이다로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0092] 본 발명은 좀더 구체적으로 환자에서의 PLK2 또는 PLK4 활성과 같은 PLK활성을 감소시키는 데 효과적인 여기에 개시된 양을 환자에게 투여하는 것으로 구성된 종양을 가진 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 구체적인 실

시 예에서 PLK는 PLK4 이다.

[0093] 용어 "효과적인 양"은 대조군과 비교해서 투여시, 환자에서 종양의 발달 가능성을 감소시키거나 종양을 방지, 억제 또는 감소시키는 임상적 결과 (e.g.임상적 증상 또는 종양 세포의 양에 의해 결정되는)를 포함하는 환자에게서 유익한 또는 원하는 결과를 가져오는 양을 의미한다. 구체적으로, "종양을 가진 환자의 치료"는 부분적 또는 뚜렷하게, 하기 항목 중 하나 이상을 성취하는 것을 포함한다. : 종양의 성장 또는 분산의 정지, 암 정도의 감소 (성장의 억제 또는 영향을 받는 부위 숫자의 감소), 종양의 성장의 감소, 그리고 종양과 연관된 임상적 증상 또는 항목의 완화 또는 개선 (조직 또는 혈청 성분과 같은). 또한 종양의 재발 가능성을 감소시킨다.

[0094] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 유효 양은 예를 들어 주어지는 약 또는 화합물, 약제적 포뮬레이션, 투여 방법, 질병 또는 이상의 종류, 치료되는 환자 또는 대상의 정체성 그리고 유사한 요소 등 다양한 요소에 따라서 다양하지만 동 분야의 전문가에 의해 일상적으로 결정될 수 있다. 본 발명의 일 화합물의 유효 양은 동 분야에서 알려진 일상적인 방법에 의해서 보통 지식을 가진 전문가에 의해서 쉽게 결정될 수 있다.

[0095] 일 실시 예에서, 본 발명의 일 화합물의 유효 양은 약 0.01 부터 1000 mg/kg 체중 범위이고, 대체적으로 약 0.05 부터 500 mg/kg 체중, 대체적으로 약 0.1 부터 100 mg/kg 체중, 대체적으로 약 0.1 부터 15 mg/kg 체중, 대체적으로 약 1 1부터 5 mg/kg 체중, 그리고 다른 대체적으로 약 2 부터 3 mg/kg 체중이다. 동분야의 전문가는 어떤 요소들이 종양으로 고통받는 환자를 효과적으로 치료하기 위해 요구되는 도세지에 영향을 미칠 수 있고 이러한 요소들은 질병 또는 이상의 심각성, 직전의 치료들, 환자의 일반적인 건강 그리고 또는 나이 그리고 다른 질병이 존재하는지를 포함하지만 제한되지 않음을 주지할 것이다.

[0096] 게다가, 본 발명의 상기 화합물의 유효 양으로 구성되는 환자의 "치료" 레짐은 단일 투여로 구성될 수 있고, 또는 대체적으로 일련의 투여로 구성될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 상기 화합물은 일주일에 적어도 한번 투여될 수 있다. 그러나, 다른 실시 예에서, 주어진 치료를 위해서 화합물은 일주일에 한번 부터 매일 한번 환자에게 투여될 수 있다. 치료기간은 질병의 심각성, 환자의 나이, 본 발명 화합물의 농도와 활성, 또는 그것들의 조합과 같은 다양한 요소들에 의존한다. 또한 치료 또는 예방을 위해 이용되는 화합물의 유효 도세지는 구체적인 치료 또는 예방 레짐의 과정에서 증가되거나 감소될 수 있음을 인식해야 할 것이다. 도세지 변화는 결과를 나타내고 그리고 동 분야에서 알려진 표준 진단법에 의해 분명해질 것이다. 어떤 경우에는 만성적인 투여가 요구될 수 있다.

[0097] 여기에 이용된 바 와 같이, "치료"는 임상적 결과를 포함하는 유익한 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익한 또는 원하는 임상적 결과들은 하나 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 개선, 질병 정도의 감소, 질병 상태의 안정화 (i.e. 악화되지 않음), 질병 전파 가능성 감소, 질병 진행의 지연 또는 저하, 질병 상태의 증식 개선 또는 일시적 완화, 그리고 확인 가능 또는 불가능에 관계없이 경감 (부분적 또는 전체적으로)을 포함하지만 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않았으면 예상되는 생존에 비교해서 늘어난 생존을 의미할 수 있다. "치료"는 또한 질병의 발달 가능성을 낮추거나 질병의 재발의 가능성을 낮추는 것을 포함한다.

[0098] "대상"은 포유류, 바람직하게 인간이지만, 그러나 또한 수의적 치료를 요하는, 예를 들어 반려동물 (e.g., 개, 고양이, 그리고 유사한 동물들), 축산동물 (e.g., 소, 양, 돼지, 말, 그리고 유사한 동물들) 그리고 실험동물 (e.g., 랫트, 마우스, 기에나 피그, 그리고 유사한 동물들) 일 수 있다.

[0099] 일 실시 예에서, 본 발명의 방법은 모노-테라피로 본 발명의 약학적 조성물들은 단독으로 투여된다. 따라서, 이 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 약학적 조성물에서 유일한 약학적 활성 성분이거나 대상에게 투여되는 유일한 약학적 활성 성분이다.

[0100] 다른 실시 예에서, 본 발명의 방법은 하나 이상의 다른 치료 활성 약 또는 원하는 질병 또는 인디케이션을 치료하기 위한 동 분야에서 알려진 치료제들과 조합하여 공치료하는 것이다. 일 예에서, 하나 이상의 항-증식 또는 항 종양 치료제들은 본 발명의 화합물과 조합된다. 다른 예에서, 여기에 개시된 화합물들은 동 분야에서 알려진 항 종양 치료제와 동시에 투여된다. 본 발명의 화합물과 동시에 이용될 수 있는 치료법은 외과 수술, 방사선 치료 (감마선 치료, 중성자 비임 치료, 전자 빔, 방사선 치료, 프로톤 치료, 근접치료, 그리고 시스테믹 방사선 치료를 포함하지만 제한되지 않는다) 그리고 내분비 치료를 포함한다. 본 발명의 화합물과 동시에 조합으로 이용될 수 있는 항 종양 제제들은 생물학적 반응 조절자 (인터페론, 인터루킨, 그리고 종양괴사인자(TNF)를 포함하지만 제한되지않는다), 저온 그리고 냉동 치료, 부정적인 작용을 약화시키는 제제들 (e.g. antiemetics), 그리고 허가된 화학적 치료 약 들 (예, 택솔 과 그것의 유사체들)을 포함한다.

[0101] 본 발명의 화합물이 다른 항 종양제제들과 동시에 조합될때, 그 것들은 동시에 투여될 수 있다. 여기에 이용된 바와 같이, "동시에 투여된"은 두 성분이 동시에 한 대상에게 투여되어 그것들이 동일한 시간에 대상에서 동시에 생물학적 활성을 가지는 것을 의미한다. 정확한 투여의 디테일은 각자의 존재하에서 두 성분의 약물역동학에 의존할 것이고 약물역동학이 적절하다면 예를 들어 서로 24시간 처럼, 시간 간격을 두고 일정한 기간안에 한 성분을 투여라는 것을 포함할 수 있다. 적절한 도징 레지멘의 디자인은 동 분야의 전문가에게 일상적인 것이다. 구체적인 실시 예에서, 두 성분은 거의 동시에, 예를들어 서로 수분 내에, 투여될 수 있거나 두 성분을 가지는 단일 조성물로 투여될 수 있다. 대체적으로, 두 제제는 따로 투여될 수 있어 오직 하나의 성분이 동시간에 생물학적 활성을 가진다.

[0102] 본 발명의 화합물들은 환자에게 동 분야의 전문가들에게 이해될 수 있는 방법으로 투여 방법에 따라서 다양한 방법으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물들은 예를 들어, 경구, 비경구, 뷰칼, 서브링귀얼, 비강, 직장, 패치, 펌프 또는 트랜스더말 방법과 이에 따른 약학적 조성물에 의해 투여될 수 있다. 비경구 투여는 정맥, 복강, 피하, 근육, 트랜스에피쎄리얼, 비강, 폐내, 식도내, 그리고 국소 투여법을 포함한다. 비경구 투여법은 선택된 시간동안 연속적으로 인퓨전하여 실시될 수 있다.

[0103] 본 발명의 화합물들은 대상에게 투여를 위하여 약학적 조성물로 포뮬레이션될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 선택적으로 하나이상의 락토즈, 전분, 셀룰로오즈 그리고 덱스트로즈와 같은 약학적으로 허용가능한 캐리어 그리고/또는 그것의 희석제를 포함한다. 향미제; 감미제; 메틸,에틸, 프로필 그리고 뷰틸파라벤고 같은 다른 부용제들 또한 포함될 수 있다. 적절학 부용제에 대한 좀더 완벽한 리스트는 Handbook of Pharmaceutical Excipient (5th Ed., Pharmaceutical Press (2005))에서 찾을 수 있다. 동 분야의 전문가에게는 다양한 종류의 투여 루트에 대한 적절한 포뮬레이션을 준비하는 방법을 알 것이다. 적절한 포뮬레이션을 선택하고 준비하는 통상적인 절차와 조성물은, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (2003-20th edition)과 The United States Pharmacopia: 1999년에 발견된 The National Formulary (USP 24 NF19)에 기술되어 있다. 캐리어, 희석제 그리고/또는 부용제는 약학적 조성물의 다른 성분들과 양립한다는 의미와 그것의 수용자에서 악영향이 없다는 의미에서 "허용가능하다."

[0104] 전형적으로, 구강 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 부용제와 삽입될 수 있고 섭취될 수 있는 타블렛, 뷰칼 타블렛, 트로치, 캡슐, 엘리서스 (elixirs), 서스펜션 (suspension), 시럽, 와퍼, 그리고 유사체의 형태로 이용되 룻 있다.

[0105] 전형적으로 경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 하이드록시프로필셀룰로오즈와 같은 계면 활성제와 적절하게 혼합된 물에서 준비될 수 있다. 디스퍼션은 또한 글라이세롤, 액상 폴리에틸렌 글라이콜, DMSO 그리고 그것들의 알콜 또는 오일과의 혼합물 또는 무알콜, 무오일 혼합물에서 준비될 수 있다. 통상적인 보관과 이용 조건에서, 이들 준비물들은 미생물의 성장을 방지하기 위해서 보존제를할 수 있다.

[0106] 전형적으로, 주사 목적을 위해서, 본 발명의 화합물의 멸균 액상 용액 또는 디스퍼션, 그리고 멸균 파우더는 즉각 멸균 주사 가능한 용액 또는 디스퍼션을 준비할 수 있다.

[0107] 비강 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 에어로졸, 드롭, 겔 그리고 파우더로서 포뮬레이션될 수 있다. 에어로졸 포뮬레이션은 전형적으로 생리학적으로 허용가능한 액상 또는 비액상 용매에서 활성 성분의 용액 또는 서스펜션으로 구성되고 대개 카트리지의 형태나 오토마이징 장비의 이용을 위해서 리필할 수 있는 형태로 취해질 수 있는 밀봉된 용기안에 멸균 형태에서 단일 또는 멀티 도즈로 제시된다. 대체법으로, 밀봉된 용기는 단일 도즈 네이절 흡입기 또는 사용후에 버려지는 메터링 발브에 맞추어진 에어로졸 디스펜서와 같은 유닛터리 디스펜싱 디바이스일 수 있다. 도세지 폼이 에어로졸 디스펜서인 경우, 예를들어 압축된 공기 또는 플로로클로로하이드로카본과 같은 유기 프로펠런트와 같은 압축된 가스일 수 있는 프로펠런트를 포함할 수 있다. 에어로졸 도세지 폼은 펌프 어토마이져의 형태로 취해질 수 있다.

[0108] 뷰칼 또는 서브링귀얼 투여를 위하여, 본 발명의 화합물은 타블렛, 로젠저 또는 파스틸로서 슈가,아카시아, 트라가칸트, 또는 젤라틴 그리고 글리세린과 같은 캐리어와 포뮬레이션될 수 있다.

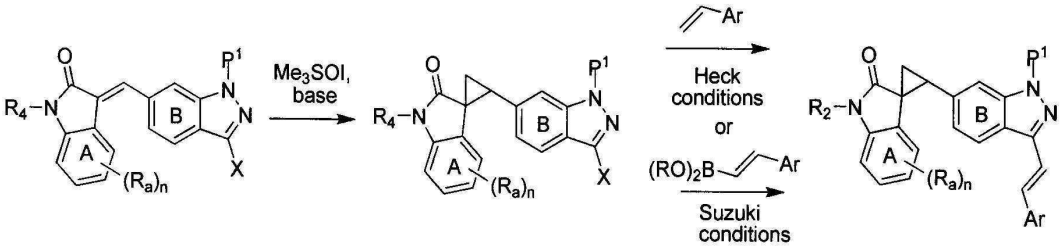
[0109] 직장 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 코코아 버터와 같은 통상적인 써포지토리 베이스를 포함하는 써포지터의 형태로 포뮬레이션될 수 있다.

[0110] 본 발명 화합물은 단독 또는 종양을 치료하기 위한 다른 제제들과 동시에 투여를 위해서 단독으로 포뮬레이션될 수 있다. 따라서, 다른 측면에서, 본 발명의 약학적 조성물은 약학적 허용가능한 캐리어 또는 희석제, 여기에 개시된 화합물 또는 그것의 약학적 허용가능한 염 그리고 예를 들어, 글루코스 대사 억제제 또는 택솔을 포함하

지만, 제한되지 않는 다른 항 종양제제로 구성된다.

[0111] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 본 발명의 화합물은 동 분야에서 확립된 방법과 유사한 프로세스를 따라서 준비될 수 있다. 그림을 제시하는 방법을 이용해서, 링 A와 링 B가 여기에 정의된 바와 같은, 화학식 (I) 화합물들은 개요 1에 아웃트라인된 방법에 의해 준비된다. 적절하게 치환된 인다조릴메틸렌인도리논 1 (여기서 링 A는 여기에 정의된 바와 같고 링 B와 링 C는 모두 인다졸)은 염기 (소디움 하이드라이드, LDA 또는 NAHMDS) 존재하에서, 극성 용액 (DMF, THF 또는 DMSO) 존재하에서 트리메틸썰포니움 아이오다이드, 또는 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드와 같이 적절한 메틸렌 소스와 반응한다. 반응은 통상적으로 상온(일반적으로 20℃부터 60℃)에서 성취된다. 여기에 정의된 바와 같이 Ar이 페닐이고 헤테로아릴 그룹이고, P^1이 적절한 인다졸 프로텍팅 그룹 (Boc, 아세틸 또는 SEM)을 대표하고 X는 할리이드인 비닐 링키지는 전형적인 Heck 반응 조건 하에서 장착될 수 있다. 대체법으로, Ar이 여기에 정의된 바와 같이 Ar이 페닐이고 헤테로아릴그룹이고, P^1은 적절한 인다졸 프로텍팅 그룹 (Boc, 아세틸 또는 SEM)을 대표하고 X는 할라이드인 비닐 링키지는 보로닉 산 이나 보로네이트 에스터를 이용한 전형적인 Suzuki 반응 조건 하에서 장착될 수 있다. 반응은 바람직하게 마이크로웨이브 조사 조건에서, 유리하게는 예를 들어, 100 부터 150 ℃, 또는 일반적으로 약 120 ℃에서 성취된다. 프로텍팅 그룹을 제거는 트랜스포메이션과 같은 반응을 얻기 위해서 알려진 어느 절차에 따라 성취될 수 있다. 예를 들어, 프로텍팅 그룹 P1이 SEM일때, 트랜스포메이션은 리플럭스에서 THF와 같은 극성 용매 존재하에서 테트라뷰틸암모니움 플로라아드의 처리 또는 보론 트리플로라이드 에테레이트 그리고 에탄올 존재하에서 2N HCl의 단계적인 처리에 의해 성취될 수 있다.

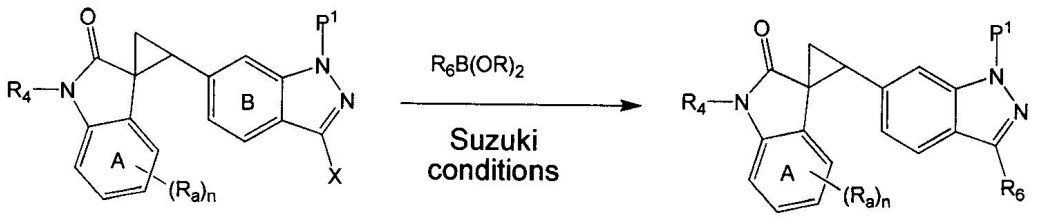
[0112] 개요 1



[0113]

[0114] 본 발명의 다른 측면에서 (개요 2), R_6가 여기 정의된 바와 같고, P^1은 수소 또는 적절한 인다졸 프로텍팅 그룹 (Boc, 아세틸 또는 SEM) 중의 하나이고 X는 할라이드인 아릴 링케지는 보로닉 산 또는 보로네이트 에스터 중 하나를 이용하는 전형적인 Suzuki 반응 하에서 장착될 수 있다. 반응은 바람직하게 마이크로웨이브 조사 조건에서, 유리하게는 예를 들어, 100 부터 150 ℃, 또는 일반적으로 약 120 ℃에서 성취된다. 프로텍팅 그룹을 제거는 트랜스포메이션과 같은 반응을 얻기 위해서 알려진 어느 절차에 따라 성취될 수 있다. 예를 들어, 프로텍팅 그룹 P1이 SEM일때, 트랜스포메이션은 리플럭스에서 THF와 같은 극성 용매 존재하에서 테트라뷰틸암모니움 플로라아드의 처리 또는 보론 트리플로라이드 에테레이트 그리고 에탄올 존재하에서 2N HCl의 단계적인 처리에 의해 성취될 수 있다.

[0115] 개요 2



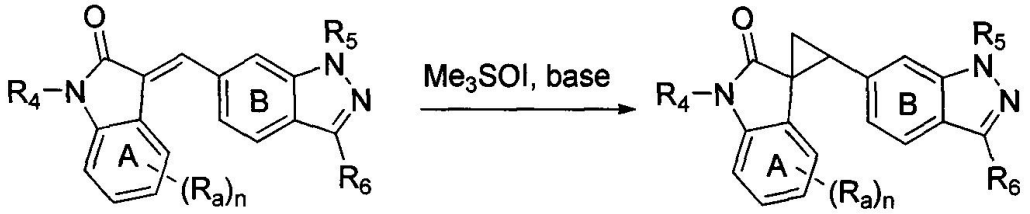
[0116]

[0117] [개요 3] (삭제)

[0118] 본 발명의 다른 측면에서 (개요 4), 싸이클로프로파네이션은 (I)과 같은 화합물에서 성취될 수 있다. 여기서 R5

는 여기에 정의된 바와 같고, R6는 여기 정의된 바와 같고, 예를 들어 염기 (소디움 하이드라이드, LDA 또는 NaHMDS) 존재하에서 또는 극성 용매 (DMF, THF 또는 DMSO) 조건하에서 트리메틸썰포니움 아이오다이드 또는 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 와 같은 적절한 메틸렌 공급원과 반응한다. 반응은 통상적으로 적절한 온도 (일반적으로 20 ℃부터 60 ℃)에서 성취된다.

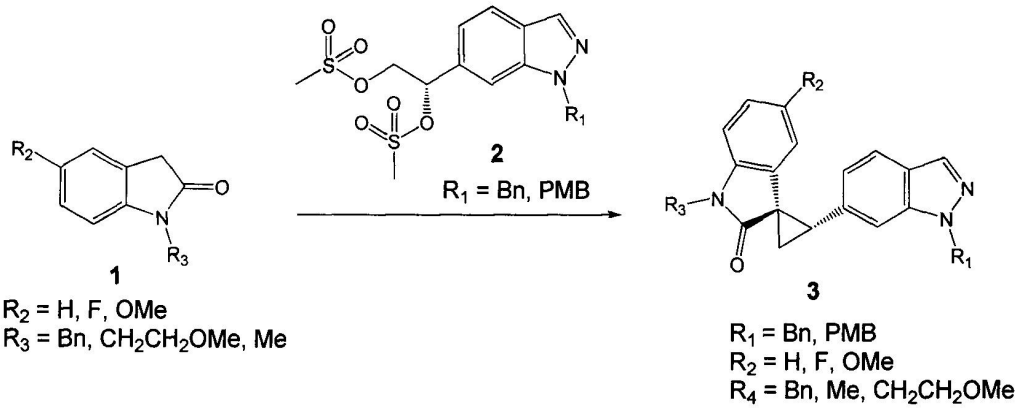
[0119] 개요 4



[0120]

[0121] 본 발명의 다른 측면에서, 인다조릴-스파이로-싸이클로프로페인-인도리논 3는 THF와 같은 적절한 염기 조건에서 소디움 하이드로라이드와 같은 강력한 염기와 반응하여, 비스 일렉트로필 2 (개요2)과 치환된 옥신돌 1을 처리하여 생성되는 디아니온 (dianion)의 반응으로부터 얻어질 수 있다.

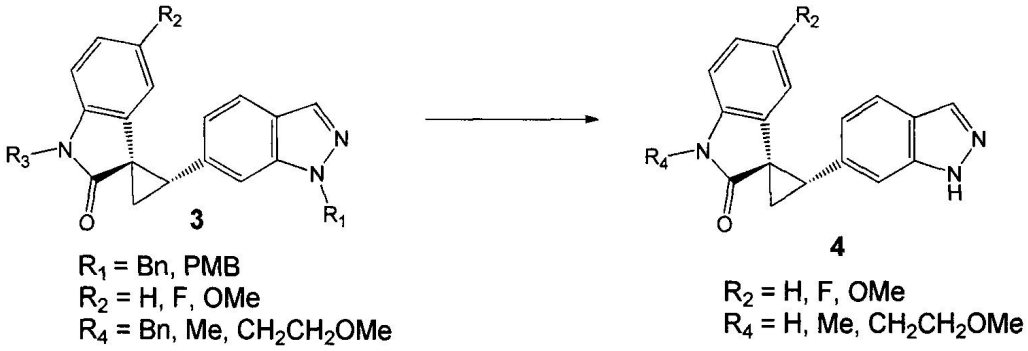
[0122] 개요 5



[0123]

[0124] Bn또는 PMB 잔기를 포함하는 인다졸-스파이로-싸이클로프로페인-인도리논 3는 적절한 반응 조건의 채택에 의해 드프로텍션될 수 있다. 하나 이상의 그러한 프로텍팅 그룹을 포함한 화합물 3은 한 폿 (one-pot) 반응에서 양쪽 싸이트에서 드프로텍션되어 화합물 4 (개요 6)를 제공할 수 있다. PMB 또는 Bn 그룹을 포함하고 있는 화합물 3는, KO^{t}Bu 또는 ^{t}BuLi 강력한 염기와 그리고 DMSO 또는 DMS와 THF와 같은 적절한 용매에 녹은 O_2, MoOPH 또는 MoOPD와 같은 산소 공여체와의 처리에 의해 드프로텍션되어 인시튜 (in situ)에서 하이드로퍼옥사이드 중간체를 환원할 수 있다 (A.A.Haddach, A.Kelleman and M.V. Deaton-Rewolinski, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 399-402; R.M.Williams and E.Kwasrt, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 451-454). PMB 그룹을 포함한 화합물 3는 대체법으로 50 ℃부터 130 ℃ 조건에서 TFA, TfOH 과 같은 산 또는 그러한 산들의 혼합물의 처리에 의해 디프로텍션되어 인다조일-스파이로-싸이클로프로페인-인돌리논 4를 제공할 수 있다.

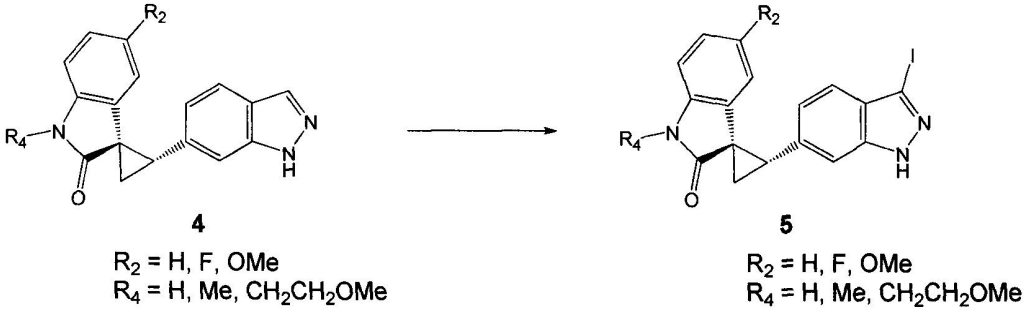
[0125] 개요 6



[0126]

[0127] 인다조릴-스파이로-싸이클로프로페인-인도리논 4는 Na_2CO_3, K_2CO_3, NaOH 또는 KO^{t}Bu와 같은 염기와 물이 없는 조건에서 아세톤, ACN, DMF, DMSO, 디옥산, NMP, THF와 같은 적절할 용매에서 아이오다인 또는 N-아이도서씩니마이드와 같은 아이오디네이팅 제제와 반응하여 아이오디인화되어 화합물 5 (개요 7)일 제공할 수 있다.

[0128] 개요 7



[0129]

[0130] 싸이클로페인 링의 상대적인 스테레오케미스트리는 ^{1}H NMR에서 각 프로톤에 대한 신호를 어싸인하기 위한 HCOSY NMR 실험과 이이어서 싸이클로프로페인 프로톤과 하기의 인도리논의 위치 4번의 프로톤 사이의 공간을 계산하여 결정하기 위하 NOESY 실험을 이용하여 라세믹 레퍼런스 기준의 합성 중에 생산된 마이너 디아스테레오머에 대한 비교에 의해 (1R*, 2S*)와 같이 어싸인될 수 있다 (I. Moldvai, E.Gacs-Baitz, M.Balazs, M.Incze and C. Szantay; Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1996, 329, 541-549). 산물의 절대적인 스테레오케미스트리는 (S)로서 디올 컨피겨레이션을 예측하기 위한 Sharpless mnemonics의 적용과, 디올의 S_N2 커플링 반응이 e.e.의 보존과 동시에 디올의 (S) 스테레오센터의 인버젼을 일으키는 싸이클로프로페인을 형성하기 위한 S_N2 커플링 과정을 가정에 기반함으로써 (1R, 2S)로 어싸인될 수 있다.

[0131] 본 발명은 어느 방법이든 제한하지 않도록 의도된 하기의 예에 의해 예시된다. 예들은 연속적으로 번호가 부여되지 않음에 유의.

[0132] 예

[0133] **A. 본 발명의 화합물 합성**

[0134] **일반적인 실험 방법**

[0135] Heck 반응에 이용되기 전에 실리카 겔에서 크로마토그래피 방법에 의의해 정제된 N,N-디메틸-1-(4-비닐페닐)메탄아민을 제외하고 상업적으로 구입 가능한 시작 물질들, 제제들, 그리고 용매들은 받아진 그대로 이용되었다. 일반적으로, 비수화반응들은 질소나 아르곤 같은 비활성 대기 조건 하에서 수행되었다. 마이크로웨이브 반응들은 Biotage Ininitiator 마이크로웨이브 리액터에서 수행되었다. 반응 진행은 일반적으로 254 nm UV에 의해 가시화되는 Merck 실리카 겔을 이용한 TLC, 분석적 HPLC 또는 LCMS (Bruker Exquire 4000)에 의해 모니터되었다. 중간체_또는 최종 산물의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피 정제는 EMD Chemical로 부터 구입한 230-400 mesh 실리카 겔 60을 이용하여 수행되었다.최종 산물은 때때로 preparative 리버스-페이즈 HPLC에 의해 정제되었다. 정제는

약 5-30% 아세토나이트릴/0.05% TFA 물 부터 70-100% 아세토나이트릴/0.05% TFA 물 농도 구배를 이용한 Vavarian Monochrome 10u C-18 리버스-페이즈 컬럼에서 플로우레이트 30-50 mL/min의 속도로 20-40분에 걸쳐서 Vavarian PreStar 모델 SD-1 HPLC 시스템에 의해 수행되었다. 원하는 물질을 함유한 분획들은 농축되고 최종 산물을 얻기 위해 진공건조되었다. 프로톤 NMR은 Bruker-400 MHz 스펙트로미터에서 기록되었고, 매스스펙트라는 Bruker Esquire 4000 스펙트로미터를 이용하여 얻어졌다. 광학적 회전은 Optical Activity Ltd로부터 확보한 AA-55 폴라리미터를 이용하여 2.5 x 100mm 언자켓 스틸 튜브에서 주어진 샘플 농도 (c, units of g/100mL)에서 소디움 D-라인 (589.44nM)에서 측정되었다.

[0136] 화합물 이름은 하기의 예외를 가지고 ChemiBioDraw Ultral version 1.10에 빌트된 소프트웨어를 이용하여 생성되었다. 알려진 스테레오케미스트리를 가진 라세믹 화합물들은 North (Priniples and Applications of Sterochemistry, CRC press, 1998)에 의해 기술된 바와 같이 R*/S* 시스템을 이용하여 명명되었다. 여기서 로워 넘버 원자는 임으로 R*로 정의되었고 하이어 넘버 원자는 중심으로부터 상대적 거리에 따라 정의되었다. 따라서 두개의 카이럴 센터를 가지는 화합물의 엔안티오머들의 라세믹 혼합물은 알려진 상대적인 스테레오케미스트리에 따라서 (1R*,2S*) 또는 (1R*,2R*)로 정의되었다. 표준 R과 S는 명명법 또는 절대치를 대표하는 "abs"는 단일 엔안티오머나 95% e.e.보다 많은 엔안티오메릭컬리 풍부한 화합물을 기술하기 위하여 이용된다.

[0137] **약어**

[0138] aq. 액상의

[0139] $BF_3.OEt_2$ 보론트리플로라이드 에테레이트

[0140] br. 광범위한

[0141] dba 디벤질리덴아세톤

[0142] DCM 디클로로메탄

[0143] DCM 디클로로메탄

[0144] $(DHQ)_2PHAL$ 하이드로퀴이니 1,4-프탈라진에딜 디에테르

[0145] $(DHQD)_2PHAL$ 하이드로퀴이니딘 1,4-프탈라진에딜 디에테르

[0146] DME 1,2-메톡시에탄

[0147] DMF N,N-디메틸포름아마이드

[0148] DMSO 디메틸썰폭싸이드

[0149] dppf 1,1'-비스(디패닐포스피노)페로센

[0150] % e.e. % 엔안티오메릭 초과

[0151] Et_2O 디에틸 에테르

[0152] Et_3N 트리에틸아민

[0153] EtOAc 에틸아세테이트

[0154] EtOH 에탄올

[0155] h 시간

[0156] Hex 헥세인

[0157] AcOH 아세틱 산

[0158] HPLC 하이퍼포먼스 리퀴드 크로마토그래피

[0159] LC-MS 리퀴드 크로마토그래피 커플드 매스 스펙트로스코피

[0160] MeCN 아세노나이트릴

[0161] MeOH 메탄올

[0162] min 분

[0163] MsCl 메탄썰포닐 클로라이드

[0164] MS ESI 매스 스펙트라, 일렉트로 스프레이 아이온화

[0165] NMR 뉴클리어 마그네틱 레조런스

[0166] O/N 종야

[0167] $Pd(OAc)_2$ 팔라디움 아세테이트

[0168] PPh_3 트리페닐포스핀

[0169] preHPLC 프레퍼러티브 하이퍼포먼스 리퀴드 크로마토그래피

[0170] PreTLC 프레퍼러티브 스케일 씬 레이어 크로마토그래피

[0171] RBF 라운드 바텀 플라스크

[0172] rt 상온

[0173] sat. 포환된

[0174] SEM 2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸

[0175] tBuOH 터트-뷰틸 하이드로퍼록사이드

[0176] TBAF 테트라뷰틸암모니움 플로라이드

[0177] $^{t}BuOK$ 포타슘 터트-뷰톡사이드

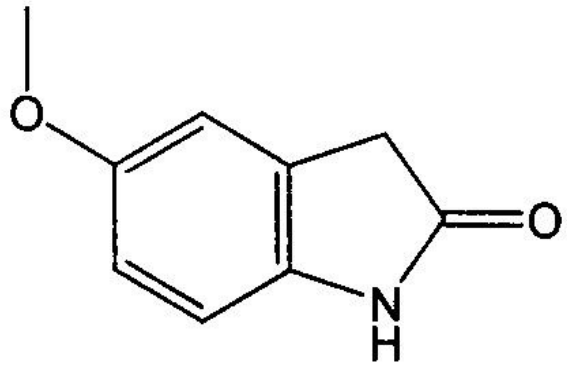
[0178] temp. 온도

[0179] THF 테트라하이드로퓨란

[0180] wt% 무게당 백분율

[0181] **시작 물질들의 준비**

[0182] 5-메톡시옥신돌 합성

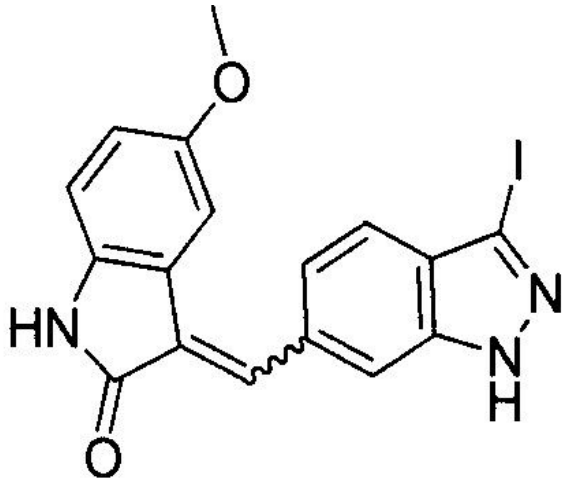


[0183]

[0184] DMSO (30 mL)에 녹은 5-메톡시이사틴 (10.62 g,60 mmol)에 $N_2H_2.H_2O$ (하이드라진 하이드레이트, 6 mL, 120 mmol)을 5분에 걸쳐서 (발열반응) 한방울씩 첨가된다. 첨가후에, 생성되는 혼합물은 2시간동안 140 ℃ (oil temp.)에서 가열되고 상온으로 냉각된다. H_2O (30 mL)로 희석된 후, 6M HCl (12 mL, 72 mmol)이 첨가되고 생성되는 혼합물은 상온에서 1시간동안 교빈된다. 얼음 (30 mL)이 첨가되고 반응혼합물은 상온에서 종야로

교반된다. 형성된 침전물은 썩션 필트레이션에 의해 모아지고, H_2O로 린스된 다음, 이어서 갈색 고형의 5-메톡시옥신돌 (6.523 g)을 제공한다. (시작 물질 5-메톡시이시틴으로부터 oxime되는 약 10% 불순도). ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) 6.78 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 3.39 (s, 3H); ESI 164.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_9H_9NO_2+H]^+$ 164.1

[0185] (E와 Z)-3-((3-이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌-5-메톡시인도린-2-원의 합성

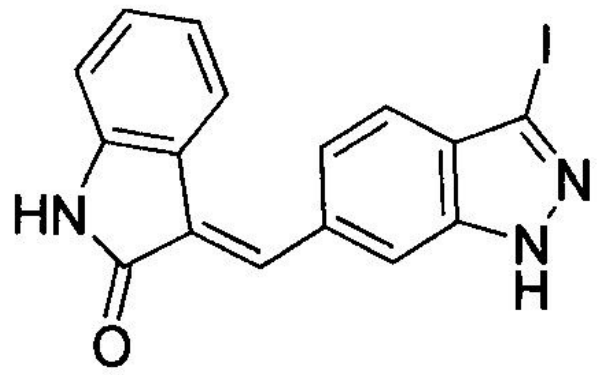


[0186]

[0187] 메탄올 (50 mL)에 녹은 3-이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (1.360 g, 5 mmol)과 5-메톡시옥신돌 (1.06 g, 6.5 mmol)에 파이페리딘 (0.1 mL, 1mmol)이 첨가된다. 생성되는 혼합물은 3시간동안 리플럭스 되고 (oil temp. 75 ℃), 이어서 상온으로 냉각되고 상온에서 2시간동안 교반된다. 생성되는 침전물은 썩션 필트레이션에 의해 수집되고 건조되어 고형의 어두운 브릭 오렌지 색의 (E/Z)-3-((3-아이도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인돌린-2-원 (E/Z=2:1)을 제공한다 (1.966 g, 94%). 상기 혼합물은 아이소머들의 정제없이 중간체로서 이용되었다.

[0188] 이 중간체는 또한 이들 조건들을 이용하여 준비되었다: 하나의 라운드 바텀 플라스크는 5-메톡시옥신돌 (Prime Organics로부터 얻어진 상업적 제제, 300 mg, 1.84 mmol), 3-이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (500 mg, 1.84 mmol), 파이페리딘 (20 uL, 0.18 mmol) 그리고 메탄올 (7 mL)로 충진되었다. 반응은 이어서 60 ℃에서 4시간동안 가열되었다. 밝은 적색 침전물이 형성되고 상온에서 냉각함으로써 추가로 침전되었다. 적색 파우더는 이어서 여과되고 MeOH로 세척되어 658 mg, 86%의 타이틀 화합물을 제공하였다. (E)- and -(Z)-아이소머들 (NMR에 의해 84:16)가 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)13.78 (br.s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.00 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d. J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=4.1, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H); MS ESI 418.0 $[M+H]^+$,calcd for $[C_{17}H_{12}IN_3O_2+H]^+$ 418.00.

[0189] (E)-3-((3-이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원의 합성

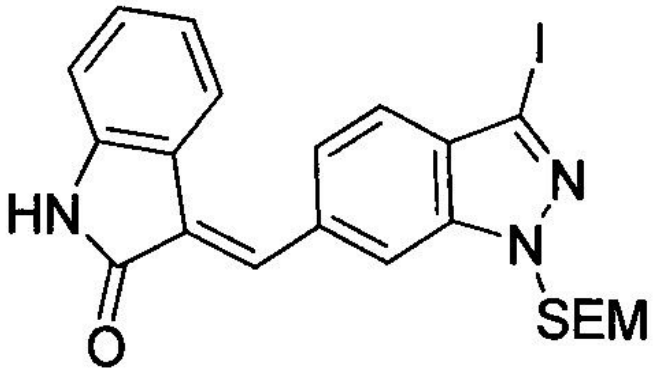


[0190]

[0191] MeOH (25 mL)에 녹은 3-이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (1.360 g, 5 mmol) 그리고 2-옥신돌 (732 g, 5.5 mmol)에 파이페리딘 (0.1 mL, 1 mmol)이첨가되었다. 생성되는 혼합물은 90 분간 리플럭스 (oil temp. 75 ℃)되고, 이어서 상온으로 냉각되었다. 생성되는 침전물은 썩션 필트레이션에 의해 수집되었고 건조되어 노란색 고형으로 (E/Z)-3-((3-이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌-인돌린-2-원을 제공하였다 (E:Z =5:1, 1.86 g). 혼합물은 아이소머들의 정제 없이 중간체로서 이용되었거나 또는 순수 E 아이소머는 상온에서 THF (46.85 mL에 녹은 1.57 g)에 녹여서 정제될 수 있다. 헥세인 (146. 8 mL)은 맑은 용액에 첨가되었고 교반되어 노란색 침전물을 제공하였다. 고형물 서스펜션은 70 ℃로 30분간 가열되었고 이어서 상온으로 냉각되었다.

[0192] 고형의 노란색 침전물은 여과되고 헥세인 (3.14 mL)로 세척되어 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.22 g, 79%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ13.71 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.46 (m, 3H), 7.23 (t, 1H, J=7.6 Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.0 Hz). 6.83 (d, 1H, J= 7.6 Hz); MS ESI 388.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{10}IN_3O+H]^+$ 387.99.

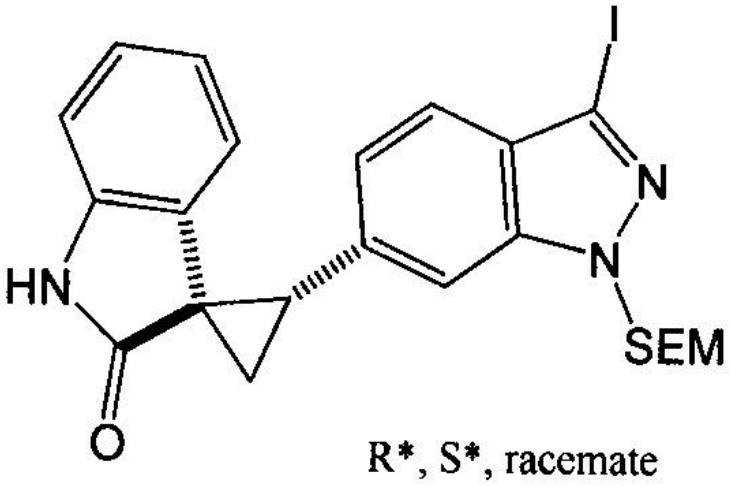
[0193] (E)-3-((3-이오도-1-((2-트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-인도린-2-원의 합성



[0194]

[0195] 옥신돌 (665 mg, 5 mmol)과 3-이오도-1-((2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (2 g, 5 mmol)이 에탄올 (25 mL)에 녹여졌다. 파이페리딘 (0.1 mL)이 첨가되고 용액은 2시간동안 70 ℃에서 가열되었고, 상온으로 냉각되고 종야로 교반되었다. 용매는 진공상태에서 제거되었고 오렌지 색 고형물을 제공하였다. 이 고형물은 에탄올로 트리튜레이트되어 정량적 수율로 타이틀 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.24 (d, 1H-J= 7.8 Hz). 6.91 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.86 (t, 1H, J=7.6 Hz), 5.75 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 2H)-0.004 (s, 9H); MS ESI 518.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{22}H_{24}IN_3O_2Sii+H]^+$ 518.4.

[0196] (1R*, 2S*)-2-(3-아이도-1-(2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로-프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

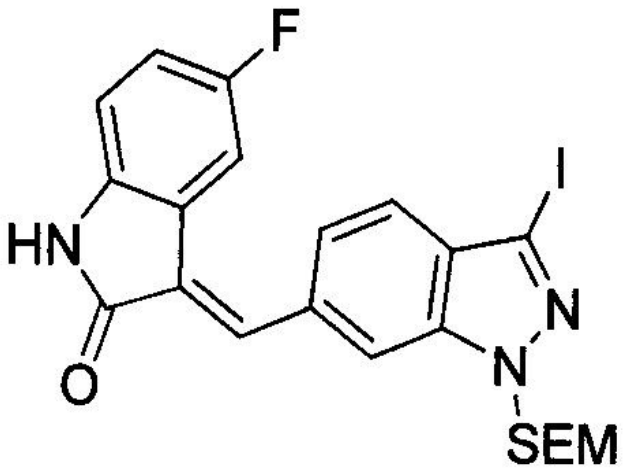


R*, S*, racemate

[0197]

[0198] 비수성 DMF (40 mL)에 녹은 트리메틸썰폭소니움 이오다이드 (1.89g, 8.6 mmol)에 소디움 하이드라이드 (오일에 60% 디스퍼션) (1.03 g, 25.8 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물은 15 분 동안 교반되었다. 이어서 (E)3-((3-이오도-1-(2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원 (2.2 g, 4.3 mmol)이 첨가되었다. 용액은 상온에서 종야동안 교반되었다. 반응물은 포화 NH_4Cl 용액 (50 mL)로 퀘엔치되고 EtOAc (4x 100 mL)로 세척된 다음, $MgSO_4$에 대하여 건조되었고 농축되어 건조되었다. 타이틀 화합물은 노란색 고형물 (1.5 g, 66%)로서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리되었다 (CH_2Cl_2/MeOH 98:2). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, 1H J=8.3Hz), 7.09 (t, 1H, J=7.5Hz), 7.04 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.92 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 6.61 (t,1H, J=8.0 Hz), 5.90 (d, 1H, J=8.0 Hz), 5.70 (s, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 0.89-0.84 (m, 2H), -0.05 (s, 9H); MS ESI 532.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{23}H_{26}IN_3O_2Si+H]^+$ 532.4

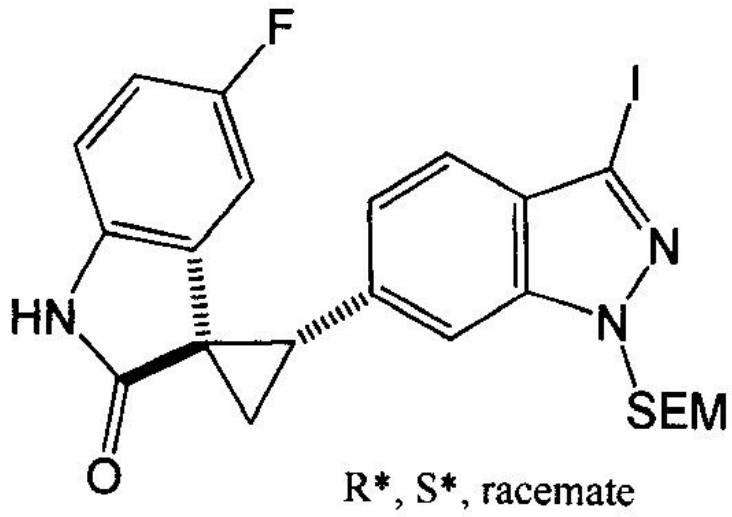
[0199] (E)-5-플로로-3-((3-인도-1-((2-트리메틸시릴)에톡시)메틸-1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원의 합성



[0200]

[0201] 라운드 바텀 플라스크는 5-플로로인도린-2-원 (100 mg, 0.661 mmol), 3-이오도-1-((2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (266.18 mg, 0.661 mmol), 파이페리딘(3 uL, 0.013 mmol) 그리고 메탄올 (7.5 mL)로 채워졌다. 반응은 그리고나서 상온으로 반응 매스를 냉각하기 전에 4시간 동안 55 ℃로 가열되었다. 여과와 메탄올 (0.50 mL x2) 세척은 노란색 고형물(273 mg, 77%)로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (273 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (td, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.4, 4.4 Hz,1H), 5.80 (s, 2H), 3.58 (t, J= 8.4 Hz,2H), 0.92 (t, J=8.4 Hz, 2H), 0.03 (s, 9H).

[0202] (1R*, 2S*)-5'-플로로-2-(3-이오도-1-(2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로펜인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

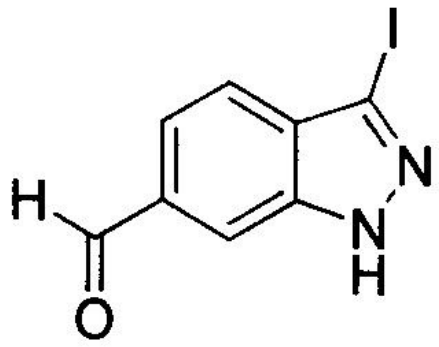


R*, S*, racemate

[0203]

[0204] 상온에서 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (164.4 mg, 0.747 mmol)는 DMF (2.0 mL)에 녹은 소디움 하이드라이드 (89.6 mg, 2.24 mmol)(오일에 60% 디스퍼션)에 첨가되었다. 혼합물은 상온에서 15분동안 교반되고 나서 DMF (1.25 mL)에 녹은 (E)-5-플로로-3-(3-이오도-1-((2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원 (200 mg, 0.373 mmol)이 첨가되었다. 용액 (10 mL)은 55 ℃에서 7시간동안 교반되었고 상온에서 25% NH_4Cl에 첨가되어 반응 매스가 쿠엔칭하였다. 산물은 에틸 아세테이트 (15 mL x 2)로 추출되었고 유기층은 $MgSO_4$에 대하여 건조되고 진공상태에서 증발되었다. 크루드 산물은 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (용출제로 헥세인:아세톤 80:20)로 정제되어 크림미 반 고형물을 제공되었고 이어서 헥세인 (2.0 mL)로 트리튜레이트되오 흰색 분말로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (94 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz,1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 5.68 (d, J= 8Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 3H), 2.34 (br s, 1H), 2.13 (br s, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.03 (s, 9H).

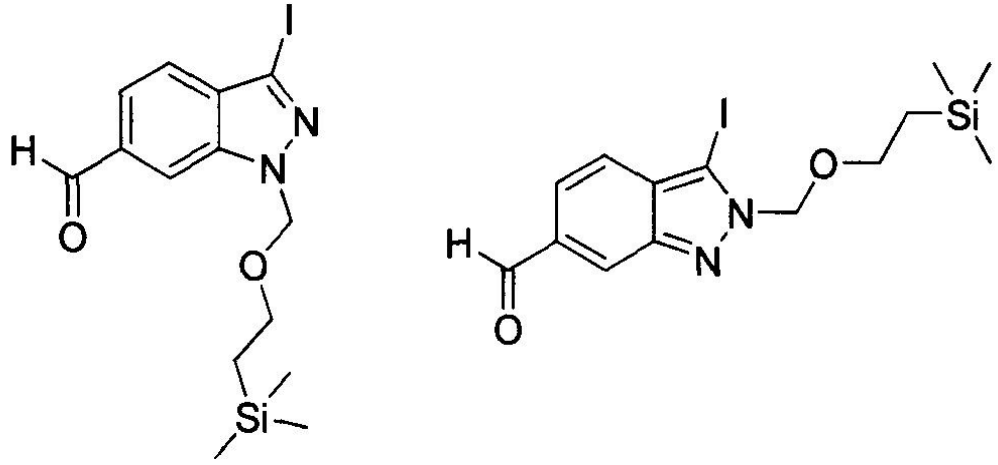
[0205] 3-이오도-1H-인다졸-6-카르바알데하이드의 합성



[0206]

[0207] DMF (15 mL)에 녹은 I2 (5.91 g, 23.3 mmol)이 한 방울씩 DMF (15 mL)에 녹은 1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (2.00 g, 13.7 mmol), K_2CO_3 (3.79 g, 27.4 mmol)에 첨가되었고 반응물은 2시간동안 교반이 허용되었다. $Na_2S_2O_4$ (3.30 g)/K_2CO_3 (0.20 g)/H_2O (30 mL)으로 구성된 액상 용액이 이어서 첨가되었고 용액은 한시간동안 교반되었다.산물은 이어서 용액을 아이스-워터 (300 mL)에 부어서 침전되었고 진공 여과에 의해 수집되어 건조 후 3.02 g, 81%의 베이지색 분말을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, J= 8.34 Hz, 1H), 7.62(d, J=8.34 Hz, 1H); MS ESI 272.9 [M+H]+, calcd for $[C_8H_5IN_2O+H]^+$ 272.95.

[0208] 3-이오도-1-(2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 그리고 3-이오도-2-((2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-2H-인다졸-6-카르브알데하이드의 합성

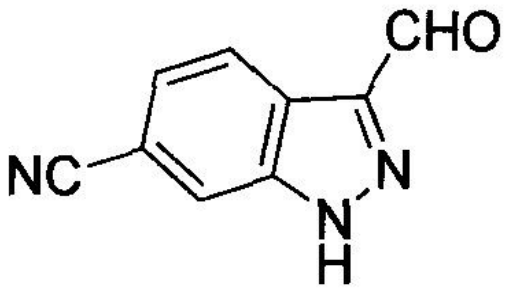


[0209]

[0210] CH_2Cl_2 (70 mL)과 50% aq. KOH (20 mL)에 녹은 3-이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (3.01 g, 11.1 mmol)에 테트라뷰틸암모니움 브로마이드 (36 mg, 0.111 mmol)이 첨가되었고 용액은 0 ℃로 냉각되었다. (2-(클로로메톡시)에틸)트리메틸실레인 (2.3 mL, 13.3 mmol)이 이어서 한방울씩 첨가되고 반응물은 3시간동안 0 ℃에서 교반되었다. 상기 용액은 이어서 CH_2Cl_2 (200 mL)을 포함하는 sep 퍼넬로 옮겨졌고 유기층은 브린 (2 x 100 mL)로 세척되고, 건조되고 ($MgSO_4$) 그리고 용매는 진공에서 제거되었다. 생성되는 산물은 컬럼 크로마토그래피 (100% CH_2Cl_2)에 의해 정제되어 2.88 g, 65%의 N-1 아이소머 (높은 용출 스폿) 와 757 mg, 17%의 N-2 아이소머 (낮은 용출 스폿). N-1 아이소머: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), -0.042 (s, 9H); MS ESI 425.0 $[M+Na]^+$, calcd for $[C_{14}H_{19}IN_2O_2Si + Na]^+$ 425.02.

[0211] N-2 아이소머: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)10.09 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), -0.039 (s, 9H); MS ESI 425.0 $[M+Na]^+$, calcd for $[C_{14}H_{19}IN_2O_2Si + Na]^+$ 425.02.

[0212] 3-포밀-1H-인다졸-6-카르보나이트릴의 합성

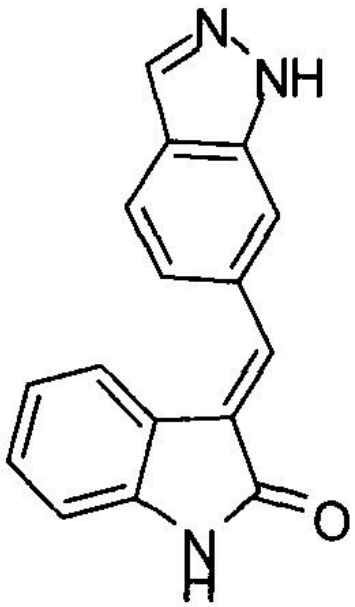


[0213]

[0214] 물 (200 mL)에 녹은 $NaNO_2$ 용액 (11.04 g, 160 mmol)에 6-싸이이노인돌 (5.68 g, 40 mmol)이 일 포션으로 천천히 첨가되었다. 생성되는 서스펜션은 5분동안 상온에서 교반되었다. HCl (32 mL, 192 mmol 6N)은 드로핑 퍼넬을 통하여 30분에 걸쳐서 한방울씩 첨가되었고 pH는 1이었다. 생성되는 서스펜션은 4.5 시간동안 상온에서 교반되고 EtoAc (400 mL)가 첨가되었다. 침전물을 녹이기 위해 추가로 10분간 교반된 후에, 두 층이 분리되었고 액상층은 EtOAc (150 mL)로 추출되었다. 모아진 추출물들은 Na_2SO_4에 대하여 건조되었다. 용매의 제거는 갈색 고형물 (커피색)로서 6.864 g (100%)의 타이틀 화합물 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.70 (s, 1H, NH), 10.22 (s, 1H, CHO), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz. 1H). MS ESI 172.0 $[M+H]^+$,

calcd for $[C_9H_5N_3O+H]^+$ 172.0

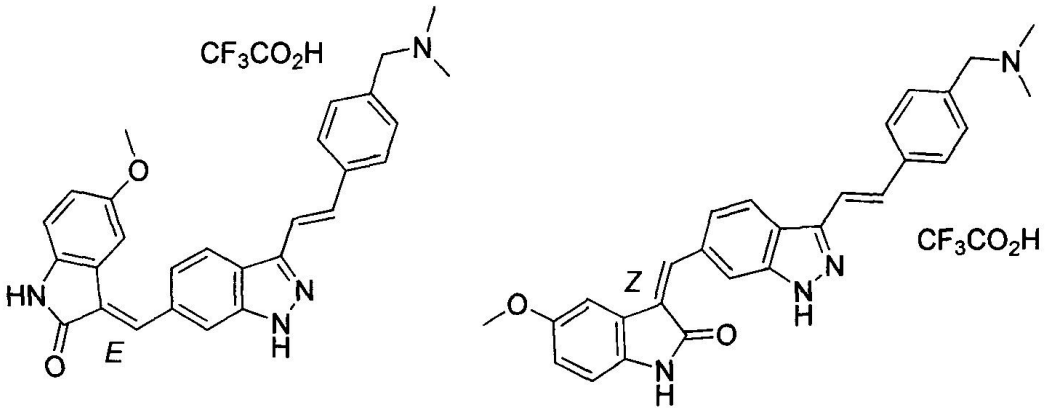
[0215] (E)-3-((1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원의 합성



[0216]

[0217] 타이틀 화합물은 1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (73 mg, 0.238 mmol)과 옥신돌 (67 mg, 0.216 mmol)이 반응하는 것을 제외하고는 (E)-3-((1H-인다졸-5-일)메틸렌)인도린-2-원 합성을 위한 방법에 따라 합성되어 32 mg, 51%을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz,1H), 7.89 (s, 2H), 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.6 Hz, 1H); MS ESI 262.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{11}N_3O+H]^+$ 262.10.

[0218] (E and Z)-3-((3-(4-(디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원 2,2,2-트리플로로아세테이트의 합성



[0219]

[0220] *A. (E)-3-(4-(디메틸아미노)메틸)스티릴)-1-((2-트리메틸시릴)에톡시)메틸)*

[0221] *-1H-인다졸-6-카르브알데하이드*

[0222] 타이틀 화합물은 N,N-디메틸-1-(4-비닐페닐)메탄아민 (42 mg, 0.26 mmol)과 3-아오도-1-((2-트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (70 mg, 0.17 mmol)을 이용하여 마이크로웨이브 조사 대신에 90℃에서 밀봉된 튜브에서 가열하여 WO2010/115279에 있는 예A22A의 방법에 따라 합성되었다. preTLC (SiO_2, 10% MeOH/DCM)에 의해 정제되어 엷은 오렌지 검 형태의 타이틀 화합물 (33.4 mg, 44%)를 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 10.13 (s, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.81 (d, J=9.29 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.28 Hz, 2H), 7.61

(d, J=16.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 16.6 Hz. 1H), 7.43 (d, J=8.28 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.62 (t, J=8.03 Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 0.87 (t, J=8.03 Hz, 2H), -0.09 (s, 9H); MS ESI 436.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{25}H_{33}N_3O_2Si+H]^+$ 436.6.

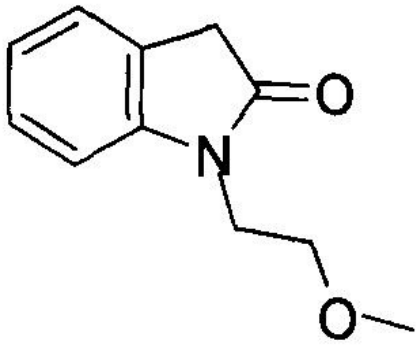
[0223] *B. (E)-3-((3-4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1-((2-트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원*

[0224] 파이페리딘 (0.01 mL, 0.1 mmol)이 에탄올 (5 mL)에 녹은 5-메톡시옥신돌 (52 mg, 0.32 mmol 과 (E)-3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1-(2-(트리메틸시릴)에톡시-메틸)-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (이전의 드프로텍션 시도로부터 TBAF로 오염된, 95.5 mg, 0.22 mmol)에 첨가되었다. 반응은 이어서 25 시간동안 75℃로 가열되었다. 용매는 진공 상태에서 증발되었다. 크로마토그래피 (5 g 실리카 SPE 튜브, Silicycle, CH_2Cl_2에 녹은 5-10% MeOH)는 갈색 오일을 제공하였다 (105 mg, NMR에 의해 산물과 TBAF이 포함됨). 잔류물은 EtOAc(100 mL)에 녹여지고 브린 (3x15 mL)로 세척되고, Na_2SO_4에 대하여 건조되었고 용매는 진공에서 증발되어 갈색 오일로서 타이틀 화합물 (110 mg, 추가 정제없이 이용됨)을 제공하였다.

[0225] *C. (E & Z)-3-((3-(4-(디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원*

[0226] WO2010/115279의 예 A22B 방법에 따라서, 3-((3-4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1((2-(트리메틸시릴)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원 (19 mg, 0.033 mmol)은 보론 트리플로라이드 에테레이트로 처리되었고, 이어서 2N HCl (water/EtOH)가 처리되었다. 용매들은 아조트로픽컬리 물을 제거하기 위해 추가의 EtOH를 이용하여 진공상태에서 제거되었다.잔류물은 MeOH/EtOAc에 녹여지고 고형물을 제거하기 위해 여과되었고, 이어서 용매는 진공에서 증발되었다. pre-HPLC에 의해서 오렌지 색 고형물 (11 mg, 60%)로서 타이틀 화합물 (E 아이소머,첫번째 용출 분획, HPLC에 의해 94%)을 제공되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.51-7.58 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.89 (s, 6H); MS ESI 451.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 451.22. 두번째 용출 분획은 Z-아이소머를 포함하였다 (5 mg, 30%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.89 (s,1H), 8.15 (, J=9.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J=9.0, 1.3Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.53(d, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.89 (s, 6H); MS ESI 451.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 451.22.

[0227] 1-(2-메톡시에틸)인도린-2-원의 합성

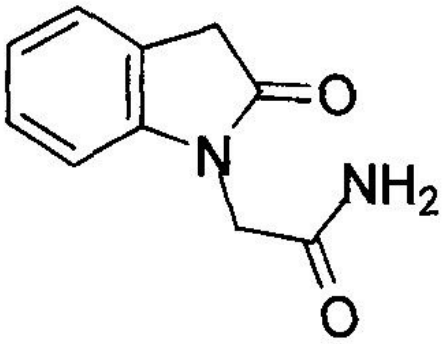


[0228]

[0229] 0 ℃에서 DMF (40 mL)에 녹은 이사틴 (2.94 g, 20 mmol)용액에 60% NaH (1.00 g, 25 mmol)이 포션와이즈로 참가되었다. 첨가 후애, 생성되는 혼합물은 0 ℃에서 15분간 교반되었고 2분에 걸쳐서 1-브로모-2-메톡시에탄 (2.35 mL, 25 mmol)이 한 방울씩 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 0 ℃에서 10분간 교반되고, 이어서 상온으로 가열되었으면 상온에서 종야로 교반되었다. 반응물은 0 ℃로 냉각되고, 포화된 NH_4Cl, 얼음, 물로 쿠엔치되고 EtOAc (150 mL x 2)로 추출되고, Na_2SO_4하에서 건조되고 농축되어 어두운 오렌지 적색의 액체를 생성하였고, 이

어서 DMSO (1 mL)에 녹여졌다. N_2H_4-xH_2O (2 mL)은 7분에 걸쳐서 한방울씩 첨가되었다. 첨가후에, 반응 혼합물은 상온에서 5분간 교반되었고, 상온으로 냉각되기 전에 140 ℃ (oil temp.)에서 2시간 동안 교반되었다. Ice/H_2O (20 mL)이 첨가되었고, 이어서 6M HCl (7 mL,42 mmol)에 첨가되었고 생성되는 혼합물은 상온에서 30분간 교반되었다. 추가의 ice/H_2O (40 mL)은 첨가되었고 혼합물은 EtOAc (50 mL x 3)으로 추출되었다. 크루드 산물은 플래쉬 크로마토그래피 (농도구배: EtOAc/hex 0 부터 40%)에서 정제되어 오렌지색 액체로서 타이틀 화합물 (2.32 g, 2단계에 대하여 61%)을 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.26-7.20 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 3.82 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.52 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H); MS ESI 191.8 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{11}H_{13}NO_2+H]^+$ 192.1

[0230] 2-(2-옥소인도린-1-일)아세트아마이드의 합성



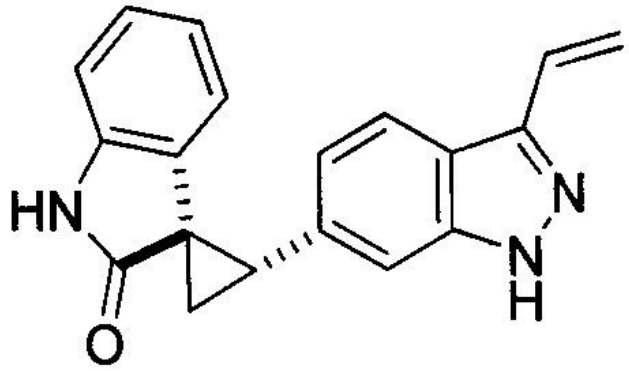
[0231]

[0232] 100 mL 플라스크에 들어있는 이사틴 (5.0 g, 35 mmol), K_2CO_3(5.5 g, 40 mmol) 그리고 클로로아세트아마이드 (3.74 g, 40 mmol)에 DMF (25 mL)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 90 ℃ (oil temp.) 에서 2시간 동안 가열되었다. 상온으로 냉각된 다음, ice/H_2O(200mL)로 부어졌고 형성되는 침전물은 썩션 여과에 의해 수집되어 건조 후에 2-2(2,3-디옥소인도린-1-일)아세트아마이드 (4.32 g)을 제공하였다.

[0233] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.72 (s, 1H), 7.65 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.30 (s, H), 7.14 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.25(s, 2H).

[0234] 상기 2-(2,3-디옥소인도린-1-일)아세트아마이드 (4.32 g)은 DMSO (20 mL)에 녹여졌고 N_2H_4-xH_2O (2.5 mL)은 10분에 걸쳐서 한방울씩 첨가되었다. 첨가후에, 생성되는 혼합물은 상온에서 5분간 교반되었고, 이어서 상온으로 냉각전에 (140℃ oil temp.)에서 가열되었다. 반응은 얼음 (20 mL)과 6M HCl (8 mL)로 쿠엔치되고 이어서 상온에서 30분간 교반되었다.썩션 여과에 의해 밝은 노란색 고형물로서 크루드 타이틀 화합물 (2.92 g)을 제공하였다. 산물은 EtOAc (120 mL)에 서스펜션되고 H_2O (60 mL)이 첨가되고, 이어서 2M HCl (30 mL)이 첨가되었다. 혼합물은 분리되고 액상층의 썩션 여과는 건조 후에 밝은 베이지색 고형물로서 타이틀 화합물 (1.78 g, 2단계에 대하여 27%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.59 (s, 1H, NH), 7.28-7.08 (m, 4H), 6.99 (t,J=7.4 Hz, 1H), 6.81(d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.56 (s, 2H); MS ESI 191.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{10}H_{10}N_2O_2+H]^+$ 191.1;MS ESI 174.0 $[M-NH_2]^+$, calcd for $[C_{10}H_{10}N_2O_2-NH_2]^+$ 174.1; MS ESI 146.0 $[M-CONH_2]^+$, calcd for $[C_{10}H_{10}N_2O_2-CONH_2]^+$ 146.1.

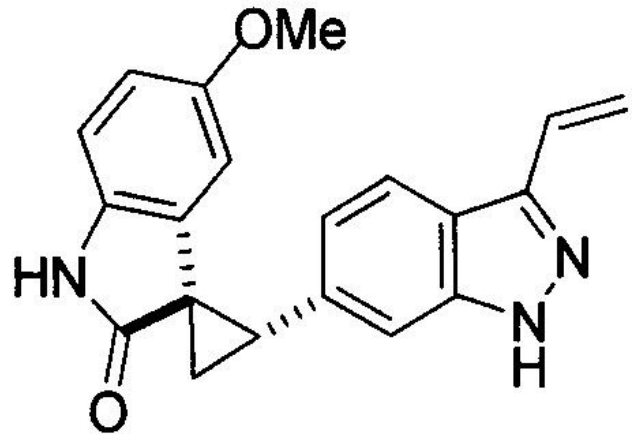
[0235] (1R*,2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1-3'-인도린]-2'-원의 합성



[0236]

[0237] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 든 (1R*, 2S*)-2-(3-아오도-1H-인다졸-6-일)-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (802 mg, 2 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (462 mg, 3 mmol)에 $PhCl_3$/EtOH(8mL/4mL)이 첨가되었고, 이어서 1M Na_2CO_3 (3 mL, 3 mmol) 과 $Ph(Ph_3)_4$ (46 mg, 0.04 mmol, 2 mol %)가 첨가되었으며 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되었고, 이어서 120 ℃에서 3시간동안 마이크로웨이브되었다. 액상층의 정밀 검사후에, 용액은 EtOAc로 추출되고 플래쉬 크로마토그래피 (Hex/EtOAc 1:1)로 정제되어 밝은 노란색 거품으로서 크루드 타이틀 화합물 (512 mg)을 생성하고, 추가의 정제과정없이 이용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.74 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.10-6.88 (m, 5H), 6.54 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.06 (d, J=18.0 Hz, 1H), 5,92 (d. J= 7.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.46 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H);MS ESI 302.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{15}N_3O+H]^+$ 302.1.

[0238] (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1-3'-인도린]-2'-원의 합성

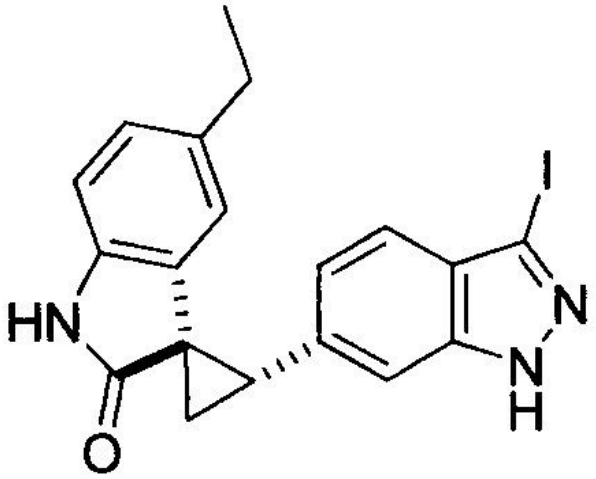


[0239]

[0240] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 든 (1R*,2S*)-2-(3-아이도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (1.00 g, 2.32 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (500 mg, 3.25 mmol)혼합물에 $PhCH_3$/EtOH (7 mL/3.5 mL)이 첨가되었고, 이어서 1M Na_2CO_3 (3 mL, 3 mmol)이 첨가되었다. 상온에서 1 시간동안 교반 후, Ph(Ph3)4 (50 mg, 0.043 mmol, 1.9 mol%)가 첨가되었고 생성되는 반응물은 아르곤으로 퍼지되었으며, 120 ℃에서 3 시간동안 마이크로웨이브되었다. 액상 정밀점검은 어두운 고형/거품의 형태로 타이틀 화합물 (3.10 g)을 제공하였으며 향후 추가 정제없이 이용되었다. 순수 화합물의 샘플은 플래쉬 크로마토그래피 (Hex/EtOAc 1:1)법으로 정제되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.89 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.01 (dd, J= 18.2 Hz, J=11.4 Hz, 1H overlapping with d, J= 6.8 Hz, 1H; 전체 2 H), 6.83 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.4 Hz, J=2.4 Hz, 1H), 6.09 (d. J= 18.0 Hz, 1H), 5.56 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.56(t, J= 7.6 Hz, 1H, partially overlapping with MeOH residue), 3.26 (s, 3H), 2.24 (dd, J=7.8 Hz, J=5.0 Hz, 1H), 2.18 (dd, J= 9.2 Hz, J=4.8 Hz, 1H);MS ESI 332.0 $[M+H]^+$, calcd for

$[C_{20}H_{17}N_3O_2+H]^+$ 332.1.

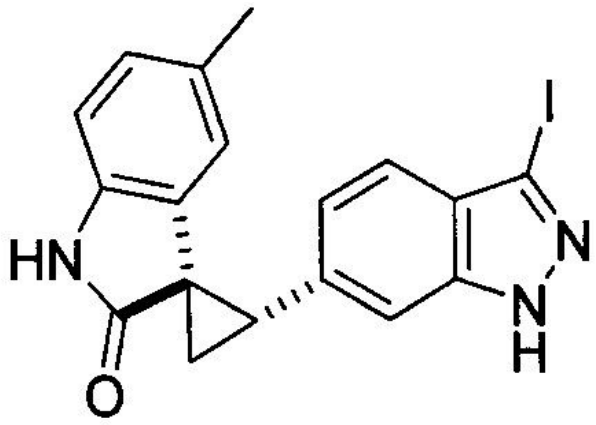
[0241] (1R*, 2S*)-5'-에틸-2-(3-아오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1-3'-인도린]-2'-원의 합성



[0242]

[0243] 단일 디아스테레오머로서 타이틀 화합물 (710 g, 2 단계에 대하여 33%, hex/MeOH로부터 트리유레이트화된)은 5-에틸인도린-2-원으 (885 mg, 5.5 mmol)과 3-아이도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (1.36 g, 5 mmol)으로부터 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로그프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 준비를 위한 방법에 이용된 방법에 따라서 밝은 오렌지색 고형물로서 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.44 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.99(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d. J= 7.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.17 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=8.0 Hz, J=4.8 Hz, 1H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.98 (dd, J=8.6 Hz, J=4.8 Hz, 1H), 0.60 (t, J=7.4 Hz, 1H);MS ESI 430.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{16}IN_3O+H]^+$ 430.0.

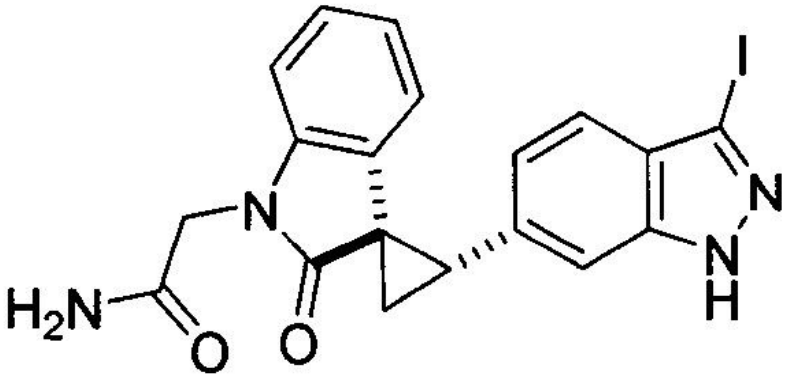
[0244] (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-2'-원의 합성



[0245]

[0246] 크루드 타이틀 화합 (2.06 g, 2 단계에 대하여 99%)은 5-메틸인도린-2-원 (772 mg, 5.25 mmol)과 3-아이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (1.36 g, 5 mmol)로부터 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원을 준비하는 방법을 이용하려 노란색 고형물로서 얻어졌다. NMR 분석 결과는 타이틀 화합물과 마이너 디아스테레오머는 6:1 혼합물 임을 나타냈다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ13.43 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.02(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (d. J= 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.18 (t, J= 8.2 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 3H);MS ESI 416.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O+H]^+$ 416.0.

[0247] 2-((1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드의 합성

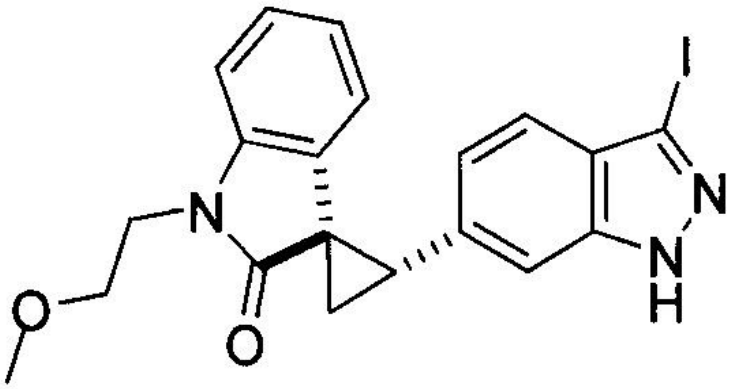


[0248]

[0249] MeOH (20 mL)에 녹은 2-(2-옥소인도린-1-일)아세트아마이드 (380 mg, 2 mmol)과 3-아이도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (544 mg, 2 mmol)의 혼합물에 파이페리딘 (0.04 mL)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 90분동안 75 ℃ (오일 온도)에서 가열되었다. 상온에서 냉각 후에, 생성되는 침전물은 썩션 여과에 의해 수집되어 노란색 고형물을 제공하였다 (850 mg).

[0250] 100 mL 플라스크에 든 트리메틸썰포니움 아이오다이드 (880 mg, 4 mmol)과 60% NaH (486 mg, 12 mmol) 혼합물에 DMF (5 mL)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 5분간 교반되었고 이어서 DMF (20 mL)에 녹은 상기 노란색 고형물 (850 mg) 서스펜션이 피펫을 이용하여 첨가되었다. 첨가후에, 생성되는 핑크 색 혼합물은 2시간 동안 상온에서 교반되었고 이어서 0 ℃로 냉각되었다. 반응물은 ice/H_2O, 포화 NH_4Cl (15 mL)로 쿠엔치되었고, 이어서 전체 부피가 100 mL이 되도록 ice/H_2O가 첨가되었다. 2분동안 상온에서 교반된 다음, 생성되는 침전물은 썩션 여과에 의해 수집되어 핑크색 고형물로서 건조후에 크루드 타이틀 화합물 (805 mg, 2단계에 대하여 88%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (s,1H, NH), 7.49 (s, 1H), 7.31(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (t, J=7.6 Hz, 1H, partially overlapping with peak at 7.03 ppm), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H, partially overlapping with peak at 7.06 ppm), 6.86(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.38 (t, J= 18.4 Hz, 2H), 3.26 (t, J=8.8 Hz,1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.10-2.04(m, 1H);MS ESI 459.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{15}IN_4O_2+H]^+$ 459.0.

[0251] (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원의 합성

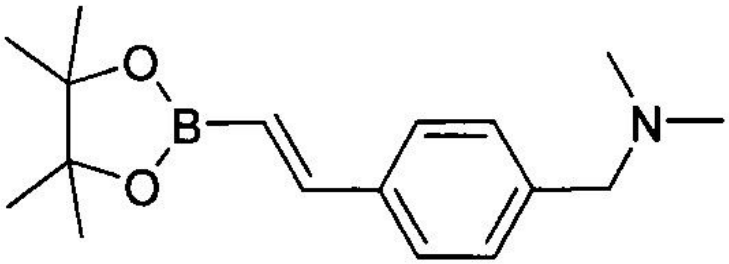


[0252]

[0253] 크루드 타이틀 화합물 (750 mg, 2단계에 대하여 82%)는 1-(2-메톡시에틸)인도린-2-원 (382 mg, 2 mmol)과 3-아이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (544 mg, 2 mmol)로부터 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이틀로프로페인-1.3'-인도린]-2'-원을 합성하기 위한 방법을 이용하여 밝은 베이지색 고형물로서 얻어졌다. NMR 결과는 타이틀 화합물과 마이너 디아스테레오머의 6:1 혼합물임을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m,2H), 6.98 (d, J=8.3 Hz, 1H),

6.64-6.56 (m, 1H), 6.01(d, J=7.3 Hz, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.25 (s, 3H and t, J=, J=8.6 Hz,1H overlapping; 전체 4H), 2.37 (t, J=6.1 Hz, 1H),2.05 (dd, J=9.0 Hz, J=5.0 Hz, 1H);MS ESI 460.1$[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{18}N_3O_2+H]^+$ 460.0.

[0254] (E)-N,N-디메틸-1-(4-2-(4,4,5,5,-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민의 합성

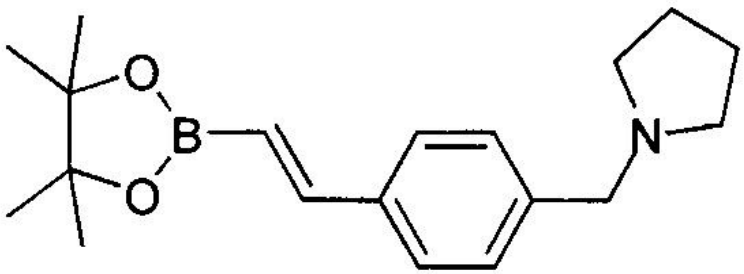


[0255]

[0256] 빙초산 (3 방울)이 DCE (6.5 mL)에 녹은 4-에틸벤즈알데하이드 (250.7 mg,1.93 mmol), 디메틸아민 (2M in THF, 1.5 mL, 3.0 mmol) 그리고 NaBH(OAc)3 (616 mg 2.91 mmol)에 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 2.5시간동안 교반되었다. 반응은 포화 액상 $NaHCO_3$ (~40 mL)로 쿠엔치되었다. 산물은 CH_2Cl_2 (100 mL, 이어서 2 x 50 mL)로 추출되었고, 이어서 모아진 유기층은 브린 (25 mL)로 세척되고, 건조되고 (Na_2SO_4) 그리고 진공 상태에서 증발되었다. Biotage Isolea (실리카, 0-3% 2M NH_3-메탄올/CH_2Cl_2)에 의한 정제는 1-(4-에틸페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (280.1 mg, 92%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.46 (d, J=8 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.07(s, 1H), 2.24 (s, 6H).

[0257] 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란 (1.20 mL, 8,23 mmol)은 톨루엔 (9.0 mL)에 녹은 아르곤 퍼지된 1-(4-에티닐)페닐)-N, N-디메틸메탄아민 (262 mg, 1.65 mmol)과 $HRuCl(CO)(Ph_3)_3$ (104.1 mg, 0.11 mmol)에 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 50℃에서 12시간동안 가열되었다. 산물은 Et_2O (250 mL)로 추출되었고, 그리고 유기층은 연속적으로 물 (3 x 20 mL) 그리고 브린 (20 mL)로 세척되고, 건조되고 (Na_2SO_4) 그리고 진공에서 증발되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 50-100% Et_2O에 녹은 CH_2Cl_2)로 정제되어 (E)-N,N-디메틸-1-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (402 mg, ^{1}H NMR에 의해 20% 피나콜 불순물을 가진다고 분석됨, 68% 수율)을 제공한다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.46 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40 (d,1H), 7.28 (d, 2H), 6.16(d, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.32 (s, 12 H); MS ESI 288.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{26}BNO_2+H]^+$ 288.2

[0258] ((E)-1-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이로리딘의 합성



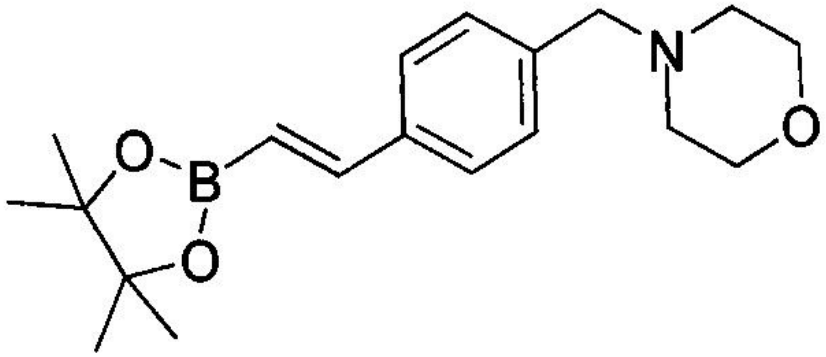
[0259]

[0260] 빙초산 (0.2 mL)이 DCE (35 mL)에 녹은 4-에티닐벤즈알데하이드 (1 g, 7.5 mmol), 파이로리딘 (1.2 mL, 15 mmol) 그리고 $NaBH(OAc)_3$ (2.5g, 11.5 혼합혼합물에 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 2시간동안 교반되었다. 반응은 포화 액상 $NaHCO_3$ (50 mL)로 쿠엔치되었다. 산물은 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출되었고, 모아진 유기층은 브린 (25 mL)으로 세척되고, 건조되고 ($MgSO_4$) 그리고 진공에서 증발되어 정량적인 수율로 1-(4-에티닐

페닐)파이로리딘을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.45(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.06(s, 1H), 2.51 (bs, 4H), 1.80(bs, 4H).

[0261] 톨루엔 (20 mL)에 녹은 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (1.9 g, 15 mmol)에 1-4-(에티닐페닐)파이로리딘 (1 g, 5 mmol)과 $HRuCl(CO)(Ph_3)_3$ (120 mg, 0.11 mmol)이 아르곤하에서 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 50 ℃에서 4시간동안 가열되었다. 산물은 EtOAc (250 mL)로 추출되었고, 유기층은 연속적으로 물 (3 x 20 mL) 그리고 브린 (20 mL)로 세척되었고, 건조되어 ($MgSO_4$), 진공 상태에서 증발되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 0-20% MeOH/EtOAc)에 의한 정제에 의해 타이틀 화합물 (1.2 g, 77%)가 생성되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.45(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J=18.6 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.15 (d, J= 18.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.51(bs, 4H), 1.79 (bs, 4H), 1.32(s, 12H).

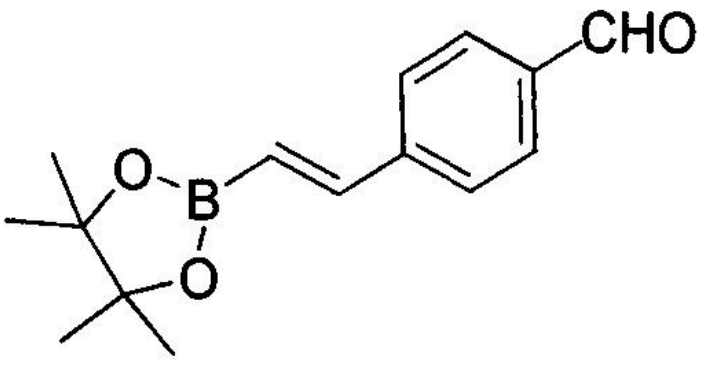
[0262] (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린의 합성



[0263]

[0264] 타이틀 화합물 (4.35 g, 71%)는 4-(4-브로모벤질)모르포린 (4.18 g, 16.3 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (3 mL, 17.7 mmol, 1.1 eq.)으로부터 예 A51A의 준비를 위한 방법 ($PhCH_3$ = 30 mL, 1 mol% $Pd(P^tBu_3)_2$, 80 ℃, 1 시간)을 이용하여 백색 노란색 고형물로서 준비되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J=18.4 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.16 (d, J= 18.0 Hz, 1H), 3.72 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.50(s, 2H), 2.47-2.42 (m, 4H), 1.32 (s, 12H); MS ESI 330.1$[M+H]^+$ calcd for $[C_{19}H_{28}BNO_3 + H]^+$ 330.2.

[0265] (E)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐벤즈알데하이드의 합성

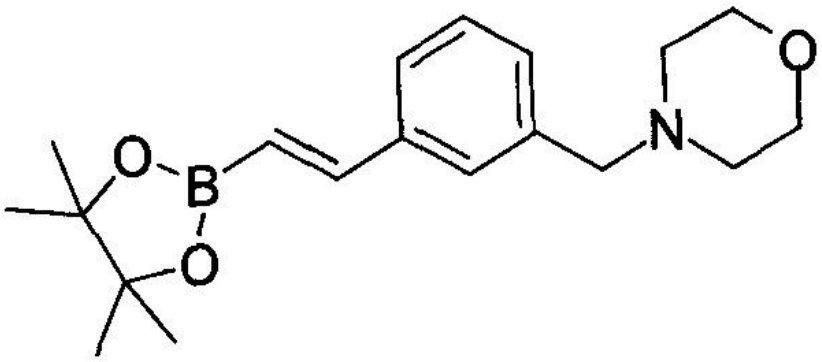


[0266]

[0267] 타이틀 화합물 (498 mg,71%)는 4-브로모벤즈알데하이드 (500 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)로부터 예 A51A를 준비하기 위한 방법($PhCH_3$ = 8 mL, 2 mol% $Pd(P^tBu_3)_2$, 80 ℃, 종야)을 이용하여 밝은 노란색 고형물로서 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.01 (s,1H), 7.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J= 18.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J=18.4 Hz,

1H), 1.34 (s, 12H); MS ESI 258.9[M+H]$^+$, calcd for [$C_{15}H_{19}BO_3$ + H]$^+$ 259.1.

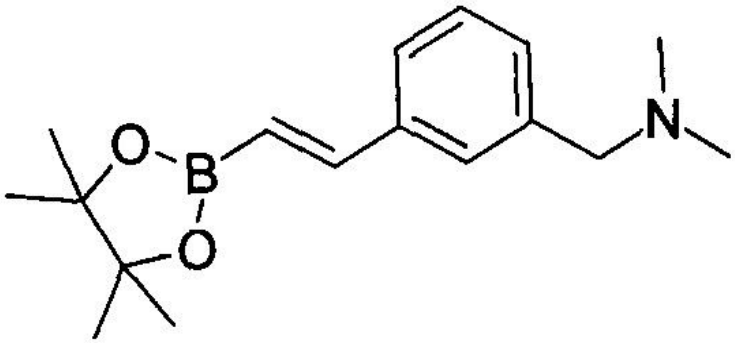
[0268] (E)-4-(3-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린의 합성



[0269]

[0270] DCE (15 mL)에 녹은 3-에티닐벤즈알데하이드 (650 mg, 5 mmol)과 모르포린 (0.87 mL, 10 mmol)에 $NaBH(OAc)_3$ (1.325 g, 6.25 mmol)이 첨가되었고, 이어서 AcOH (0.2 mL)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 2시간동안 교반되었다. 액상 정밀 점검에 이어 EtOAc에 의한 추출이 실행되어 크루드 4-3-(에티닐벤질)모르포린 (0.98 g)이 밝은 갈색 오일로서 생성되었다. 타이틀 화합물은 예 A42A를 준비하기 위한 방법 (1.75 g, 2단계에 대하여 정량적 수율)은 ($PhCH_3$= 12 mL, 1mol % $HRuCl(CO)(Ph_3)_3$, 50 ℃. 2h)을 이용하여 밝은 갈색 오일로서 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.47 (s,1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 2H), 6.19(d, J=18.4 Hz, 1H), 3.78-3.68 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.52-2.42 (m, 4H), 1.32 (s, 12H); MS ESI 330.1[M+H]$^+$, calcd for [$C_{19}H_{28}BNO_3$ + H]$^+$ 330.2.

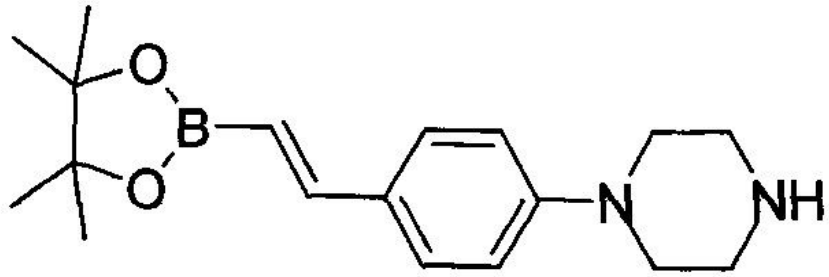
[0271] (E)-N,N-디메틸-1-(3-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)베닐)메탄아민의 합성



[0272]

[0273] 타이틀 화합물 (1.36 g, 2단계에 걸쳐서 정량적 수율)은 (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥가보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린을 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 12 mL, 2mol % $HRuCl(CO)(Ph_3)_3$, 50 ℃. 2h)을 이용하여 3-에티닐벤즈알데하이드 (520 mg, 4 mmol)와 Me_2NH(2M in THF, 3 mL, 6 mol)로부터 노란색 오일로서 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.47 (s,1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35-7.27(m,2H), 6.19(d, J=18.4 Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.53-2.43 (m, 4H), 1.32 (s, 12H); MS ESI 288.1 [M+H]$^+$, calcd for [$C_{17}H_{26}BNO_2$ + H]$^+$ 288.2.

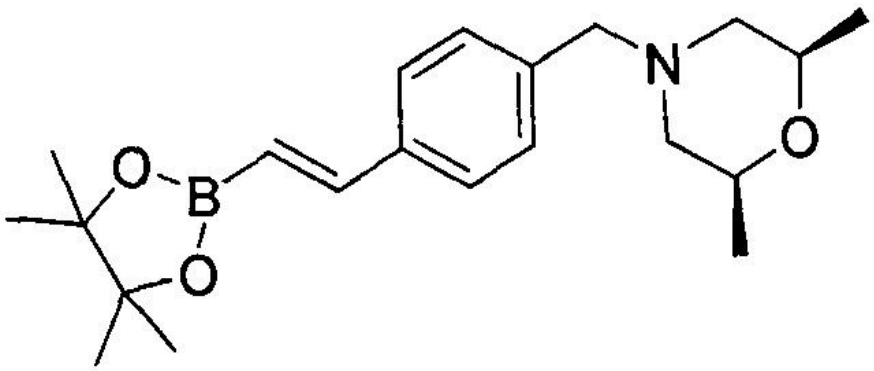
[0274] (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)파이페라진의 합성



[0275]

[0276] 타이틀 화합물 (267 mg,68%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 12 mL, 2mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃. 2h)을 이용하여 1-(4-브로모페닐)파이페라진 (653 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로란 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 e.q.)로부터 노란색 고형물로 얻어졌다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J=18.4 Hz, 1H), 6.89(d, J=8.0 Hz, 2H), 5.86 (d, J=18.8 Hz, 1H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 4H), 1.22 (s, 12H); MS ESI 315.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{27}BN_2O_2 + H]^+$ 315.2.

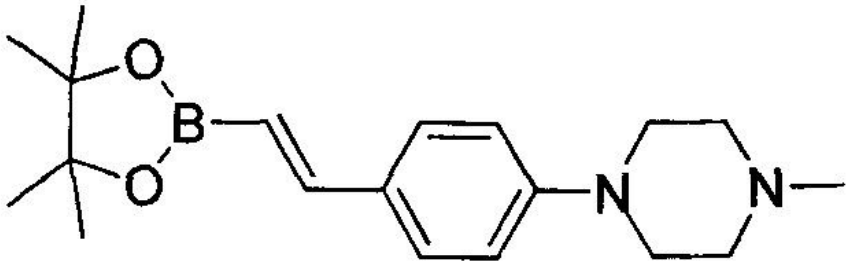
[0277] 시스-2,6-디메틸-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린의 합성



[0278]

[0279] 타이틀 화합물 (2.52 g,71%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 25 mL, 1 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃. 2h)을 이용하여 4-(4-브로모벤질)-시스-2,6-디메틸모르포린 (2.82 g, 10 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (1.85 mL, 11 mmol, 1.1 eq.)로부터 백색 고형물로 얻어졌다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.46 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J=18.4 Hz, 1H), 7.30(d, J=7.6 Hz, 2H), 6.16(d, J=18.4 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.70 (d J=10.8 Hz, 2H), 1.75 (t, J=10.2 Hz, 2H),1.32 (s, 12H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS ESI 358.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{21}H_{32}BNO_3 + H]^+$ 358.2.

[0280] (E)-1-메틸-4-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐파이페라진의 합성

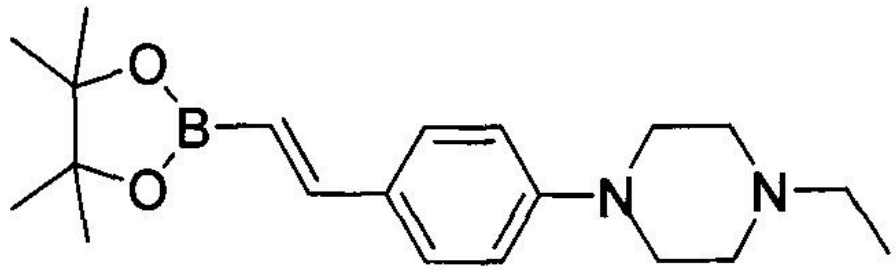


[0281]

[0282] 타이틀 화합물 (674 mg, 76%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 10 mL, 2 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃. 2h)

을 이용하여 1-(4-브로모벤질)-4-메틸파이페라진 (691 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)로부터 밝은 노란색 고형물로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=18.4 Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.99 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.26-3.33 (m, 4H), 2.65-2.59 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.31 (s, 12 H); MS ESI 329.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{29}BN_2O_2 + H]^+$ 329.2.

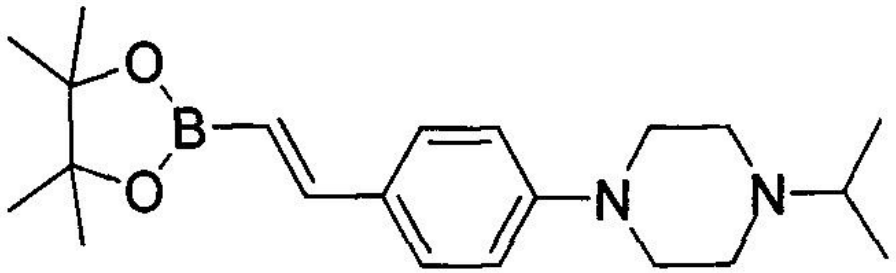
[0283] (E)-1-에틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진의 합성



[0284]

[0285] 타이틀 화합물 (601 mg, 65%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 12 mL, 2 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃. 2h)을 이용하여 1-(4-브로모벤질)-4-에틸파이페라진 (729 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)로부터 밝은 노란색 고형물로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=18.0 Hz, 1H), 6.88(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=18.0 Hz, 1H), 3.28(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.61 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.48 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 12 H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS ESI 343.1$[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{31}BN_2O_2 + H]^+$ 343.2.

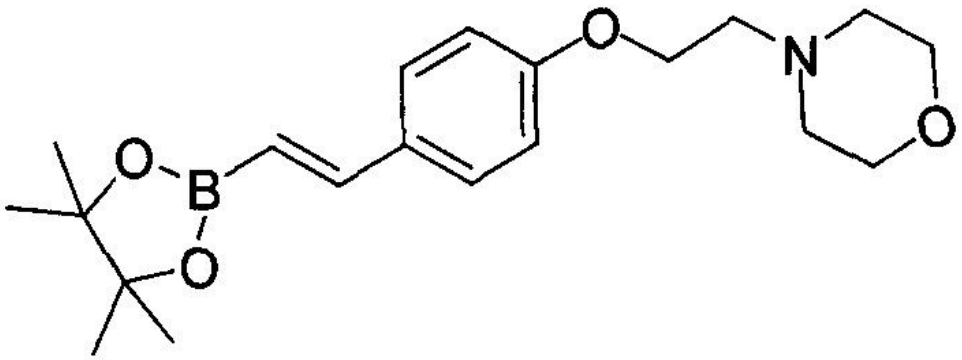
[0286] (E)-1-아이소프로필-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진의 합성



[0287]

[0288] 타이틀 화합물 (504 mg, 52%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 10 mL, 2 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃, 종야)을 이용하여 1-(4-아이도페닐)-4-아이소프로필파이페라진 (894 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)로부터 밝은 오렌지색 고형물로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.41 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=18.4 Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4 Hz, 2H), 5.98 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.26(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.76-2.66 (m, 5H),1.32 (s, 12 H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS ESI 357.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{21}H_{33}BN_2O_2 + H]^+$ 357.3.

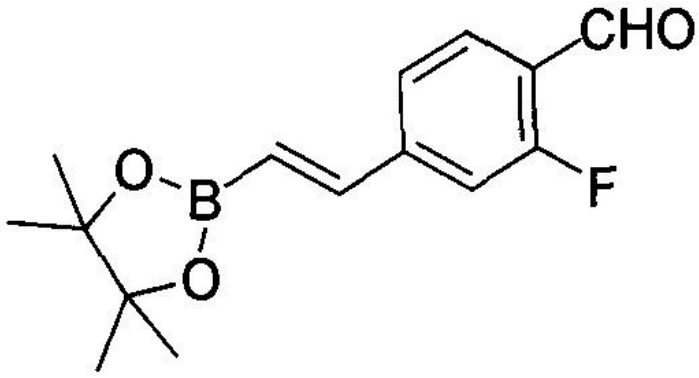
[0289] (E)-4-(2-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)페녹시)에틸)모르포린



[0290]

[0291] 타이틀 화합물 (902 g, 72%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 12 mL, 2 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃, 종야)을 이용하여 4-(2-(4-브로모페녹시)에틸)모르포린(1 g, 3.50 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.6 mL, 3.58 mmol, 1.02 eq.)로부터 백색 고형물로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.28 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J=18.4 Hz, 1H), 6.70(d, J=8.0 Hz, 2H), 5.88 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.90(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 4H),2.59 (t, J= 4.8 Hz, 2H), 2.42-2.32 (m, 4H), 1.15 (s, 12H); MS ESI 360.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{30}BNO_4 + H]^+$ 360.2.

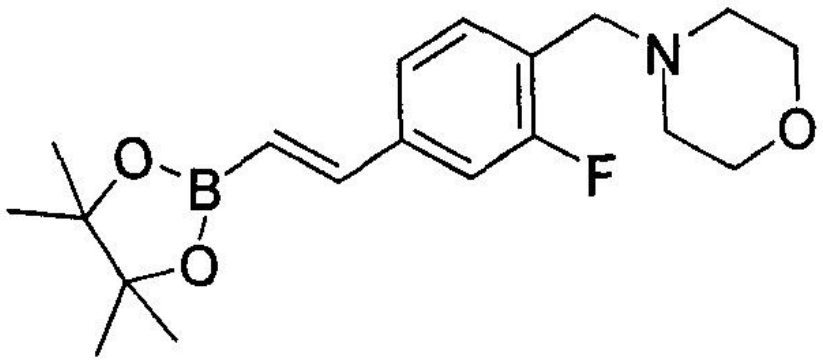
[0292] (E)-2-플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드의 합성



[0293]

[0294] 타이틀 화합물 (610 mg, 55%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 10 mL, 1 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃, 1.5 시간)을 이용하여 4-브로모-2-플로로벤즈알데하이드 (812 mg, 4 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.8 mL, 4.8 mmol)로부터 노란색 고형물로 얻어졌다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.34 (s, 1H), 7.85 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.35 ppm), 7.35 (d, J=17.2 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.36 ppm), 7.26(d, J=11.2 Hz,1H, partially overlapping with $CDCl_3$ residue), 6.32 (d, J=18.4 Hz, 1H), 1.33(s, 12H).

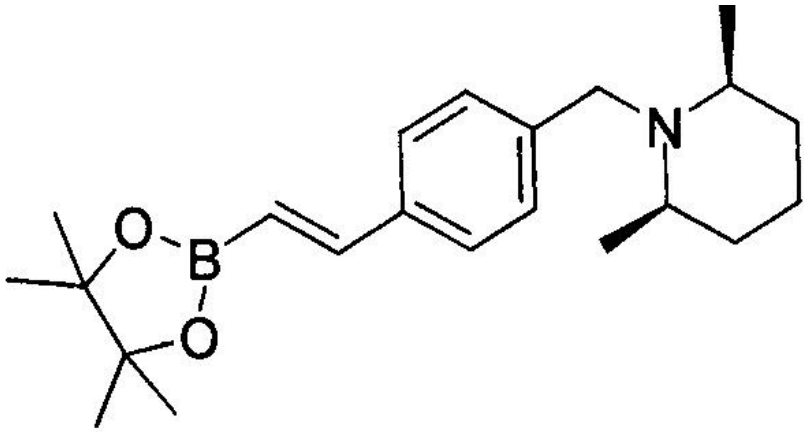
[0295] (E)-4-(2-플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린의 합성



[0296]

[0297] DCE (20 mL)에 녹은 (E)-2-플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐벤즈알데하이드 (0.61 g, 2.2 mmol)과 모르포린 (0.3 mL)혼합물 에 $NaBH(OAc)_3$ (636 mg, 3 mmol)이 첨가되고, 이어서 AcOH (0.5 mL)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 2시간동안 상온에서 교반되었다. 반응은 포화 $NaHCO_3$ (10 mL), H_2O (10 mL)로 쿠엔치되었고 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출되었다. 용매는 진공에서 제거되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (0.72 g, 94%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.2-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 4H), 1.14 (s, 12H); MS ESI 348.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{27}BFNO_3 +H]^+$ 348.2.

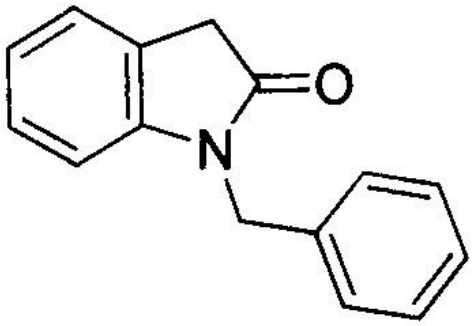
[0298] 시스-2,6-디메틸-1-(4-((E)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘의 합성



[0299]

[0300] 타이틀 화합물 (0.45 g, 55%)는 예 A51A를 준비하기 위한 방법 ($PhCH_3$= 10 mL, 2.5 mol % $Pd(^tBu_3)_2$, 80 ℃, 75 분)을 이용하여 4-(4-브로모벤질)-시스-2,6-디메틸파이페리딘 (0.60 g, 2.13 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.44 mL, 2.6 mmol)로부터 노란색 오일 형태로 얻어졌다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (d, J= 8.0 Hz, 2H,partially overlapping with the peak at 7.40 ppm), 7.40 (d, J=18.8 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.43 과 7.36 ppm), 7.36 (d, J=8.4 Hz,2H, partially overlapping with the peak at 7.40 ppm), 6.14 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.53-2.44 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 3H), 1.40-1.28 (m, 3H), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS ESI 356.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{27}H_{34}BNO_2 +H]^+$ 356.3.

[0301] N-벤질-옥신돌의 합성

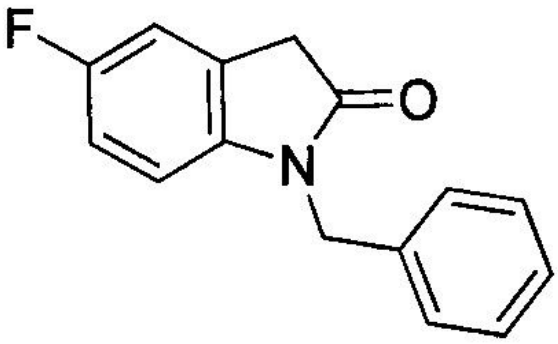


[0302]

[0303] 문헌 (C.Martin 과 E.M. Carreira, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 11505-11515)에 나와있는 절차를 따라서 준비되었다. 건조 DMF (125 mL)에 녹은 교반된 이사틴 용액 (10.0 g, 68 mmol)은 아이스 배스에서 냉각되었고 이어서 10 포션의 소디움 하이드라이드 (미네랄 오일 60 wt %, 2.86 g, 71.5 mmol)이 첨가되었다. 오렌지색 용액은 빠르게 보라색으로 바뀌었다. 추가로 가스가 생성됨이 관찰되지 않았을 때, 벤질 브로마이드 (13.4 g, 78.0 mmol)이 주사기로 첨가되었다. 20 분 안에 오렌지색으로 색이 바뀌었다. 물 (300 mL)이 교반과 동시에 첨가되었고, 생성되는 오렌지-적색 침전물은 여과에 의해 수집되고 물과 약간의 차가운 에탄올로 세척되었다. 고형물은 끓는 에탄올 (300 mL)로부터 재결정화되어 길고 적색 바늘로서 N-벤질이사틴 (13.7 g, 85%)를 생성하였다.

[0304] N-벤질이사틴 (13.0 g, 55 mmol)은 하이드라진 수화물 (60 mL)과 혼합되고 오일 배스에 놓여졌다. 혼합물은 125 ℃까지 여러단계로 가열되어, 첫번째 녹색 슬러지, 이어서 끈적한 고형물로의 노란색 클럼프로 변하였다. 125℃에서 전체 5시간동안 가열된 후, 혼합물은 냉각되고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출되었다. 모아진 유기 포션들은 1.0 M 액상 H_2SO_4으로 두번, 절반-포화된 브린으로 한 번 이어서 브린으로 세척되었고 $MgSO_4$에 대하여 건조되고, 여과되고 농축되어 엷은 노란색 고형물을 제공하였다. 에테르/펜텐으로부터의 재 침전은 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (9.6 g, 75%)을 제공하였다. 스펙트랄 데이타는 문헌에 제시된 것과 매치되었다 (C.Martin 과 E.M. Carreira, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 11505-11515).

[0305] 1-벤지-5-플로로인도린-2-원의 합성



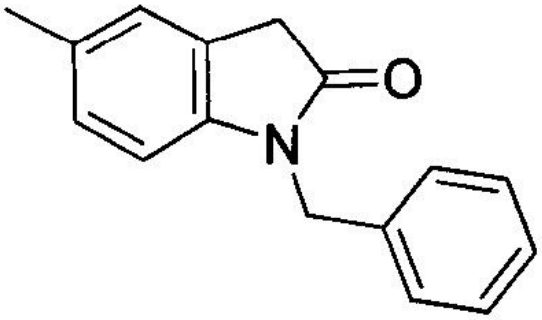
[0306]

[0307] N-벤질이사틴 합성과 유사한 방법으로, 5-플로로이사틴 (10.0 g, 60.5 mmol)은 오렌지 적색 파우더로서 5-플로로-N-벤질이사틴을 생성하였다 (14.5 g, 93%). 쿠르드 산물은 추가 정제없이 다음 단계에 이용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.21 (m, 5H), 6.95 (d, J=7.6 Hz,1H), 6.84 (t, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.89 (s, 2H); MS ESI 255.9 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{15}H_{10}FNO_2 + H]^+$ 255.07.

[0308] 타이틀 화합물은 N-벤질-옥신돌 합성법에 따라서 5-플로로-N-벤질이사틴 (14.5 g, 56.8 mmol)을 이용하여 준비되었다. Et_2O; 헥세인을 이용한 트리유레이션은 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (10.3 g, 75%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30-7.26 (m, 5H), 7.00 (d, J=7.6 Hz,1H), 6.87 (t, 1H), 6.63 (m, 1H),

4.91 (s, 2H), 3.63 (s, 2H) ; MS ESI 241.9 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{15}H_{10}FNO_2 + H]^+$ 241.9.

[0309] 1-벤질-5-메틸린돌린-2-원의 합성

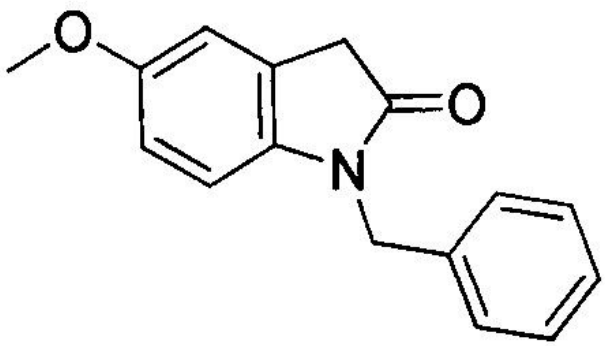


[0310]

[0311] DMF (100 mL)에 녹은 5-메틸이사틴 (8.05 g, 50 mmol)과 K_2CO_3 (8.16 g, 60 mmol)의 혼합물에 BnBr (6.5 mL, 55 mmol)이 2분에 걸쳐서 한 방울씩 첨가되었다. 첨가된 후에, 생성되는 혼합물은 75℃ 오일 배스에서 1.5시간 동안 가열되었다. 상온으로 냉각 후에, 반응 혼합물은 ice/cold water (250 mL) 위로 부어지고, H_2O (50 mL)으로 린스되고 5분간 교반되었다. 생성되는 침전물은 썩션 여과에 의해 수집되고 공기 중에서 건조되어 어두운 적색 고형물로서 1-벤질-메틸이사틴을 제공하였다. MS ESI $[M + H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{13}NO_2 + H]^+$ 252.1.

[0312] 1-벤질-5-메틸이사틴은 DMSO (100 mL)에 서스펜션되고 0 ℃로 냉각되었다. 하이드라진 하이드레이트 (5 mL)이 5분에 걸쳐서 한방울씩 첨가되었다. 첨가후에, 생성되는 맑은 적색 용액은 2시간 동안 120 ℃에서 가열되고 이어서 5시간동안 140 ℃에서 가열되었다. 상온으로 냉각 후에, 1L 에르렌마이어 플라스크에 부어지고, H_2O (50 mL)로 세척된 후 전체 부피가 300 mL이 되도록 얼음이 추가되었다. 2M HCl (50 mL)이 첨가되고 반응물은 EtOAc (200 mL x 2, 이어서 100 mL)으로 추출되고, 유기층은 건조되었다 (Na_2SO_4). 높은 진공 조건에서 2일 동안 건조 후의 용매의 제거는 어두운 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (12.53 g, 2단계에 대하여 정량적인 수율, 약간의 DMSO 잔류물이 남아있음). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35-7.29 (m, 5H), 7.09 (s, 1H), 6.97(d, J=7.6 Hz,1H), 6.61 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); MS ESI 238.0. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{15}NO + H]^+$ 238.1.

[0313] 1-벤질-5-메톡시인도린-2-원의 합성



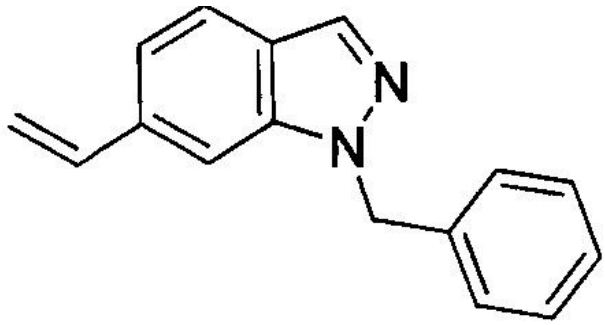
[0314]

[0315] 건조 DMF(40 mL)에 녹은 교반된 5-메톡시이사틴 (5.0 g, 28 mmol)은 아이스 배스에서 냉각되고 이어서 소디움 하이드라이드 (미네랄 오일 60 wt%, 1.7 g, 42 mmol)이 천천히 첨가되어 어두운 적색 용액은 빠르게 검은색으로 전환되었다. 20 분동안 교반된 후, BnBr (3.7 mL, 31 mmol)이 주사기로 반응 혼합물애 첨가되고 생성되는 혼합물은 1시간동안 교반되었다. 물 (150 mL)이 교반하면서 첨가되었고, 이어서 생성되는 흑적색 침전물은 여과에 의해 수집되었으며 어두운 적색 고형물로서 1-벤질-5-메톡시인도린-2,3-디온을 제공하였다 (6.1 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.31 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.03(d, J=8.1 Hz,1H), 6.68 (d, J= 8.6 Hz, 1H),

4.92 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); MS ESI 268.1. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{13}NO_3 + H]^+$ 268.09.

[0316] DMSO (15 mL)에 녹은 1-벤질-5-메톡시인도린-2,3-디온 (6.1 g, 23 mmol)과 하이드라진 수화물 (50-60% 그레이드, 2.9 mL, ca. 2 eq)이 140 ℃로 오일 배스에서 가열되었다. 3 시간 후에, 혼합물은 냉각되고, 물과 EtOAc로 희석되고, 층들은 분리되고 액상층은 EtOAc (30 mL)으로 3차례 추출되었다. 모아진 유기층 포션은 2M H_2SO_4, 브린으로 세척되었고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 여과, 농축되어 끈적한 갈색 오일로서 크루드 산물을 생성하였다. 크루드 산물은 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인에 녹은 20-50% EtOAc)에 의해 정제되어 갈색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (5.0 g, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.23 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 6.69(d, J=8.3 Hz,1H), 6.61 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 2H); MS ESI 254.0. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{15}NO_2 + H]^+$ 254.1.

[0317] N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸의 합성



[0318]

[0319] 방법 1: THF/물 (9:1, 350 mL)에 녹은 N1-벤질-6-브로모-1H-인다졸 (10.2 g, 35.5 mmol)과 NaOH (4.3 g,107 mmol)의 혼합물은 질소와 퍼지되었다. 별도의 플라스크 안에, $Pd(OAc)_2$ (0.16 g, 0.7 mmol, 2 mol%)와 PPh_3 (0.37 g, 1.4 mmol, 4 mol %)가 동시에 질소-퍼지화된 건조 THF (35 mL)에서 10분간 교반되어 약간의 서스펜션 고형물을 가지는 적색 용액을 형성하였다. 비닐보로닉 산 피나콜 에스터 (7.5 mL, 44.4 mmol)과 카탈리스트 용액이 반응 혼합물에 첨가되었고, 생성되는 용액은 한번 더 질소와 퍼지되었다. 혼합물은 65 ℃로 예열된 오일 배스에서 가열되었다; TLC 분석 결과는 7시간 안에 시작 물질의 소모를 나타낸다. 혼합물은 감압 조건하에서 대부분의 THF를 제거하기 위해 농축되고, 물 (50 mL), 브린 (50 mL) 그리고 EtOAc (250 mL)로 희석되었다. 층들은 분리되고 액상 층은 추가로 EtOAc(4 x 50 mL)로 추출되었다. 모아진 유기층 포션들은 브린으로 세척되었고, Na_2SO_4에 대하여 건조되고, 여과되어 농축되어 (70 ℃/20 mbar) 크루드 산물을 제공하였다. 이것은 싸이클로헥세인에 녹은 10-20% EtOAc를 이용한 실리카 겔에서 크로마토그래피가 실시되어 정치시 고형화되는 노란색 오일로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (7.5 g, 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, J=7.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J=17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J=17.5 Hz,1H), 5.53 (s, 2H), 5.26 (d, J=10.9 Hz, 1H); MS (ES+): 235 $[M+H]^+$;calcd for $[C_{16}H_{14}N_2 + H]^+$ 235.1.

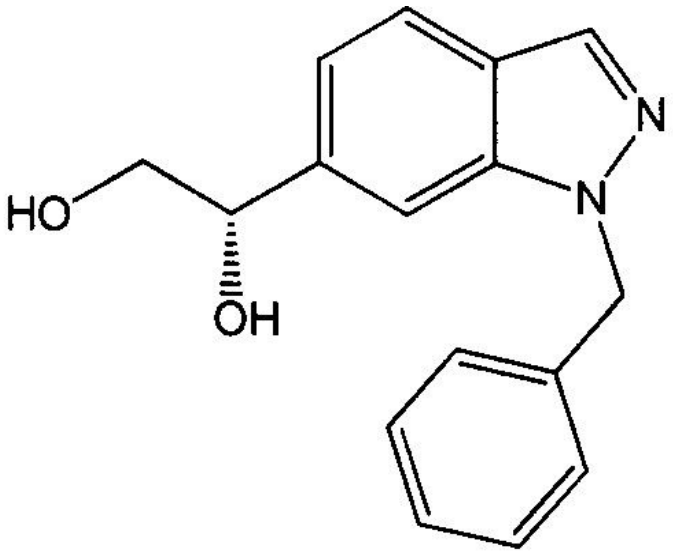
[0320] 방법 2: 4,4,6-트리메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보리난을 이용하여, THF/물 (5:1, 15 mL)에 녹은 N1-벤질-6-브로모-1H-인다졸 (1.44 g, 5.0 mmol)과 NaOH (0.4 g, 10.0 mmol) 혼합물은 질소로 퍼지되었다. 별도의 플라스크 안에, $Pd(OAc)_2$ (11 mg, 0.05 mmol, 1 mol %)과 PPh_3 (26 mg, 0.1 mmol, 2 mol %)이 질소-퍼지된 THF (2.5 mL)에 10분동안 함께 교반되어 약간의 서스펜션화 고형물을 포함하는 적색 용액을 생성하였다. 이용된 THF는 HPLC 그레이드이었고 억제제는 없었다;저위 그레이드나 안정화된 THF의 효과는 알려진 바가 없다. 4,4,6-트리메틸-2-비닐-1, 3, 2-디옥사보리난 (1.12 mL, 6.5 mmol)과 카탈리스트 용액은 반응 혼합물에 첨가되었고, 생성되는 용액은 질소로 한번더 퍼지되었다. 혼합물은 65℃로 맞추어진 오일 배스에서 가열되었음; 가열은 24시간동안 계속되었지만 반응은 아마 8시간 이내에 완결되었다. 크루드 혼합물은 이어서 높은 희석이 이용된 동일한 스케일의 병행하는 두번째 반응과 모아졌다. 혼합물은 감압조건에서 농축되어 대부분의 THF를 제거하였고, 이어서 물, 브린 그리고 싸이클로헥세인으로 희석되었다. 층들은 분리되고 액상 페이즈는 TLC 분석에 의해 원하는 산물들이 추출될 때까지 (3-4 차례 추출) 추가로 싸이클로헥세인으로 추출되었다.모아진 유기포션은 브린으로 세척

되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고, 그리고 이어서 1cm 실리카 패드를 통하여 베이스라인 물질을 제거하였다. 실리카에 남아있는 어느 산물이라도 싸이클로헥세인에 녹은 10% EtOAc (이 용출액에는 Rf. 0.15)를 이용하여 추출되었다. 모아진 추출물은 농축되어 정치시 고형화되며 이어지는 반응에 사용되기 위해 충분한 순도를 가지는 노란색 오일로서 타이틀 화합물 (2.05 g, 88%)를 제공하였다.

[0321] 방법 3: N1-벤질-6-브로모-1H-인다졸 (상기 방법3에서 얻어진 크루드 물질의 절반)은 아래와 같이 두 배치로 처리되었음: THF/물 (5:1, 1.5 L; HPLC 그레이드 억제제-프리 THF)에 녹은 크루드 N1-벤질-6-브로모-1H-인다졸 (153 g, 벤질레이션/평형에서 100% 수율을 가정할 때 최대 0.5 mol을 포함)과 NaOH (40 g, 1.0 mol)은 질소로 퍼지되었다. 별도의 플라스크안에, $Pd(OAc)_2$ (1.13 g, 5.0 mmol, 1 mol%)과 PPh_3 (2.6 g, 10.0 mmol, 2 mol %)이 함께 질소로 퍼지된 THF (250 mL)에서 10분간 교반되어 약간의 서스펜션된 고형물을 가지는 적색 용액을 제공하였다. 4,4,6-트리메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보리난 (112 mL, 0.65 mol)과 카탈리스트 용액이 반응 혼합물에 첨가되었고, 생성되는 용액은 한차례 더 질소로 퍼지되었다. 혼합물은 60 ℃로 맞추어진 오일 배스에서 종야로 가열되었다. 샘플의 ^1H NMR은 어떤 시작 물질들이 남아있는지를 나타냈고, 그래서 추가의 비닐 공여체 (30 mL)이 반응 종결을 위하여 첨가되었다. 두 배치의 혼합물은 모아지고 혼합물은 감압조건에서 농축되어 대부분의 THF를 제거하였고, 이어서 물, 브린 그리고 싸이클로헥세인으로 희석되었다. 층들은 분리되고 액상 페이즈는 TLC 분석에 의해서 모든 원하는 산물들이 추출됨을 나타날때 까지 추가로 싸이클로헥세인으로 추출되었다 (전체 3.5 L 싸이틀로헥세인). 모아진 유기 포션들은 브린으로 세척되고, MgSO4에 대하여 건조되고 이어서 2 cm 실리카 패드를 통과하여 베이스라인 물질을 제거하였다. 실리카에 잔류하는 모든 산물은 싸이클로헥세인에 녹은 10% EtOAc (이 용출에서 Rf. 0.15)를 이용하여 용출되었다. 모아진 용출액은 농축되어 309 g의 타이틀 화합물,약간의 비닐 공여체로부터 유래한 디올, 그리고 벤질을 함유하는 불순물로 구성된 크루드 오일을 생성한다.

[0322] 방법 4: 추출된 N1-벤질-6-브로모-1H-인다졸(64.3 g, 0.144 moles)을 이용하여 수행된 추가의 반응은 추가 포션의 비닐 공여체에 필요없이 완전하게 전변되었고 하기에 추가의 정제없이 이용되는 세미-크루드-N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸 (55.5g, 정량적)을 생성하였다.

[0323] (S)-1-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-에탄-1,2-디올의 합성



[0324]

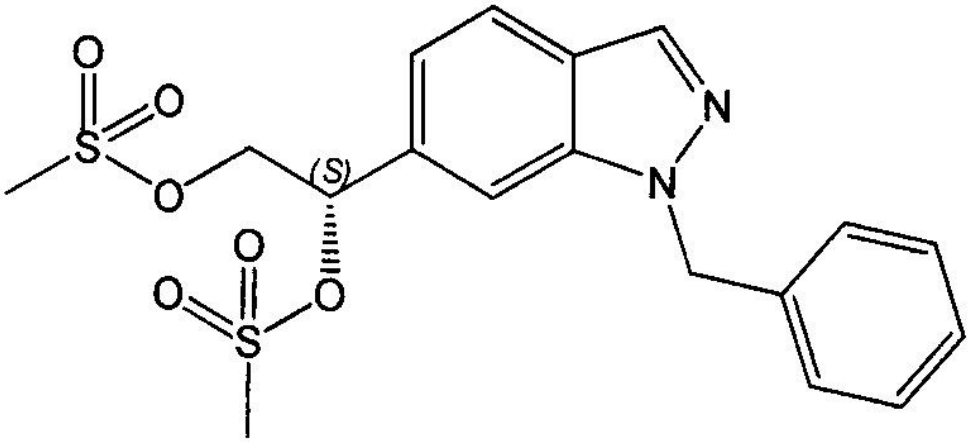
[0325] 방법 1: $K_3Fe(CN)_6$ (16.7 g, 51.0 mmol), K_2CO_3 (7.05 g, 51.0 mmol), $(DHQ)_2PHAL$ (0.13 g, 0.17 mmol, 1 mol %)와 $K_2OsO_4.2H_2O$ (12.8 mg. 0.034 mmol, 0.2 mol%)는 라운드바텀 플라스크에 놓여졌다. ^{t}BuOH와 물 (1:1, 160 mL)의 혼합물이 첨가되어 교반할 때 투명한 바이페이직 혼합물을 형성한다. 혼합물은 아이스 배스에서 냉각되어 분말로서 N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸 (4.0 g, 17.1 mmol)이 첨가되기 전에 부분적인 침전물을 형성한다. 생성되는 혼합물은 5시간동안 고형물이 더이상 보이지 않고 TLC 분석에 의해 시작 물질의 소모가 나타나지 않는다고 판단이 될때 까지 심하게 교반되었다. 반응은 소디움 메타썰파이트 (40 g)을 첨가하여 쿠엔치되어 반응 혼합물이 아이스배스로 넘치게 하는 비등점을 야기한다. 남아있는 물질은 아이스 배스에 첨가되었고 생성되는 혼합물 (약 1 L의 물과 얼음을 포함함)이 종야동안 교반되었고, 천천히 따뜻해졌다. 쎌라이트와 CH_2Cl_2 (200 mL)이 첨가

되었고, 혼합물은 철저하게 교반되었고 이어서 여과되었다. 고형물은 철저하게 추가로 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)으로 세척되었다. 바이페이직 여과물은 분리되고 액상층은 $CHCl_3$ (4 x 50 mL)으로 추출되었다. 모아진 유기 포션은 브린으로 세척되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 여과되어 농축되었다. 잔류물은 EtOAc으로 녹여지고 실리카 패드 (1 cm 깊이 x 8 cm 지름)를 통하여 여과되었고, 추가로 EtOAc로 용출되어 베이스라인 물질을 제거하였다. 용출물은 농축되었고 톨루엔으로 스트립되어 미량의 ^{t}BuOH를 제거하였다. 최종적으로 잔류물은 뜨거운 톨루엔 (10 mL/g)으로부터 재결정화되어 16.8 분에서 용출되는 메이져 (S) 엔안티오머로 구성된 백색 바늘형태 (3.87 g, 84%, 98.8 % ee)로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (Daicel Chiralpak IB (250 x 4.6 mm); 헵테인에서 아이소크라틱 10% 에탄올; 1 mL/ 분; ambient temp (ca. 22℃); 감지: 254, 230, 210 nm); 라세믹 레퍼런스 기준으로부터, 이 방법을 이용하여 (R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 14.8 분이었고 N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸은 5.4 분에서 용출되었다. ^{1}H NMR과 매스 스펙트랄 데이타는 위에서 얻어진 라섹믹 1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-에탄-1,2-디올과 동일하였다. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}$ p=13° (c 1.018, MeOH).

[0326] 방법 2: 세미-크루드 N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸 (위의 방법 4, 55.5 g)은 유사한 방법에 의해서 디하이드록시레이트화되어, 2 크롭의 고형물을 얻기 위한 재결정화 후에, 순수한 (S)-1-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-에탄-1,2-디올을 제공한다 (38 g, 정량적으로).

[0327] 방법 3: $K_3Fe(CN)_6$ (0.98 kg, 3 mol), K_2CO_3 (0.55 kg, 3 mol), $(DHQ)_2PHAL$ (3.9 g, 5.0 mmol) 그리고 $K_2OsO_4.2H_2O$ (0.37 g, 1mmol)이 오버헤드 교반기가 장착된 10 L 클램프-톱 반응 용기에 놓여졌다. ^{t}BuOH 와 물 (1:1, 7.5 L) 혼합물이 첨가되어 교반시 맑은 바이페이직 혼합물을 형성하였다. 혼합물은 Haake EK90 Chiller를 이용하여 냉각되어 크루드 N1-벤질-6-비닐-1H-인다졸 (ca 0.7-0.8 mol)을 첨가하기전에 부분적 침전을 생성하였다. 생성되는 혼합물은 철저하게 교반되었으나 냉각 배스에서 적절한 써큘레이션을 위한 공간이 충분하지 못하여 고형물로서 존재하였고 실제 온도는 주말에 걸쳐서 -20 ℃ 근처로 떨어졌다. 낮은 전변이 분명하였다. 반응 속도를 높이기 위해, 추가 $(DHQ)_2PHAL$ (2.5 mmol)과 $K_2OsO_4.2H_2O$ (0.5 mmol)이 첨가되었고, 혼합물은 약 10 ℃로까지 가열하였다; 이어서 반응은 만족할 만한 수준으로 진행되었다. 반응은 소디움 메타썰파이트 (1.5 kg)포션-와이즈 첨가에 의해 쿠엔치되었다. 혼합물은 상온에서 1시간 동안 교반되어 거의 투명해지었으며, 이어서 쎌라이트 패드로 통과되어 침전된 OsO_2 를 제거하였다. 여과물은 CH_2Cl_2 (4회 추출, 최종 부피 7 L)로 추출되었고, 모아진 유기 포션은 MgSO4에 대하여 건조되고 여과된 다음 농축되었다. 크루드 산물은 뜨거운 톨루엔 (10 mL/g)으로부터 재결정화되었다; 타이틀 화합물의 두 크롭들 (98.7%과 98.0%)은 수집되어 전체적으로 163.7 g(6-브로모-1H-인다졸로부터 55%)이었다.

[0328] (S)-메탄썰포닉 산 2-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-2-메탄썰포닐옥시-에틸에스터의 합성



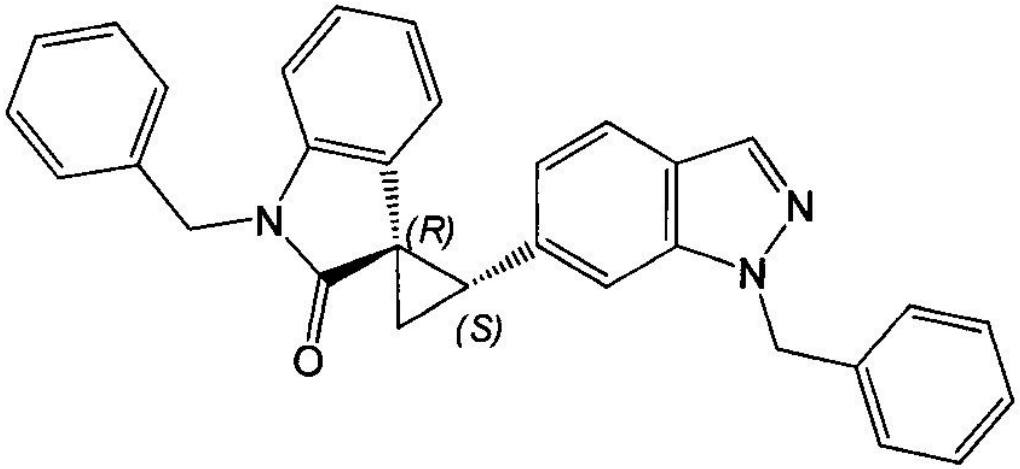
[0329]

[0330] 방법 1: 건조 CH_2Cl_2 (350 mL)에 녹은 (S)-1-(N1-벤질-1H-인다졸-6일)-에탄-1,2-디올 (3.75 g, 14.0 mmol, 98.8%)와 Et_3N (4.9 mL, 35.0 mmol)은 10분에 걸쳐서 MsCl (2.17 mmol, 28.0 mmol)를 한방울씩 첨가하기 전에, 아이스 배스안에서 냉각되었다. 생성되는 혼합물은 30분동안 교반 상태로 방치되었다. 추가로 CH_2Cl_2 (250 mL)로

희석된 다음, 용액은 차가운 1.0 M aq. HCl (2 x 50 mL), 포화 $NaHCO_3$ (50 mL)와 브린 (50 mL)로 세척되고, 이어서 Na_2SO_4에 대하여 건조되었다. 용액은 썩션하에서 짧은 실리카 패드 (1 cm 깊이 x 8 cm 지름) 위로 부어졌다. 초기 여과물은 산물을 전혀 포함하지 않았음; 이것은 이어서 1:1 EtO/CH_2Cl_2로 용출되었다. 용출물은 감압 하에서 농축되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (5.98 g, ~정량적). ^{1}H NMR 과 매스 스펙트랄 데이터는 위에서 얻어진 라세믹 메탄썰포닉 산 2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-2-메탄썰포닐옥시-에틸-에스터와 동일하였다. 이 배치 물질의 e.e.는 이 단계에서 결정되지 않고 다음 단계에서 수행되었다. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$=58° (c 0.73, $CHCl_3$).

[0331] 방법 2: CH_2Cl_2 (2.5 L)에 녹은 (S)-1-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-에탄-1,2-디올 (134 g, 0.5 mol, ~98% e.e.)와 Et_3N (174 mL, 1.25 mol) 용액은 약 1 시간에 걸쳐서 MsCl (81.3 mL, 1.05 mol)을 천천히 첨가하기 전에 아이스 배스에서 냉각되었다. 내부 온도는 최대 11 ℃까지 증가되었다. 생성되는 혼합물은 30분동안 교반되었다. 반응은 차가운 1.0M 액상 HCl (400 mL)으로 쿠엔치되었고, 페이즈는 분리되었고, 유기 층은 차가운 1.0M 액상 HCl, 액상 $NaHCO_3$ 그리고 브린으로 세척되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 용액은 짧은 실리카 패드에 썩션하에 부어졌다. 산물의 일부는 실리카로부터 여과 중에 용출되었고 나머지는 1:1 Et_2O/CH_2Cl_2 (2 L)를 이용하여 용출되었다. 용출물은 감압조건에서 농축되어 단단한 백색 고형물을 생성하였다. 이것은 Et_2O (800 mL)로 종야동안 트리튜레이트되었다. 고운 백색 분말은 여과에 의해 수집되었고 추가 Et_2O (2 x 100 mL)로 세척되어 13.4 분의 메이져 (S) 엔안티오머 용출시간으로 타이틀 화합물 (184.2 g, 87%, 99% e.e)을 제공하였다 (Daicel Chiralpak IB (250 x 4.6 mm); 아이소크라틱 n-합테인에서 30% 에탄올; 1 mL/min; ambient temparature (ca. 22 ℃); 검출: 254, 230, 210 mm); 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (R) 안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 14.4 분이었다. 단지 적은 양의 저위 .e.e.를 가지는 여과물은 버려졌다.

[0332] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



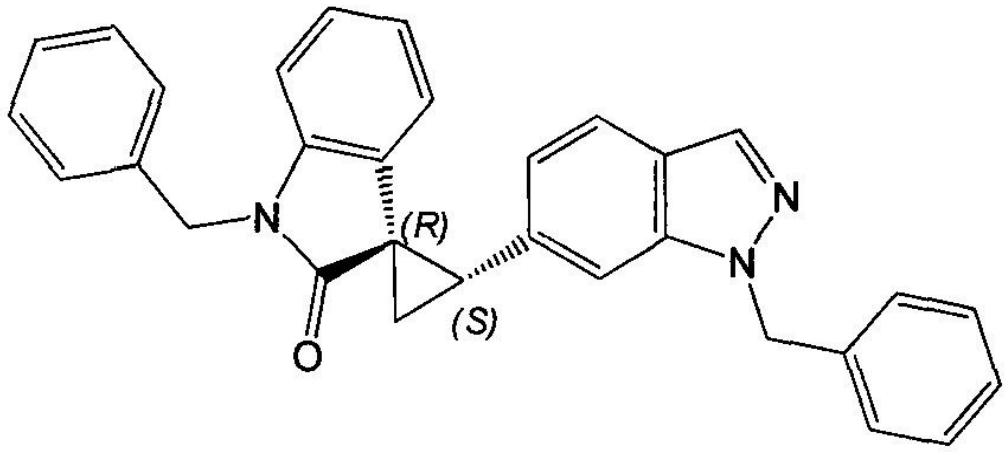
[0333]

[0334] 방법 1: 건조 THF (80 mL)에 녹은 N-벤질-옥신돌 (3.57 g)용액은 아이스 배스에서 냉각되고 이어서 4 포션의 NaH(미네랄 오일에서 60 wt%,1.92 g, 48.0 mmol)이 첨가되었음; 용액은 빠르게 어두운 보라색으로 되었다. 30분 후에, (S)-메탄썰포닉산 2-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-2-메탄썰폭시-에틸 에스터 (6.79 g,16.0 mmol., ~98.5 % ee, 건조 THF에 의해 미리 스트립된)가 1시간에 걸쳐서 주사기 펌프로 첨가되었다. TLC 분석은 Rf 0.45 (싸이클로헥세인에 있는 25% EtOAc, 두차례 용출; 시작 물질은 Rf 0.5 & Rf 0.2)로서 단일 화합물로 빠르게 전변되었음을 나타내었다. 2시간 동안 교반 후에, 혼합물은 포화된 액상 NH4Cl (50 mL)으로 부어지고, 물 (50 mL)과 EtOAc (100 mL)으로 희석되었다. 층들은 분리되고 액상층은 추가 포션의 EtOAc (4 x 50 mL)로 추출되었다. 모아진 유기 포션은 브린으로 세척되고, Na_2SO_4에 대하여 건조되고 여과되며 크루드 산물를 생성하였다. 이 크루드 산물은 $_1$H NMR에 의해서 거의 배타적으로 타이틀 화합물로 구성되는 것으로 보여졌다. 크루드 산물은 짧은 실리카 패드 (1 cm 깊이 x 5 cm 지름)를 통과하고 싸이클로핵세인에 녹은 1:1 EtOAc로 용출되었다. 잔류물은 n-헵테인 (3 x 50 mL)로 트리튜레이트되어 미네랄 오일을 제거하였고, 약간의 용매를 가지는 글래시 고형물로서 타이틀 화합물 (7.0 g, 90 수율 까지)을 제공하기 위해 톨루엔으로 스트립되었다. HPLC 분석은 13.3 분에 용출

되는 주요 (1R, 2S) 엔티오머로 구성된 광학적 순도는 98% ee임을 나타냈다 (Daicel Chiralpak, IA, 250 x 4.6 mm; 아이소크라틱 n-헵테인에 10% EOH; 1 mL/ min; ambient temperature (ca. 22 ℃); 검출: 254, 230, 210 nnm); 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1R, 2S) 엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 12.1 분이었음. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99(s, 1H), 7.60 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, J=6.4 Hz, 2H), 6.99 (td, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1H). MS (ES+): 456 ($[M+H]^+$), calcd for $[C_{31}H_{25}N_3O + H]^+$ 456.2.

[0335] 방법 2: 방법 1에서와 유사한 방법으로 별도의 개별 실험들이 실행되었지만 어느 종류의 컬럼 크로마토그래피는 수행되지 않았고, 배치 당 20-45 g 사이의 (S)-메탄썰포닉 산 2-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-2-메탄썰포닐옥시 에틸 에스터, 전체 133.8 g, 315 mmol을 이용하여 진행되었다. 어떤 배치들은 모아지고 실리카 플러그를 통과하여 이용전에 베이스라인 물질들을 제거하였지만 이것은 이어지는 어떤 반응에도 영향을 미치지는 않는 것 처럼 보였다. 크루드 산물은 거품성 고형물로서 분리되었다 (174.1 g, 각 배치의 수율로부터 추정된 평균 수율 80% 이상의 다양한 양의 EtOAc, 약 10%의 각 크루드 산물을 구성하는 소디움하이드라이드부터 미네랑 오일을 포함함). 상기 물질은 추가 정제없이 앞으로의 반응에 이용되었다.

[0336] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

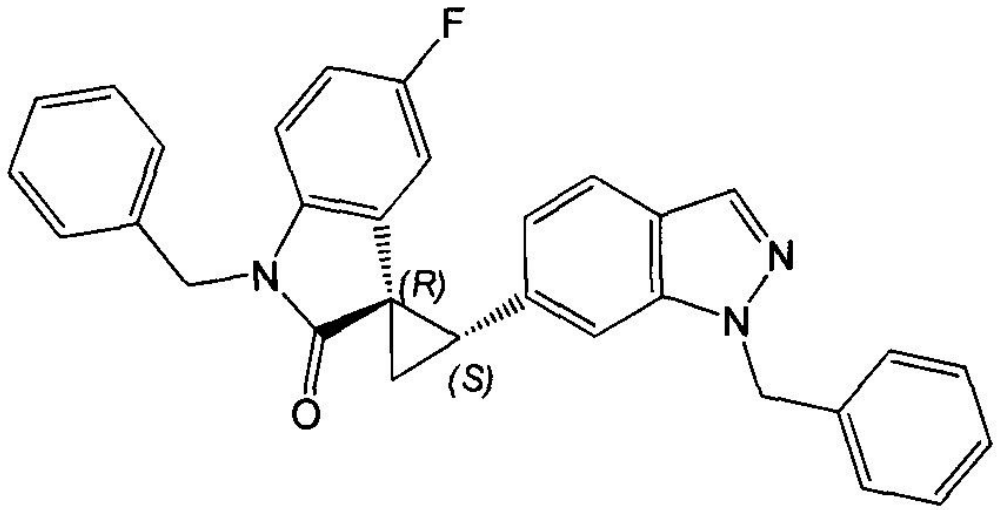


[0337]

[0338] 방법 1: 건조 THF에 녹은 N-벤질-옥신돌 (3.57 g)용액은 아이스 배스에서 냉각되고 이어서 4 포션의 NaH(미네랄 오일에서 60 wt%,1.92 g, 48.0 mmol)이 첨가되었음; 용액은 빠르게 어두운 보라색으로 되었다. 30 분 후에, 건조 THF (80 mL)에 녹은 (S)-메탄썰포닉산 2-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-2-메탄썰포닐썰폭시-에틸 에스테르 (6.79 g, 16.0 mmol, ~98.5 % ee, 건조 THF에 의해 미리 스트립된)가 1시간에 걸쳐서 주사기 펌프로 첨가되었다. TLC 분석은 Rf 0.45 (싸이클로헥세인에 있는 25% EtOAc, 두차례 용출; 시작 물질은 Rf 0.5 & Rf 0.2)로서 단일 화합물로 빠르게 전변되었음을 나타내었다. 2시간 동안 교반 후에, 혼합물은 포화된 액상 NH_4Cl (50 mL)으로 부어지고, 물 (50 mL)과 EtOAc (100 mL)으로 희석되었다. 층들은 분리되고 액상층은 추가 포션의 EtOAc (4 x 50 mL)로 추출되었다. 모아진 유기 포션은 브린으로 세척되고, Na_2SO_4에 대하여 건조되고 여과되며 크루드 산물를 생성하였다. 이 크루드 산물은 ^{1}H NMR에 의해서 거의 배타적으로 타이틀 화합물로 구성되는 것으로 보여졌다. 크루드 산물은 짧은 실리카 패드 (1 cm 깊이 x 5 cm 지름)를 통과하고 싸이클로핵세인에 녹은 1:1 EtOAc로 용출되었다. 잔류물은 n-헵테인 (3 x 50 mL)로 트리튜레이트되어 미네랄 오일을 제거하였고, 약간의 용매를 가지는 글래시 고형물로서 타이틀 화합물 (7.0 g, 90 수율 까지)을 제공하기 위해 톨루엔으로 스트립되었다. HPLC 분석은 13.3 분에 용출되는 주요 (1R, 2S) 엔티오머로 구성된 광학적 순도는 98% ee임을 나타냈다 (Daicel Chiralpak, IA, 250 x 4.6 mm; 아이소크라틱 n-헵테인에 10% EOH; 1 mL/ min; ambient temperature (ca. 22 ℃); 검출: 254, 230, 210 nnm); 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1R, 2S) 엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 12.1 분이었음. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99(s, 1H), 7.60 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, J=6.4 Hz, 2H), 6.99 (td, J=7.8, 0.9Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.3 Hz, 1H),

6.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.50 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J=15.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J=8.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=8.0, 4.6 Hz, 1H). MS (ES+): 456 ($[M+H]^+$), calcd for $[C_{31}H_{25}N_3O + H]^+$ 456.2.

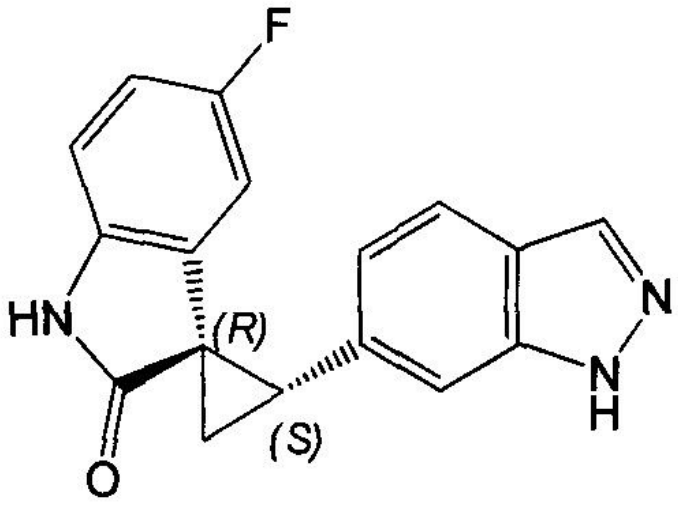
[0339] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-플로로스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0340]

[0341] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 합성법과 유사하게 (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (501.4 mg, 1.181 mmol)과 1-벤질-5-플로로인도리-2-원 (285.0 mg, 1.181 mmol)을 이용하여 준비되었다. Botage Isolera (SNAP 25 g column, 헥세인 안에 25-100% EtOAc)을 이용한 정제는 7.03분에서 용출되는 주요 (1R, 2S) 엔안티오머 (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-1 (150 x 4.6 mm), 헥세인에서 80 % 에탄올에서 1.0 분 아이소크라틱, 이어서 10분에 걸쳐서 80-90% 에탄올 농도구배) 로 크림 고형물로서 타이틀 화합물 (352 mg, 63%; 97% ee)를 생성하였다. 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 시간은 이 방법을 이용하여 5.95 분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.92 (d,J=8.4 Hz, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 5.62 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.55 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.51 (t, J=6.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J=16.0 Hz, 1H), 3.53 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.02 (dd, J=8.0, 3.2 Hz, 1H), MS ESI: 474.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{24}FN_3O + H]^+$ 474.2

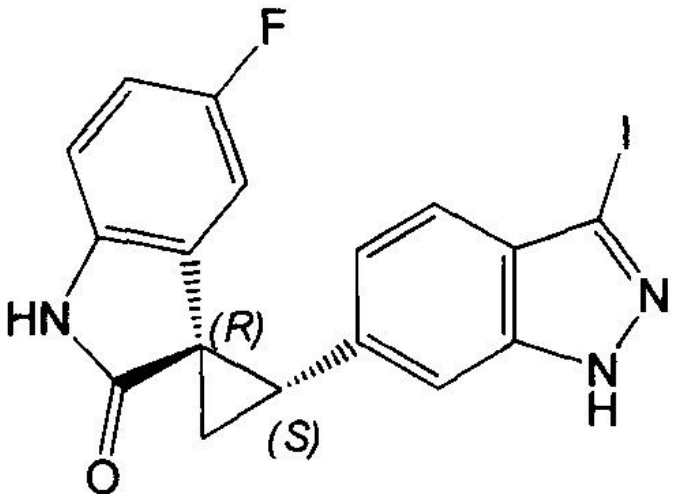
[0342] (1R, 2S)-5'-플로로-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0343]

[0344] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-플로로스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (560 mg, 1.18 mmol)을 이용하여 예 A4 합성을 위한 카이럴 합성법과 유사하게 준비되었다. 헥세인에 녹은 5-95% EtOAc를 이용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제는 크리미 고형물로서 타이틀 화합물 (179 mg, 52%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.46 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J=4.8 Hz, 1H), 5.69 (d,J=9.2 Hz, 1H), 3.39 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.30-2.71 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H); MS ESI 294.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{12}FN_3O + H]^+$ 294.10.

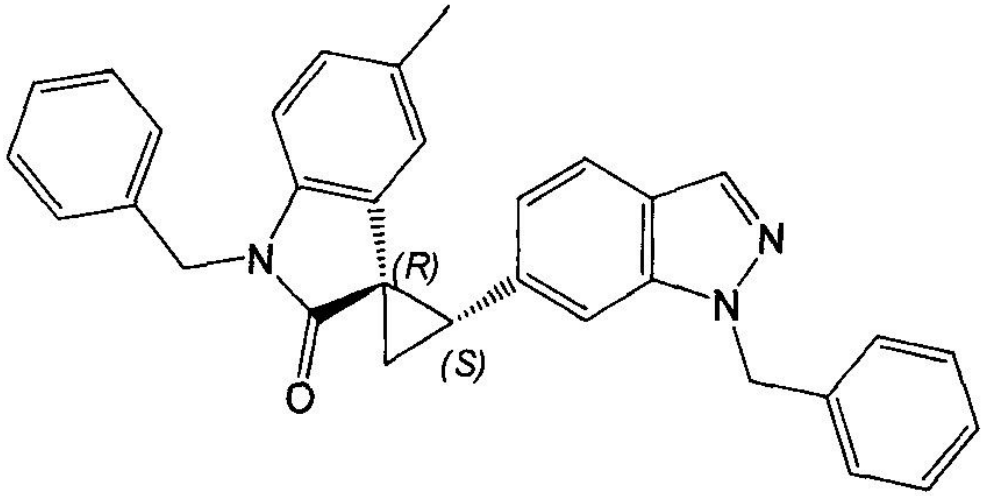
[0345] (1R, 2S)-5'-플로로-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0346]

[0347] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-5'-플로로-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (240 mg, 0.818 mmol)을 이용하여 예 A10 합성을 위한 카이럴 합성법과 유사하게 준비되었다. 헥세인에 녹은 5-90% EtOA를 이용한 SNAP 25 g 컬럼으로 장착된 Biotage Isolera 의한 정제는 크림 고형물로서 3.7분에 용출되는 주요 (1R, 2S) 엔안티오머로서 (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-1 (150 x 4.6 mm), n-헥세인에서 25 % 에탄올 아이소크라틱; 1.5 mL/ 분;24 ℃; 검출: 254 nm) 크림색 고형물로서 타이틀 화합물 (195 mg, 57%; 97 %ee)를 제공하였다. 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 3.2 분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 6.79 (t,J=8.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.38 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.28 (dd, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 2.21 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H); MS ESI 420.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{11}FIN_3O + H]^+$ 420.0.

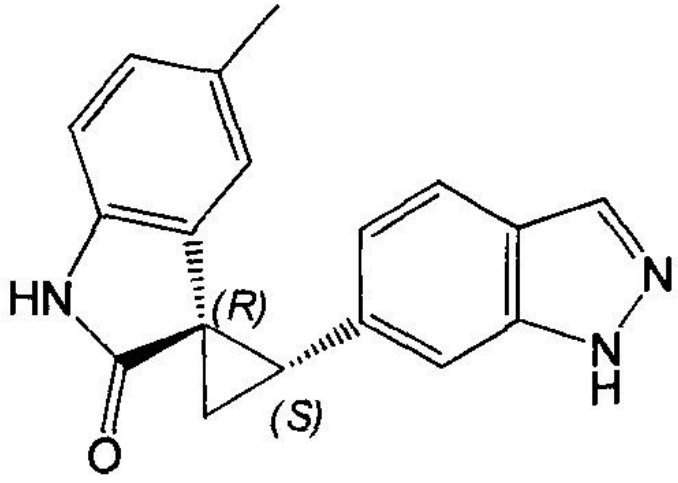
[0348] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-2'-원



[0349]

[0350] 60% NaH (1.20 g, 30 mmol)로 채워진 250 mL 라운드 바텀 플라스크에 안하이드라이드 THF (20 mL)이 첨가되었고 생성되는 혼합물은 0 ℃로 냉각되었다. 건조 THF (25 mL)에 녹은 1-벤질-5-메틸린돌린-2-원 (2.37 g, 10 mmol)용액이 2분에 걸쳐서 첨가되었다.이어서 THF (5 mL)로 세척되었다. 0 ℃에서 20분간 교반된 후, 건조 THF (45 mL)에 녹은 (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (4.24 g, 10 mmol)이 드롭핑 퓨널을 통하여 40분에 걸쳐서 한방울씩 첨가되고 이어서 THF (5 mL)로 세척되었다. 첨가후에, 생성되는 혼합물은 0 ℃에서 30분간 교반되었고 (TLC 결과 반응 완결을 나타냄) 상온에서 종야동안 방치되었다. 0 ℃로 냉각 후에, 반응 혼합물은 얼음 (100 mL)과 포화된 NH_4Cl (30 mL)을 포함한 에르렌마이어 플라스크에 부어졌고 EtOAc (150 mL x 2)로 추출되고, 건조되었다 (Na_2SO_4). 용매 제거 후에, 잔류물은 30 mL EtOAc를 이용하여 100 mL RBF로 옮겨졌고 결정이 형성되었다. 썩션 여과는 베이지색 고형물(1.537 g)로서 타이틀 화합물을 제공하였다. 여과물은 농축되고 Biotage Isolera (헥세인에 녹은 20-30% EtOAc)에 의해 정제되었고 EtOAc/ 헥세인으로 트르튜레이트되어 백색 고형물로서 두번째 크롭 (1.560 g)을 생성하였다. 여과물은 상기 과정에 따라 정제되어 3번째 베이지 색 고형물로서 세번째 크롭 (115 mg)을 제공하였다. 총 3.212 g (68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.63 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 9H), 7.14 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d,J=8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.62 (d, J= 16.8 Hz, partialy overlapping with s at 5.59), 5.59 (s, 1H, partially overlapping with d at 5.62), 5.55 (d, J=16.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.48 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.85 (s,3H); MS ESI 470.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{27}N_3O + H]^+$ 470.2.

[0351] (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



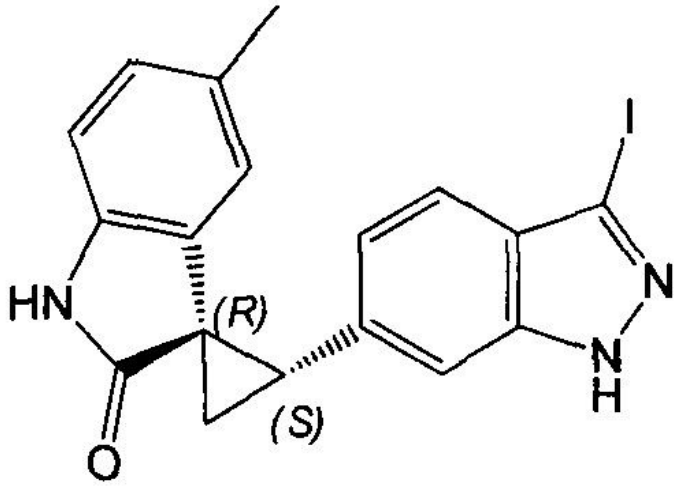
[0352]

[0353] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (469 mg,

1 mmol)이 채워진 100 mL 플라스크에 건조 THF (2 mL)이 첨가되었고 생성되는 혼합물은 KO^{t}Bu (1M THF, 18 mL, 18 mmol)이 2분에 걸쳐서 추가되기 전에 0 ℃에서 교반되었다. 추가후에 생성되는 혼합물은 0 ℃에서 15분간 교반되었고 DMSO (1.85 mL)이 첨가되었다. 산소는 1 시간동안 버블되었고 반응물은 균일 상태에서 불균일 상태로 변하였다. LC-MS 분석은 50분에서 높은 전변을 보였다. 이것은 포화된 NH_4Cl로 쿠엔치되었다.

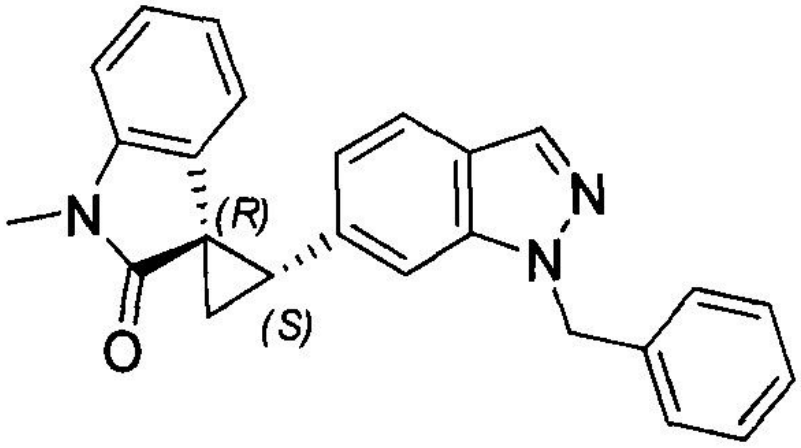
[0354] 상기 반응은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (1.41 g, 3 mmol)을 이용하여 좀더 큰 스케일로 반복되었다 포화된 NH_4Cl로 쿠엔칭된 다음, 두 반응물은 모여지고 H_2O로 희석되고 EtOAc (100 mL x 2)로 추출되었다. Biotage Isolera (헥세인에서 10-95 % EtOAc)에 의한 정제는 가벼운 고형물로서 타이틀 화합물 (680 mg, 53%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.81 (d,J=7.6 Hz, 1H), 5.78 (s,1H), 3.32 (t, overlapping with MeOH residue), 2.20-2.12 (m, 2H), 1.87 (s,3H); MS ESI 290.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{15}N_3O + H]^+$ 290.1.

[0355] (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

[0356] 

[0357] DMF (16 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인]-1,3'-인도린]-2'-원 (680 mg, 2.35 mmol)에 K_2CO_3 (544 mg, 4 mmol)이 첨가되고, 이어서 아이오다인 (851 mg, 3.2 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 3시간동안 상온에서 교반되고 0 ℃로 냉각되고 포화 Na_2SO_4로 쿠엔치되며, H_2O로 희석되고 EtOAc (50 mL x 3)으로 추출되고 건조되었다 (Na_2SO_4). 용매의 증발과 Biotage Isolera (EtOAc/헥세인 구배: 10-90%)에 의한 정제는 가벼운 노란색 고형물로서 타이틀 화합물 (794 mg, 81%; > 98% e.e.)을 제공하였다. 주요 (1R, 2S)-엔안티오머는 9.6분에 용출되었다 (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 (150 x 4.6 mm); 아이소크라틱 n-헥세인에 10% 에탄올 1.75 L/분; 표준온도;검출: 254, 214 nm). 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1R, 2S)-엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 7.7분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.46 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.81 (d,J=7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.16 (t, overlapping with trace MeOH residue), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.85 (s, 3H); MS ESI 416.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O + H]^+$ 416.0.

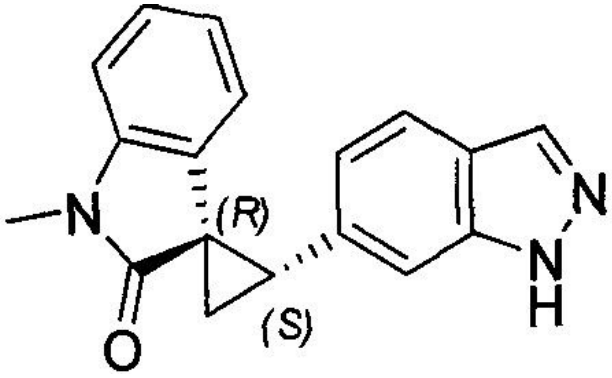
[0358] (1R, 2S)-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원의 합성



[0359]

[0360] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 합성법과 동일한 방법으로 (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (6.70 g, 15.8 mmol)과 1-메틸린인돌린-2-원 (2.33 g, 15.8 mmol)을 이용하여 준비되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥세인에 녹은 25-50% EtOA) 에 의한 정제는 엷은 오렌지색 결정 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (5.01 g, 84%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.85 (d,J=7.6 Hz, 1H), 6.55 (t, J=7.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.63-5.49 (m, 2H), 3.41 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.00-1.96 (m, 1H); MS ESI 380.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{25}H_{21}N_3O + H]^+$ 380.18.

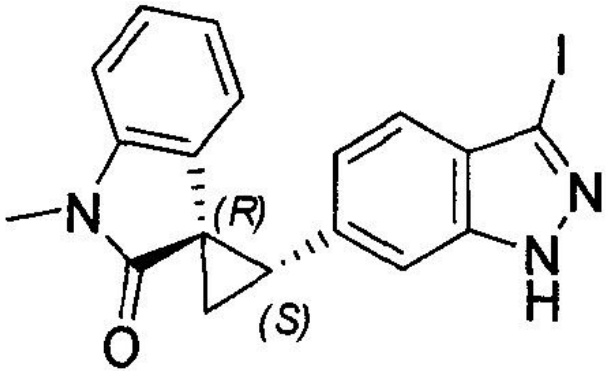
[0361] (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0362]

[0363] 타이틀 화합물은 예 A4 카이럴 합성법에 따라 (1R, 2S)-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (1.16 g, 3.06 mmol)을 이용하여 준비되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2에 녹은 3-6% MeOH)에 의한 정제는 엷은 노란색 고체의 타이틀 화합물을 제공하였다 (656 mg, 74%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.06 (br.s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.64 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.62 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.46 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H); MS ESI 290.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{15}N_3O + H]^+$ 290.13.

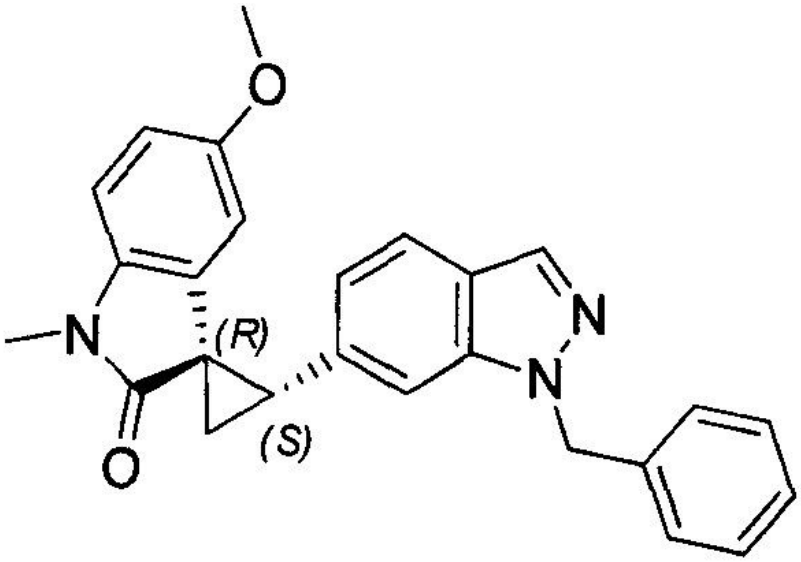
[0364] (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0365]

[0366] 타이틀 화합물은 예 A10 카이럴 합성법과 유사한 방법으로 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (930 mg, 3.21 mmol)을 이용하여 준비되었다. EtOAc를 이용한 침전과 이어서 EtOAc로의 여과와 세척은 2.4 분에서 용출되는 주요 엔타티오머로서 타이틀 화합물 (970 mg, 73%; >98% ee)를 제공하였다 (Phenomenex Lux 5μAmylose-2 150 x 4.6 mm, 0.5 분동안 헥세인에 녹은 20% 에탄올에서 아이소크라틱 2.5 mL/분, 이어서 2.5 분에 걸쳐서 헥세인에 녹은 20-50% 에탄올 구배, 이어서 1분동안 50%에서 아이소크라틱). 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 3.0 분이었다. ^{1}NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.96 (br.s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.66 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.47 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H); MS ESI 416.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O + H]^+$ 416.03. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{23}_D$=-210 °(c 0.4, MeOH).

[0367] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H)-인다졸-6-일)-5'-메톡시-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

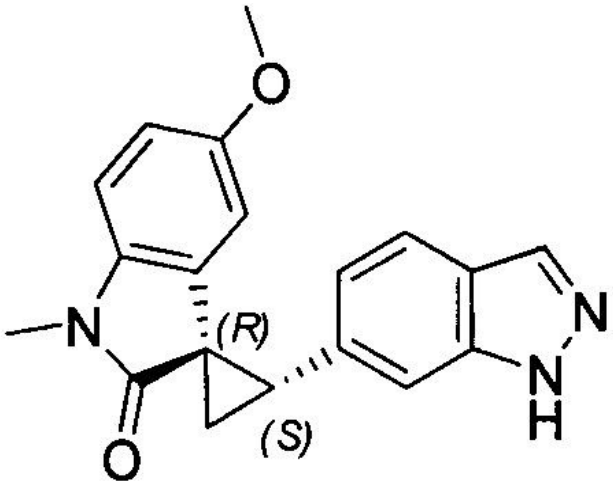


[0368]

[0369] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤지리-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 합성법과 유사한 방법으로 (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (1.44 g, 3.39 mmol)과 5-메톡시-1-메틸린도린-2-원 (0.601 g, 3.39 mmol)을 이용하여 준비되었다. Biotage Isolera (헥세인에 녹은 1-50% EtOAc, SNAP 25 g 컬럼)에 의한 정제는 타이틀 화합물 (가벼운 갈색 고형물, 1.05 g, 76%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.37 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H),

2.23-2.19 (m, 1H), 2.18 -2.14 (m, 1H), $-OCH_3$ 포션은 메탄올 피크로서 불명확해짐. MS ESI 410.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{26}H_{23}N_3O_2 + H]^+$ 410.2.

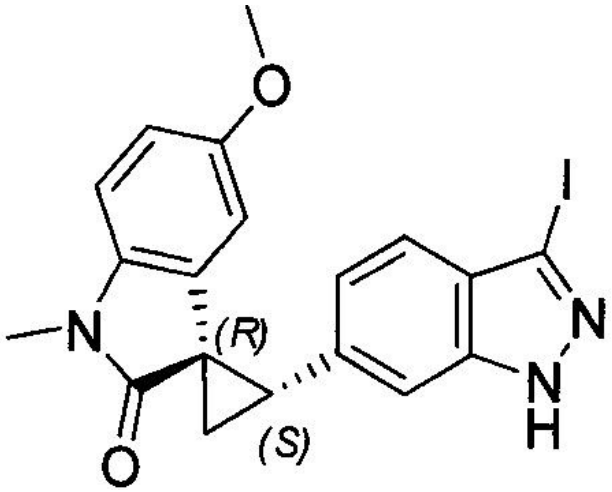
[0370] (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-2'원의 합성



[0371]

[0372] 포타슘-t-뷰톡사이드 (1M, 19.23 mL, 0.19 mol)이 0 ℃에서 안하이드러스 THF (2.62 mL)에 녹은(1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (0.875 g, 2.1 mmol)에 첨가되었고 혼합물은 동일한 온도에서 15분간 교반되었다. 이어서 안하이드러스 DMSO (1.97 mL, 27 mmol)이 주사기를 통해 0 ℃에서 혼합물에 첨가되고 교반은 5분간 계속되었다. 반응 혼합물은 0 ℃에서 1.5 시간동안 O_2 가스로 퍼지되었다. 0 ℃에서 추가로 15분간 퍼지된 다음, 반응 혼합물은 25% 액상 NH_4Cl (20 mL)로 쿠엔치되었다. 산물은 EtOAc (40 mL x 2)를 이용하여 추출되고, 이어서 모아진 EtOAc 층들은 물 (10 mL)로 세척되고 건조되며 (Na_2SO_4) 40 ℃/125 mbar 진공상태에서 농축되었다. 생성되는 엷은 노란색 잔류물은 헥세인에 녹은 5-10% EtOAc 실리카 겔 크로마토그래피로 정제되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (445 mg, 65%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.38 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.28 (dd, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 2.06 (dd,J=8.4, 4.8 Hz, 1H), $-OCH_3$ 포션은 메탄올 피크로서 불명확해짐. MS ESI 320.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{17}N_3O_2 + H]^+$ 320.2.

[0373] (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

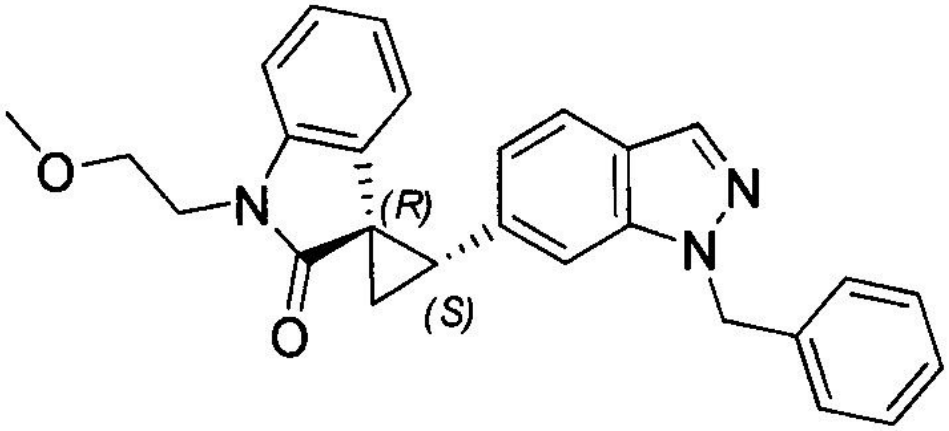


[0374]

[0375] 예 A10 카이럴 합성법과 유사한 방법으로 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시-1'-메틸스파이로[싸이클로프

로페인-1, 3'-인도린]2'-원 (1.34 g, 4.19 mmol)을 이용하여, 타이틀 화합물이 2.6 분에 용출되는 주요 (1R, 2S) 엔안티오머 (Phenomenex Lux 5 μ Amylose-2 150 x 4.6 mm, 0.5 분동안 헥세인에 녹은 20% 에탄올에서 2.5 mL/분동안 아이소크라틱, 이어서 헥세인에 녹은 에탄올 농도구배 20-50%에서 2.5분 동안, 이어서 1분간 50%에서 아이소그라틱)로 크림색 고형물로서 얻어졌다 (1.71 g, 91% ee). 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, 이 방법을 이요한 (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 3.25 분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 10.38(s, 1H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.46 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.24 (dd, J=8.4, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (dd,J=12.4, 4.8 Hz, 1H); MS ESI 446.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{16}IN_3O_2 + H]^+$ 446.0. 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{22}$ = -134 ° (c 0.238, MeOH).

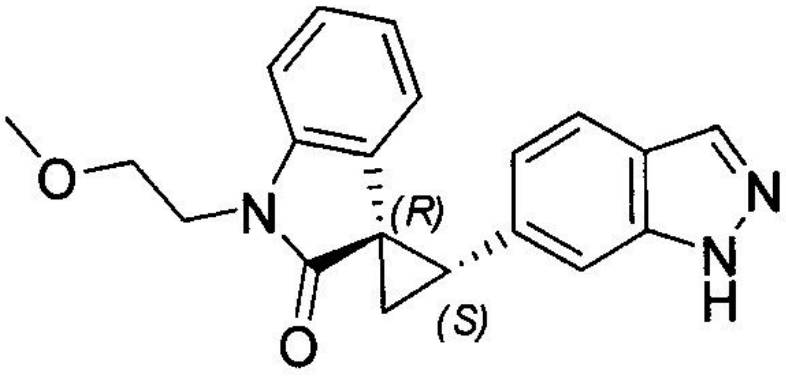
[0376] (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0377]

[0378] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 합성법과 유사한 방법으로, (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (1.22 g, 2.87 mmol)과 1-(2-메톡시에틸)인도린-2-원 (550.0 mg, 2.87 mmol)을 이용하여 준비되었다. Biotage Isolera (헥세인에 녹은 0-60% EtOAc, SNAP 25 g 컬럼)에 의한 정제는 엷은 갈색 고형물로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (774 mg, 64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ8.01(s, 1H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.98 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.60 (t, J=16.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J=16.0 Hz,1H),4.08-4.03 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.69 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J=8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.24 (dd, J=9.2,4.8 Hz, 1H), 2.00 (dd,J=8.4, 5.6 Hz, 1H); MS ESI 424.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{27}H_{25}N_3O_2 + H]^+$ 424.2.

[0379] (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

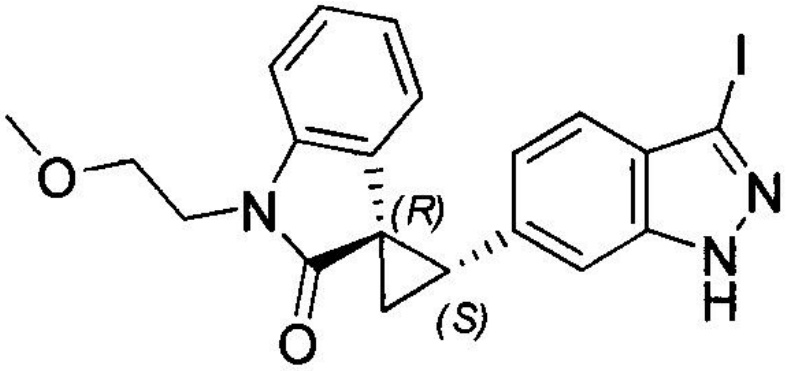


[0380]

[0381] KOtBu (1M, 11.97mL, 11.9 mmol)이 0 ℃에서 안하이드러스 THF (1.95mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6일)-1'-(2-메톡시에틸[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (390 mg, 0.92 mmol)에 첨가되었고 동일한 온도에서 15

분간 교반되었다. 이어서 안하이드러스 DMSO(1.18 mL, 16.6 mmol)이 0 ℃ 단일 롯에서 반응물에 주사기로 첨가되었고 5분동안 교반이 계속되었다. 이어서, 반응 혼합물은 0 ℃에서 1.5시간동안 O_2 가스로 퍼지되었다. 추가로 0 ℃에서 15분간 교반된 다음, 반응 혼합물은 25% 액상 NH_4Cl (10 mL)로 쿠엔치되었다. 산물은 EtOAc (20 mL x 2)로 추출되거, 이어서 모아진 EtOAc 층은 물 (10 mL)로 세척되고 안하이드러스 소디움 썰페이트에 대하여 건조되고 40 ℃/125 mbar 진공 상태에서 농축되었다. 생성되는 엷은 노란색 잔류물은 Biotage Isolera (헥세인에 녹은 5-10% EtOAc, SNAP 25 g 컬럼) 플래쉬 크로마토그래피로 정제되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (205 mg, 67%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ8.08(s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.12(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 6.60 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.90(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.70(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.47 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.29 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.08 (dd,J=6.8, 4.4 Hz, 1H); MS ESI 334.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{19}N_3O_2 + H]^+$ 334.2.

[0382] (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성

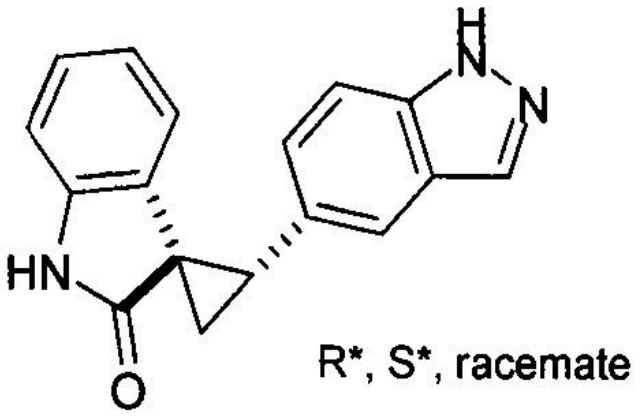


[0383]

[0384] 타이틀 화합물은 예 A10 카이럴 합성법과 유사한 방법으로 (1R,2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (260 mg, 0.779 mmol)을 이용하여 준비되었다. 헥세인에 녹은 0-30% EtOAc, SNAP 25 g 컬럼을 이용한 Biotage Isolera에 의한 정제는 백색 고형물로서 2.6 분에서 용출되는 주 (1R, 2S) 엔안티오머 (Phenomenex Lux 5 μ Amlylose-2 150 x 4.6 mm, 0.5 분동안 헥세인에 녹은 20% 에탄올에서 2.5 mL/분동안 아이소크라틱, 이어서 2.5분에 걸쳐서 헥세인에 녹은 20-50% 에탄올 구배, 이어서 1분간 50%에서 아이소 크라틱)를 가지는 타이틀 화합물 (235 mg, 66%; 98% ee)를 제공하였다. 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1S, 2S)엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 3.2 분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCL_3$) δ 10.39(s, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.14(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.63 (t, J=7.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 4.14-3.97 (bm, 2H), 3.70 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.46(t, J=7.6 Hz, 1H),3.39 (s, 3H), 2.28-2,26 (m, 1H), 2.05-2.01 (m, 1H); MS ESI 460.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{18}IN_3O_2 + H]^+$ 460.0. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$= -239° (c 0.243, MeOH).

[0385] **본 발명 화합물의 준비**

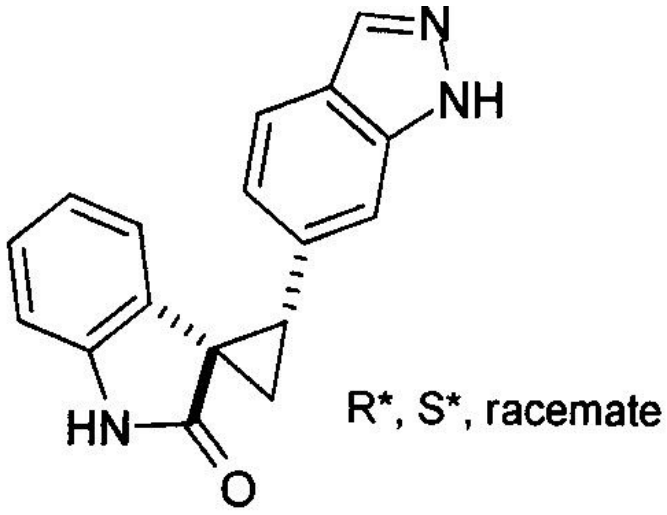
[0386] 예 A1. (1R*, 2S*)-2-(1H-인다졸-5-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원



[0387]

[0388] 0 ℃에서 안하이드러스 DMF (1 mL)에 녹은 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (33 mg, 0.15 mmol) 용액에 소디움 하이드라이드 (오일에 60% 디스퍼션) (16 mg, 0.4 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 15분간 교반되었고 그 후에 (E)-3-((1H-인다졸-5-일)메틸렌)인돌린-2-원 (26 mg, 0.1 mmol)이 첨가되었다. 용액은 상온에서 종야동안 교반되었다. 반응은 포화 NH_4Cl 용액 (2 mL)으로 쿠엔치되었고, EtOAc(50 mL)로 추출되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조되었다. 타이틀 화합물은 프레퍼러티브 HPLC에 의해 백색 고형물로 정제되었다 (5 mg,10%). ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 13.03(s, 1H), 10.58 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J=8.9 Hz), 7.11(d, 1H, J=8.6 Hz), 6.98 (t, 1H, J=7.7 Hz), 6.83 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.50 (t, 1H, J=7.3 Hz),5.94 (d, 1H, 7.5 Hz), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 1H); MS ESI 276.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{13}N_3O + H]^+$ 276.3.

[0389] 예 A2. (1R*, 2S*)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원

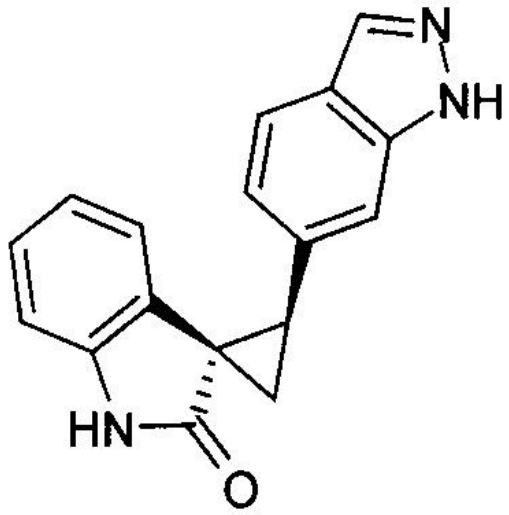


[0390]

[0391] 트리메틸썰폭소니움 (264 mg, 1.2 mmol)에 0 ℃에서 안하이드러스 DMF(40 mL)에 녹은 소디움 하이드라이드 (오일에 60% 디스퍼션) (140 mg, 3.48 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 15분동안 교반되고 이어서 (E)-3-((1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원 (151 mg, 0.58 mmol)이 첨가되었다. 용액은 상온에서 종야로 교반되었다. 반응은 포화 NH_4Cl 용액 (10 mL)으로 쿠엔치되고, EtOAc (4 x 50 mL)로 추출되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조되었다. 주 디아스테레오머는 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/Hex 1:1)로 베이지 색 고형물 (44 mg, 28 %)로서 분리되었다. ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 13.01(s, 1H), 10.61 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.44 (s, 1H), 6.99(t, 1H, J=7.5 Hz), 6.92(d, 1H, J=8.0 Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.51 (t, 1H, J=7.0 Hz), 5.98(d, 1H, 8.0 Hz), 3.20-3.17(m, 1H), 2.30-2.26 (m, 1H), 2.00-1.95 (m,

1H); MS ESI 276.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{13}N_3O + H]^+$ 276.3.

[0392] 예 A3. (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로-[싸이클로프로페인-1,3'-인더린]-2'원

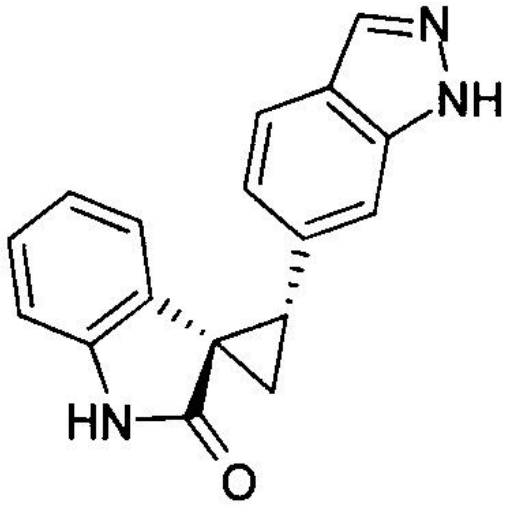


[0393]

[0394] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (25 mg, 예 A2로부터 준비됨)은 카이럴 HPLC를 이용하여 분리되었음; Chiralpak 1A (3 x 15 cm). (30% 메탄올 (0.1% DEA)/CO_2, 70 mL/분) 백색 고형물 (11.8 mg).

[0395] 분석적 HPLC: Chiralpak 1A (15 x 0.46 cm), (40% 메탄올 (0.1% DEA)/CO_2, 3 mL/분)98% e.e., Rt=2.7 분.

[0396] 예 A4. (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원



[0397]

[0398] HPLC 레졸루션:

[0399] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (25 mg, 예 A2에서 준비된)은 카이럴 HPLC (Chiralpak 1A (3 x 15 cm), 30% 메탄올 (0.1% DEA)/CO_2, 70 mL/분))를 이용하여 백색 고형물을 제공하였다 (11.5 mg).

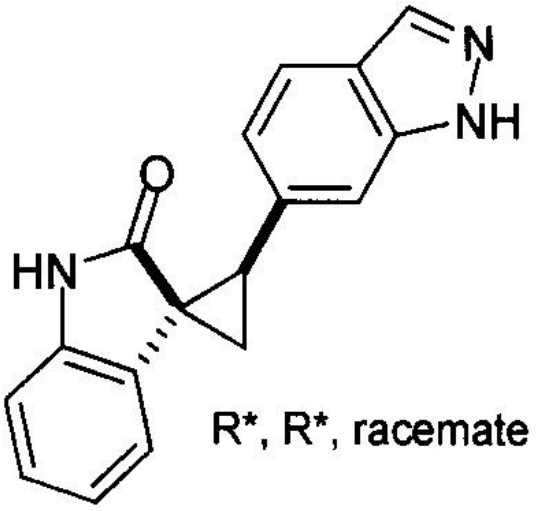
[0400] 분석적 HPLC: Chiralpak 1A (15 x 0.46 cm), (40% 메탄올 (0.1% DEA)/CO_2, 3 mL/분)97% e.e., Rt=5.2분.

[0401] 카이럴 합성:

[0402] DMSO (20 mL, 286 mmol)과 THF (200 mL) 혼합물에 녹은 (1R, 2S)-2-(N1-벤질-1H-인다졸-6-일)-스파이로-[N-벤질-싸이클로프로페인-1,3-인도린]-2'-원 (6.5 g, 14 mmol까지; 약간의 용매를 포함함)은 KO^tBu (10.0 g, 89

mmol) 첨가전에 아이스에 냉각되었다. 혼합물은 즉시 검게 변하였다. 혼합물은 상온으로 천천히 가열되면서 발룬으로부터 산소로 부드럽게 퍼지되었다. 5시간 후 샘플의 NMR 결과는 약 30%의 전환을 보여주었고, 그래서 이 혼합물은 산소 발룬 (퍼지 없이) 하에서 종야동안 교반되었다. 추가의 전환이 일어나지 않았고, 그래서 추가의 KO^tBu (20.0 g, 178 mmol)이 첨가되었다. 산소의 업테이크는 즉각 분명하여 효과적인 디프로텍션을 위해서 많은 양의 염기가 필요함을 시사하였다. 추가 5시간 후에, 혼합물은 포화 액상 NH_4Cl (100 mL)로 부어졌다. 대부분의 THF는 감압 조건하에서 제거되었고, 생성되는 혼합물은 EtOAc (4 x 50 mL) 포션들로로 추출되었다. 모아진 유기 포션들은 포화 소디움 씨오썰페이트 (50 mL),브린 (50 mL)로 세척되고, Na_2SO_4에 대하여 건조되고 여과되고 농축되었다. 잔류물은 CH_2Cl_2 (100 mL)로 슬러지되었고 썩션하에서 짧은 실리카 패드 (2 cm 깊이 x 5 cm 지름)로 부어졌다. 주요 부생산물 (1:1 EtOAc/싸이클로헥세인, CH_2Cl_2에서 Rf 0.6)은 CH_2Cl_2 (ca. 1L)를 이용하여 용출되었다. 산물 (1:1 EtOAc/싸이클로헥세인)은 2%를 이용하여 용출되고 이어서 5% MeOH/EtOAc로 용출되었다.'스트릭트' 배들리로서 불순물은 상기 산물과 공-용출되었다. 분획을 포함하는 산물을 농축하여 엷은 갈색 고형물로서 두번째 싸이클로프로페인 함유하는 타이틀 화합물 (2.5 g, 64%)를 제공하였다 (< 10%; 대개 모노벤질레이티드 화합물). HPLC 분석은 14.3 분에 용출되는 (1R, 2S) 엔안티오머 (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4.6 mm); n-헵테인에 녹은 40% EtOH 아이소크라틱; 1 mL/분; 35℃; 검출; 254, 230, 210 nm)로서 광학적 순도는 94% ee이었다 (공-용출되는 불순물이 의심되었음에도 불구하고). 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, 주 (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 이 방법을 이용하여 9.9 분이었다. 분석 데이타는 예 A2에 얻어진 것과 동일하였다.

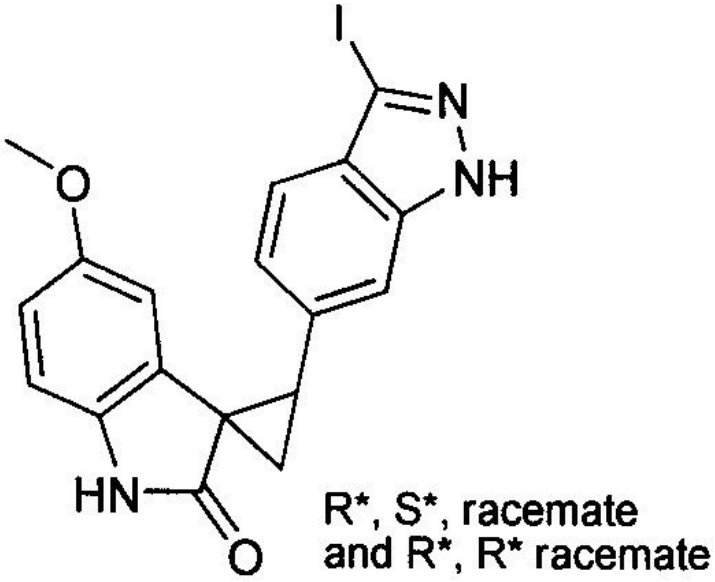
[0403] 예 A5. (1R*, 2R*)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0404]

[0405] 예 A2의 반응으로부터 마이너 디아스테레오머는 베이지색 고형물로서 분리되었다 (3.5 mg, 2%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97(s, 1H), 10.33 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, J=7.8 Hz), 3.32(t, 1H, J=8.3 Hz), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.18-2,15 (m, 1H); MS ESI 276.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{13}N_3O + H]^+$ 276.3.

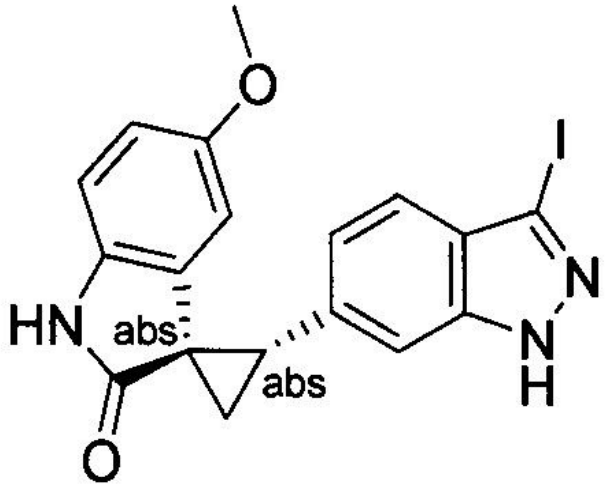
[0406] 예 A6. (1R*, 2S*)- and (1R*, 2R*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0407]

[0408] 0 ℃에서 DMF (8 mL)에 녹은 NaH (380 mg, 9.5 mmol) 용액에 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (694 mg, 3.15 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 30 분동안 교반되었고 이어서 DMF (2 mL)에 녹은 (E/Z)-3-((3-아이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원 (658 mg, 1.6 mmol, E/Z ratio 84:16)이 첨가되었다.반응 혼합물은 상온에서 18시간동안 교반되었다. 반응은 0 ℃에서 포화된 NH_4Cl로 쿠엔치되었다. 혼합물은 EtOAc로 추출되고 모아진 유기 추출물들은 브린으로 세척되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 노란색 비스커스한 오일을 생성하였다. 크루드 산물은 실리카 겔 크로마토그래피 (95:5 CH2C12/MeOH)로 정제되어 노란색 고형물을 제공하였고, 이것은 이어서 헥세인과 EtOAc 1:1 혼합물로 트리튜레이트되어 백색 파우더로서 타이틀 화합물 (471 mg, 69%)를 제공하였다. 디아스테레오머 혼합물 (NMR 분석에 의해 7:1)이 얻어졌다. 반복되는 반응들에서, 디아스테레오머들의 비율은 6:1 부터 10:1로서 1R*, 2S* 디아스테레오머들이 주였다. 상기 물질은 추가의 정제없이 이어지는 반응의 중간체로서 이용되었다. 대체법으로 물질들은 메탄올로부터 재결정화되어 12:1로 1R*, 2S* 디아스테레오머를 가지는 타이틀 화합물을 생성하였다. 메이져 아이소머에 대한 분석 데이터: ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ13.48 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.49 (s,1H), 7.33(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4 Hz, J=2.4Hz, 1H), 5.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.29(s, 3H), 3.18 (t, J=8.2 Hz, 1H), 2.34 (dd, J=7.8 Hz, J=4.6 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=9.2 Hz, J=4.8 Hz, 1H); MS ESI 432.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O_2 + H]^+$ 432.0.

[0409] 예 A7. (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원의 합성



[0410]

[0411] HPLC 해상도:

[0412] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로 스파이로[싸이클로프러페인-1,3'-인도린]-2'-원 (15 g, 예 A6에서 준비됨)은 카이럴 HPLC ; Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (30% 메탄올 (0.1% DEA)/CO_2, 75 mL/분)은 백색 고형물을 제공함 (6.75 g).

[0413] 분석적 HPLC: Chiralpak 1A (15 x 0.46 cm), (40% 아이소프로판올(0.1% DEA)/CO_2, 3 mL/분) 99% ee., Rt=2.1 분).

[0414] 카이럴 합성:

[0415] *A. (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0416] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 합성법과 유사하게 (S)-1-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)에탄-1,2-디일 디메탄썰포네이트 (3.35 g, 7.90 mmol)과 1-벤질-5-메톡시인도린-2-원 (2.00 g, 7.90 mmol)을 이용하여 준비되었다. 크루드 산물은 실리카 겔 크로마토그래피 (헥세인에 녹은 15-40% EtOAc)에서 정제되었고 이어서 트리튜레이션 (EtOAc)되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.97 g, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 10H), 7.14 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.53(d, J=8.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.07 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.95(d, J=15.7 Hz, 1H), 3.51(t, J=8.1Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H); MS ESI 486.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{27}N_3O_2 + H]^+$ 486.2.

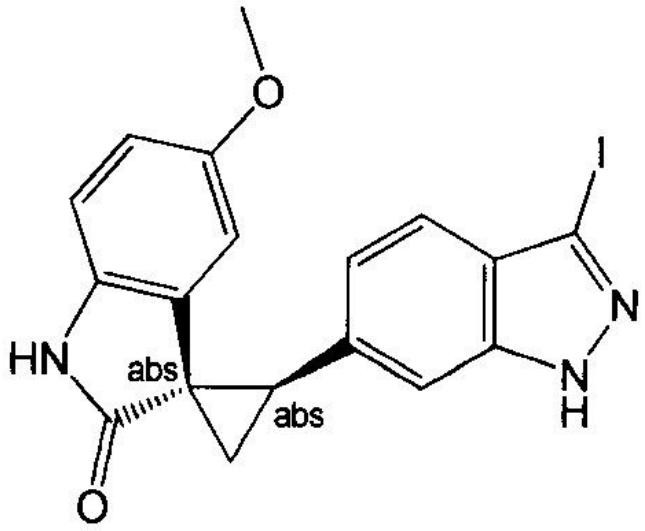
[0417] *B. (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0418] 타이틀 화합물은 예 A4 카이럴 합성법과 유사한 방법으로(1R, 2S)-1'-벤질-2-(1-벤질-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (1.0 g, 2.1 mmol)을 이용하여 준비되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥세인에 녹은 30-80% EtOAc)을 이용한 정제는 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (0.50 g, 80 %)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (br s, 1H), 10.42(br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.94 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (t, J=8.7 Hz, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 1,98-1.95 (m, 1H); MS ESI 306.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{15}N_3O_2 + H]^+$ 306.12. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{23}_D$= -225° (c 0.441, MeOH).

[0419] *C. (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-이미다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0420] 타이틀 화합물은 예 A10 카이럴 합성법과 유사한 방법으로 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1.3'-인도린]-2'-원 (0.40 g, 1.3 mmol)을 이용하여 준비되었다. 크루드 산물은 EtOAc (5 mL)로 트리튜레이트되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (0.52 g, 93%, >98% ee). 타이틀 화합물은 8.5분에 용출되는 메이져 (1R, 2S) 엔안티오머이었다 (Phenomenex Lux 5 μ Cellulose-2 (150 x 4.6 mm); 1.0 mL/분; 1.0분동안 n-헥세인에 녹은 90% ^{i}PrOH에서 아이소크라틱; 이어서 n-헥세인에 녹은 90% ^{i}PrOH에서 2 분동안 아이소크라틱; 1.0 mL/분; 24 ℃; 검출: 254 nm). 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, (1S, 2R) 이 방법을 이용한 엔안티오머의 리텐션 타임은 6.2 분이었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.48 (br s, 1H), 10.43(br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 1,99-1.96 (m, 1H); MS ESI 432.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O_2 + H]^+$ 432.0. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$= -143° (c 0.399, MeOH).

[0421] 예 A8. (1S, 2R)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

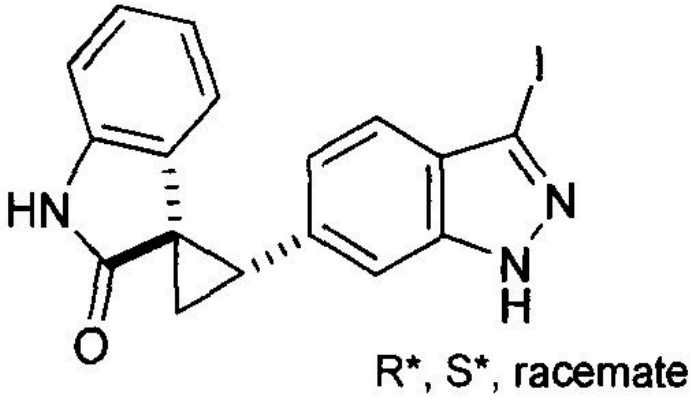


[0422]

[0423] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로 스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (15 g, 예 A6에서 준비됨)은 카이럴 HPLC에 의해 분리되어 (Chiralcel OJ-H (3 x 15 cm), (30% 메탄올(0.1% DEA)/CO2, 75 mL/분) 백색 고형물 (6.6 g)을 제공하였다.

[0424] 분석적 HPLC: Chirakpak 1A (15 x 0.46 cm), (40% 아이소프로판올(0.1% DEA)/CO_2, 3 mL/분)99% ee., Rt=3.4 분).

[0425] 예 A9, (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원



[0426]

[0427] A. (1R*, 2S*) and (1R*, 2R*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

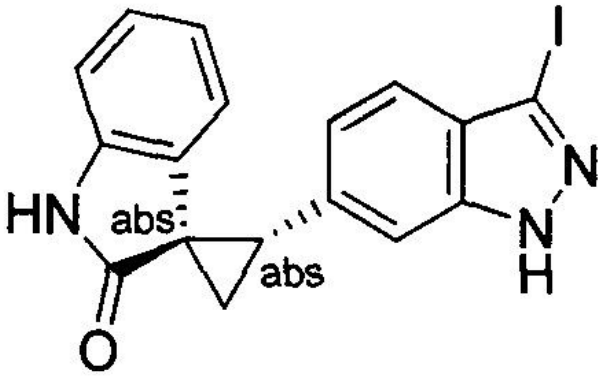
[0428] 화합물은 중간체로서 추가 정제없이 중간체로서 이용되었거나 순수 디아스테레오머는 하기 과정에 따라 얻어졌다. 소디움 하이드라이드 (309.9 mg, 7.75 mmol) (오일에서 60% 디스퍼션)는 안하이드러스 DMF (2.5 mL)에 상온에서 첨가되었다. 이어서 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (568.4 mg, 2.58 mmol)은 동일 온도에서 서스펜션에 첨가되었다. 혼합물은 15분간 교반되었고 이어서 DMF (2.0 ml)에 녹은 (E/Z)-3-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-인도린-2-원 (500 mg, 1.29 mmol) 용액이 첨가되었다. 용액은 5시간동안 55 ℃에서 교반되었고 반응은 메탄올 용액 (1 mL)에 대하여 상온에서 15분간 쿠엔치되었다. 이어서 물 (50 mL) 첨가되었다. 산물은 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출되고, 안하이드러스 Na_2SO_4에 대하여 건조되고, 농축되어 건조상태가 되었다. 고형물은 톨루엔 (21 mL)에 서스펜션되고 모아져서 R*, S* 디아스테레오머가 우점한 9:1 혼합물로서 타이틀 화합물 (331 mg, 64%)를 제공하였다. 상기 백색 고형물은 이어지는 반응의 중간체로서 추가 정제과정 없이 이용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 13.47 (s, 0.9H), 13.41(s, 0.1H), 10.62 (s, 0.9H), 10.35 (s, 0.1H), 7.47 (s, 0.9H), 7.43 (s, 0.1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 0.9H), 7.26 (d, J=8.0Hz, 0.1H), 7.23 (m, 0.1H), 7.15 (m, 0.3H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.53 (t, J=7.6Hz, 0.9H), 5.97 (d, J=7.6Hz, 0.9H), 3.33(m,

0.1H, 물 신호에 의해 부분적으로 애매함), 3.18 (t, J=8.4Hz, 0.9H), 2.31 (dd, J=7.2, 4.8 Hz, 0.9H), 2.26 (m, 0.1H), 2.16 (dd, J=8.8, 4.0 Hz, 0.1H), 1.98 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 0.9H).

[0429] B. (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0430] 위에서 얻어진 디아스테레오메릭 혼합물 (100 mg)은 55 ℃에서 15분간 THF (1 mL)로 처리되고 나서 30분간 상온으로 냉각되었다. 백색 분말은 여과에 의해 수집되었고 타이틀 화합물 (32 mg, 32%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.47 (s, 1H),10.62(s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.18 (t, J= 8.4Hz, 1H), 2.31 (dd, J=7.2Hz, J=4.8 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=8.8Hz, J=4.8Hz, 1H);MS ESI 402.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{12}IN_3O+H]^+$ 402.0.

[0431] 예 A10. (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원



[0432]

[0433] HPLC 해상도

[0434] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2']-원(35 mg,예 A9에서 준비됨)은 카이럴 HPLC: Lux Cellulose AXIA (150 x 21.2 mm), (10% 아이소프로판올/헥세인 부터 90% 아이소프로판올/헥세인 구배 20 mL/분)로 분리되어 백색 고형물 (8.8 mg)을 제공하였다.

[0435] 분석적 HPLC: Lux Cellulose AXIA (150 x 4.6 mm),(10% 아이소프로판올/헥세인 부터 90% 아이소프로판올/헥세인 구배 1 mL/분)98% ee, Rt=7.8분.

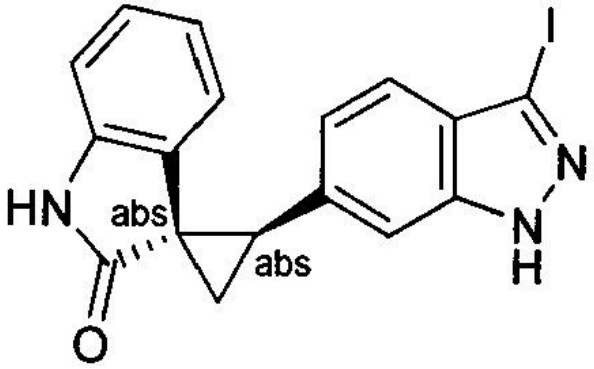
[0436] 카이럴 합성:

[0437] 드라이 DMF (20 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로-[싸이클로프로페인-1,3-인도린]-2'-원 (2.20 g, 8.0 mmol, ca. 94%ee)과 K_2CO_3 (2.21 g, 16.0 mmol) 혼합물이 드라이 DMF (15 mL)에 녹은 I_2 (3.45 g, 13.6 mmol)를 45분에 걸쳐서 주사기 펌프로 첨가하면서 처리되었다. 생성되는 혼합물은 1.5시간동안 교반되고 이어서 물 (400 mL)과 포화 액상 $Na_2S_2O_3$ 혼합물에 부어졌다. 끈적한 고형물 덩어리를 깨기 위해 30분동안 울트라사운드 배스에서 트리튜레이트되었다. 고형물들은 물 (2 x 50 mL)로 세척되고 부분적으로 썩션하에서 건조되고, 이어서 잔류 물기를 제거하기 위해 아세톤으로 두차례 스티립되었다. 크루드 산물의 HPLC 분석은 14.1 분에 용출되는 주 (1R, 2S) 엔안티오머 (Daicel Chiralpak AS-H (250 x 4.6 mm); n-헵테인에 녹은 40% 에탄올에서 아이소크라틱; 1mL/분; 35 ℃; 검출; 254, 230, 210 nm) 로서 광학적 순도가 95% ee.임을 나타내었다. 라세믹 레퍼런스 표준으로부터, 이 방법을 이용한 (1S, 2R) 엔안티오머의 리텐션 타임은 8.4분이었고, 마이너 디아스테레오머 산물의 두 엔안티오머들은 또한 6.0 분 그리고 6.9 분에서 검출되었다. 베이스라인 물질은 산물을 짧은 실리카 패드 (2 cm 깊이 x 4 cm 지름)에 EtOAc 용액을 통과시킴으로써 제거되었고 추가 EtOAc로 용출되었다. 추가 정제는 트리튜레이션에 의해 시도되었다. Et_2O와 톨루엔은 약간의 불순물을 제거하였지만, 광학적 순도의 증가는 관찰되지 않았다.

[0438] THF/싸이클로헥세인과 EtOAc/싸이클로헥세인으로부터 재결정화는 또한 성공적이지 못하였고, 또한 상기 물질은 1:1 EtOAc/싸이클로헥세인을 이용하여 실리카(20 cm 깊이 x 4 cm 지름)에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되

어 백색 분말로서 타이틀 화합물 (1.47 g, 46%)를 제공하였다. 분석 데이타는 예 A9에서 얻어진 결과와 동일하였다.

[0439] 예 A11. (1S, 2R)-2-(1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

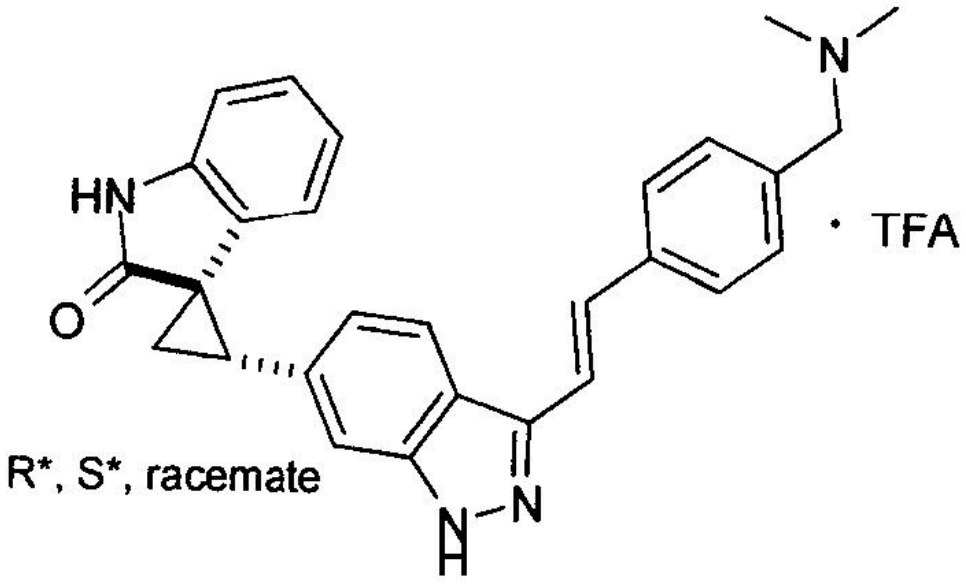


[0440]

[0441] 라세믹 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (35 mg, 예 A9으로부터 준비됨)은 카이럴 HPLC: Lux Cellulose AXIA (150 x 21.2 mm), (10% 아이소프로판올/헥세인 부터 90% 아이소프로판올/헥세인 구배 20 mL/분)로 분리되어 백색 고형물 (7.7 mg)을 제공하였다.

[0442] 분석적 HPLC: Lux Cellulose AXIA (150 x 4.6 mm), (10% 아이소프로판올/헥세인 부터 90% 아이소프로판올 구배 1 mL/분) 98% e.e., Rt= 6.7분).

[0443] 예 A23. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0444]

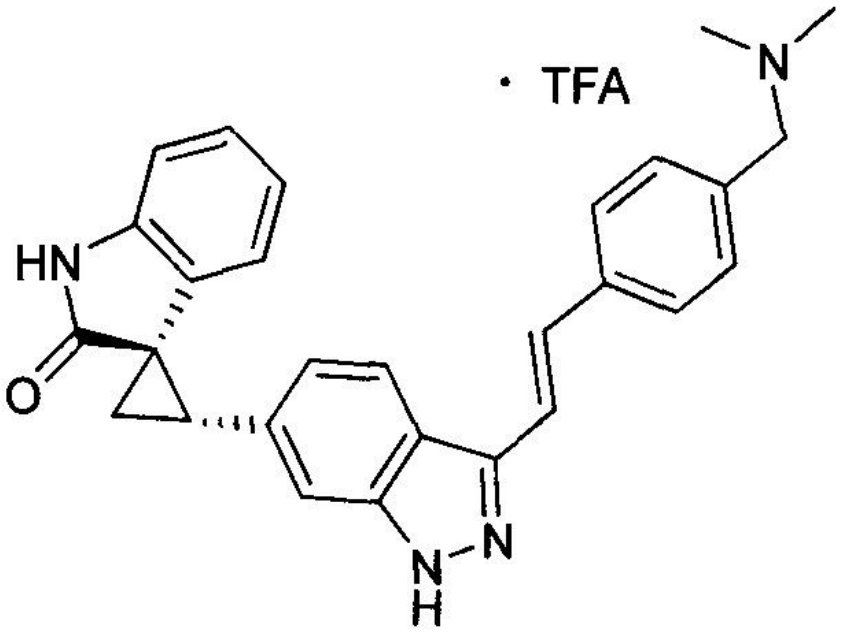
[0445] *A. (E)-2-(3-4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1-((2-트리메틸실일)에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0446] 타이틀 화합물은 WO2010/115279,방법 1A에 있는 예 A22의 합성법에 따라 N, N-디메틸-1-(4-비닐페닐)메탄아민 (80 mg, 0.15 mmol)을 이용하여 합성되었다. 타이틀 화합물은 실리카 겔 크로마토그래피 (3:1 CH_2Cl_2/MeOH)로 분리되어 베이지색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (38 mg, 45%). MS ESI 565.4 [M + H]+, calcd for $[C_{34}H_{40}N_4O_2Si+H]^+$ 565.7.

[0447] *B. (1R*, 2S*)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트*

[0448] 타이틀 화합물은 WO2010/115279, 방법 1B에 있는 예 A22의 방법에 따라서 (E)-2-(3-4-(디메틸아미노)메틸)스티릴)-1-((2-(트리메틸실릴)-에톡시)메틸)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (38 mg, 0.052 mmol)을 이용하여 합성되었다. 크루드 산물 혼합물은 감압 조건하에서 농축되어 건조되고 리버스 페이즈 프레퍼러티브 HPLC 에 의해 정제되어 TFA 염 (11 mg, 31%) 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.56-7.48 (m, 5H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.59 (t, 1H, J=7.8 Hz), 6.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 4.38 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H);MS ESI 435.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O+ H]^+$ 435.5.

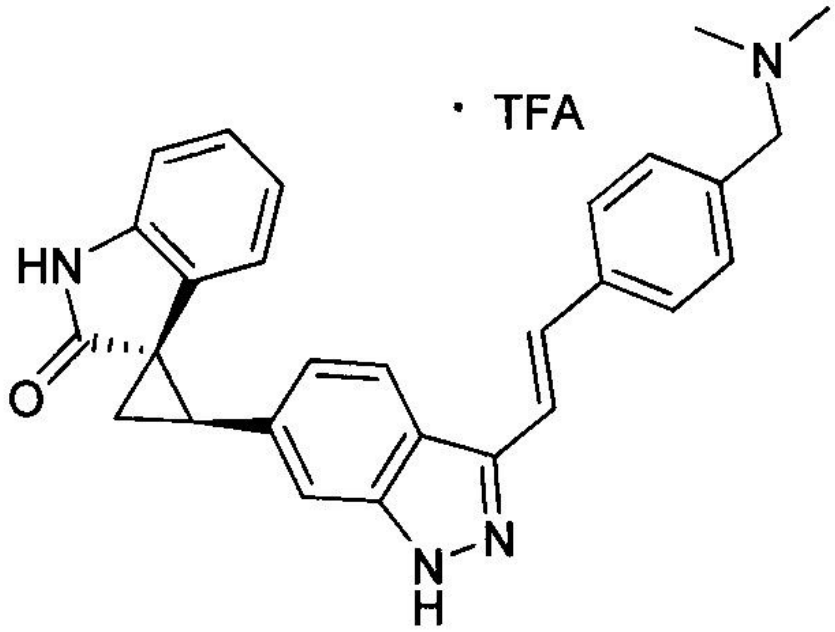
[0449] 예 A24. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0450]

[0451] DMF (0.4 mL)와 물 (0.1 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (20 mg, 0.05 mmol) 용액에 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-20일)비닐)페닐)메탄아민 (25 mg, 0.08 mmol) 포타슘 플로라이드 (6 mg, 0.1 mmol)과 $Pd(PPh_3)_4$(3 mg, 0.002 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 마이크로웨이브 조사로 2시간동안 120 ℃로 가열되다. 에틸 아세테이트 (50 mL)은 첨가되었고 용액은 물 (2 x 5 mL), 브린 (5 mL)로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 에틸아세테이트 (50 mL)이 첨가되고 용액은 물 (2 x 5 mL), 브린 (5 mL)로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (12 mg, 44%).

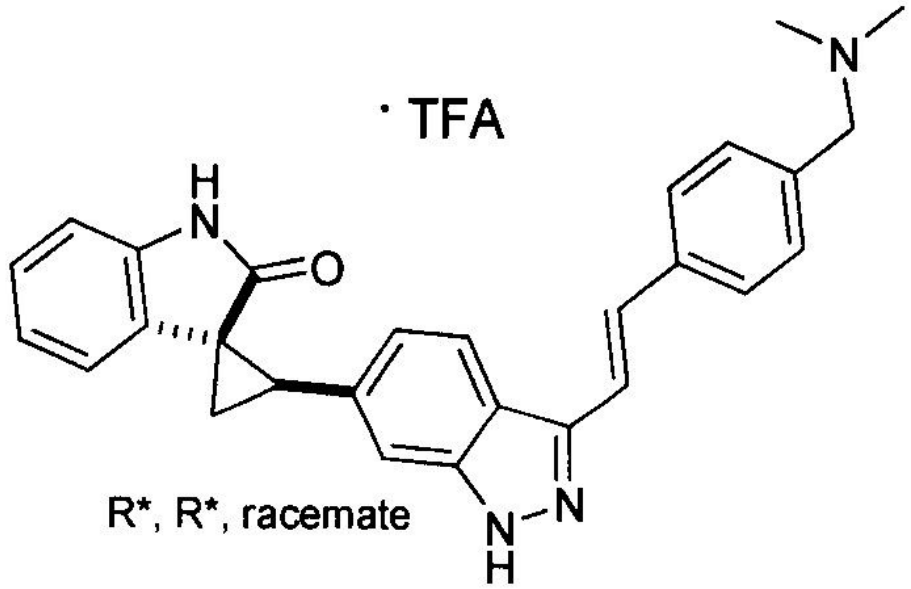
[0452] 예 A25. (1S, 2R)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0453]

[0454] DMF (0.4 mL)과 물 (0.1 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (20 mg, 0.05 mmol) 용액에 (E)-N,N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (25 mg, 0.08 mmol) 포타슘 플로라이드 (6 mg, 0.1 mmol) 그리고 $Pd(Ph_3)_4$ (3 mg, 0.002 mmol)이 첨가되었다. 혼합물은 마이크로웨이브 조사로 120 ℃로 2시간동안 가열되었다. 에틸 아세테이트 (50 mL)이 첨가되고 용액은 물 (2 x 5 mL), 브린 (5 mL) 그리고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (4 mg, 15%).

[0455] 예 A26. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

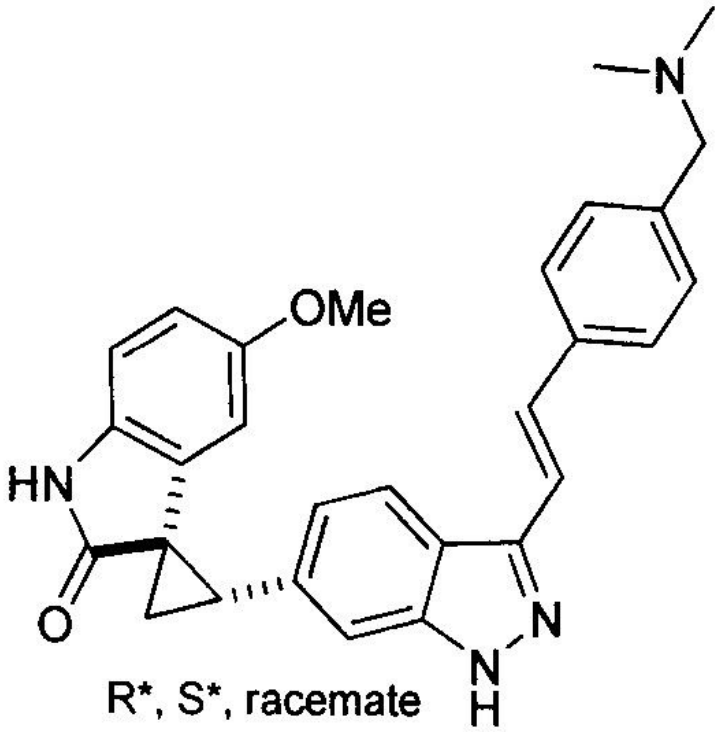


[0456]

[0457] 예 A23 (엷은 노란색 고형물, 63 mg)의 대량 스케일 분리동안에, 해당하는 마이너 디아스테레오머, 즉 타이틀 화합물은 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제에 의해 백색 고형물로 얻어졌다 (4.6 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, J= 8.0 Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.56-7.50 (m, 5H), 7.23 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.16-7.05 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.33 (s, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.43-2.40

(m, 1H), 2.25-2.23 (m, 1H);MS ESI 435.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O+ H]^+$ 435.5.

[0458] 예 A34. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-4((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'원



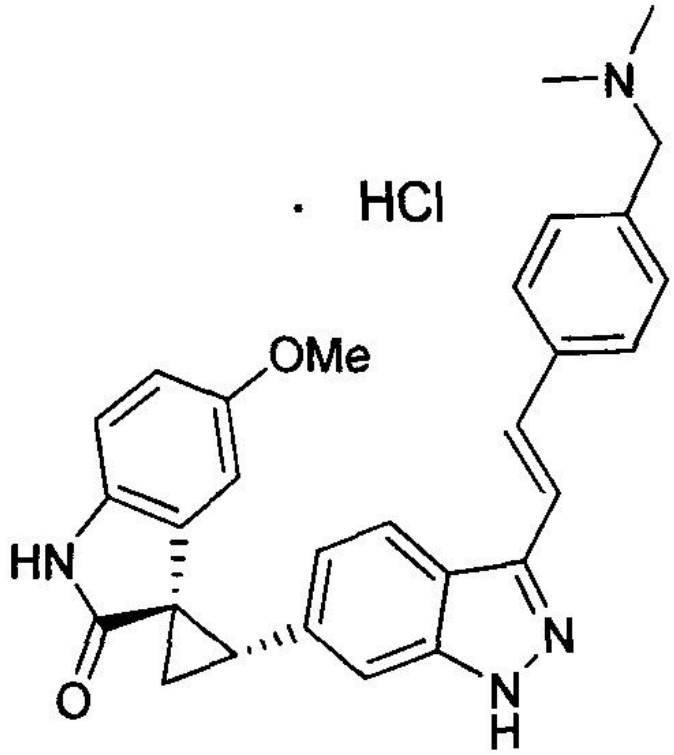
[0459]

[0460] DMF (3 mL)이 NaH (60%, 85.2 mg, 2.1 mmol)와 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (131.5 mg, 0.60 mmol) 혼합물에 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 10분간 교반되고 이어서 DMF (6 mL, 트랜스퍼와 바이얼 린스로 나누어짐)으로서 (E)-3-((3-(4-((디메틸아미노)메틸)-스티릴)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 (163 mg, 0.29 mmol)에 첨가되었다. 반응 혼합물은 상온에서 24시간 교반 후에 완벽하지 않았다. 혼합물은 1시간동안 55 ℃ 에서 가열되었으나 여전히 반응은 완전하지 않았다. 상온으로 냉각 후에, NaH (60%, 44 mg, 1.1 mmol)과 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (69.5 mg, 0.31 mmol)이 첨가되었고 혼합물은 물 (25 mL)과 브린 (25 mL) 첨가에 의한 쿠엔칭 하기 전에 55 ℃로 1시간동안 가열되었다. 혼합물은 EtOAc (300 mL)로 추출되었고 유기층은 브린 (2 x 25 mL)으로 세척되고 Na_2SO_4에 대하여 건조되고 진공 상태에서 농축되었다. 크루드 산물은 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM에 녹은 5-7.5% 2M NH_3-MeOH)로 정제되어 노란색 고형물로서 타이틀 화합물 (42.8 mg, 32%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.11 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.07 (d, J= 8.8 Hz, 1H)), 7.64 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J= 8.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 5.65 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.99 (m, 1H);MS ESI $[M+H]^+$ 465.2 , calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O_2+ H]^+$ 465.2.

[0461] B. 대용량, TFA 염: NaH (60%, 491 mg, 12.29 mmol)이 3 포션으로 DMF(12 mL)에 녹은 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (959.3 mg, 4.36 mmol)냉각 혼합물에 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 0 ℃에서 10분간 교반되고 이어서 DMF(12 mL, 트랜스퍼와 바이얼 린스로 나누어짐)에 녹은 서스펜션인 (E)-3-((3-4-((디메틸아미노)메틸)-스티릴)-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-5-메톡시인도린-2-원 하이드로클로라이드 (984.4 mg, 2.02 mmol)이 첨가되었다. 반응 혼합물은 10분에 걸쳐서 상온으로 예열되고, 이어서 55 ℃에서 17 시간동안 가열되었다. 이어서 물 (25 mL)과 브린 (25 mL)의 첨가로 쿠엔칭되었다. 혼합물은 ~1:1 Et_2O/DCM (250 mL, 에멀젼)으로 추출되고, 이어서 DCM (2x 50 mL)이 이어지고 그리고 유기층은 브린 (25 mL)로 세척되고, Na2SO4에 대하여 건조되고 진공에서 농축되었으며, 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되었다 (DCM에 녹은 2-8% 2M NH_3-MeOH).

프레퍼러토리 HPLC에 의한 추가 정제는 TFA 염으로써 주 디아스테레오머를 생성하였다 (노란색 고형물, 168.4 mg, 18%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.37-7.65 (m, 5H), 7.07 (d, J= 8.5 Hz, 1H)), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59 (br s., 1H), 4.33 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.26 (m, 1H), 2.19 (m, 1H);MS ESI $[M+H]^+$465.3 , calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 465.2.

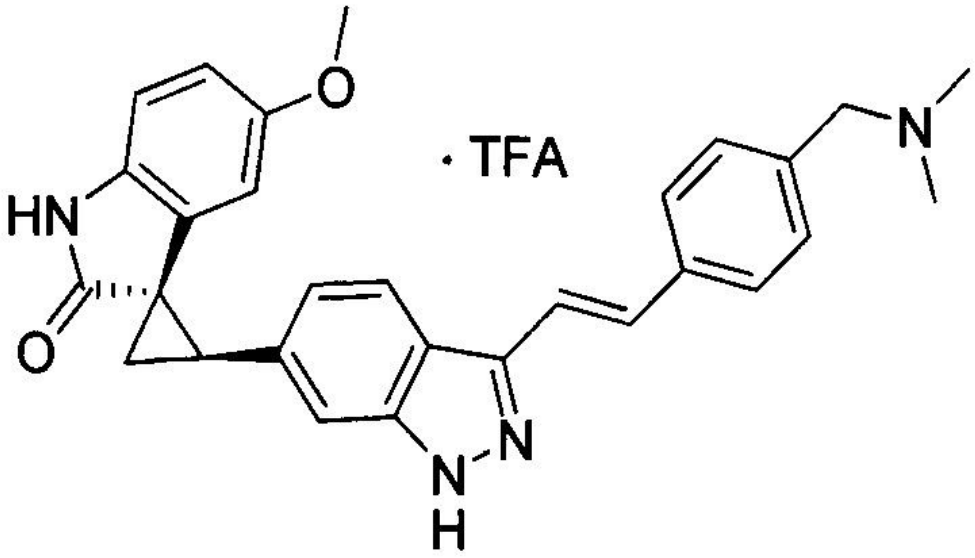
[0462] 예 A35. (1R, 2S)-(E)-2-(3-4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드



[0463]

[0464] 타이틀 화합물은 예 A51B 합성법과 유사하게 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (251.3 mg,0.58 mmmol)과 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (191.5 mg, 0.67 mmol)을 이용하여 준비되었다. 산물은 EtOAc (40 mL)로 Varian 3mL ChemElut 카트리지를 이용하여 추출되었다. 진공에서 용매 제거후, 타이틀 화합물은 Botage (실리카, SNAP-25 g, 5-20% DCM) 크로마토그래피로 정제되었다. 1:1 Et_2O/DCM과의 트리튜레이션은 타이틀 화합물 (92.1 mg, 34%)를 생성하였다. HCl (Et_2O에서 1M, 0.25 mL, 0.25 mmol)은 한 방울씩 얼음으로 냉각된 THF (10 mL)에 녹은 프리 베이스 (92 mg, 0.20 mmol)에 첨가되었고, 생성되는 혼합물은 40분동안 얼음에서 교반이 허용되었고, 이어서 Et2O (10 mL)이 혼합물에 첨가되었다. 진공하에서 여과는 하이드로클로라이드 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (오렌지-레드 고형물, 79 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.48-7.63 (m, 5H), 7.09 (d, J= 8.3Hz, 1H)), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.26 _(dd,J=7.7,5.1Hz, 1H), 2.18 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H);MS ESI $[M+H]^+$465.3 , calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 465.2. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{23}_D$=-70° (c 0.445, MeOH).

[0465] 예 A36. (1S, 2R)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

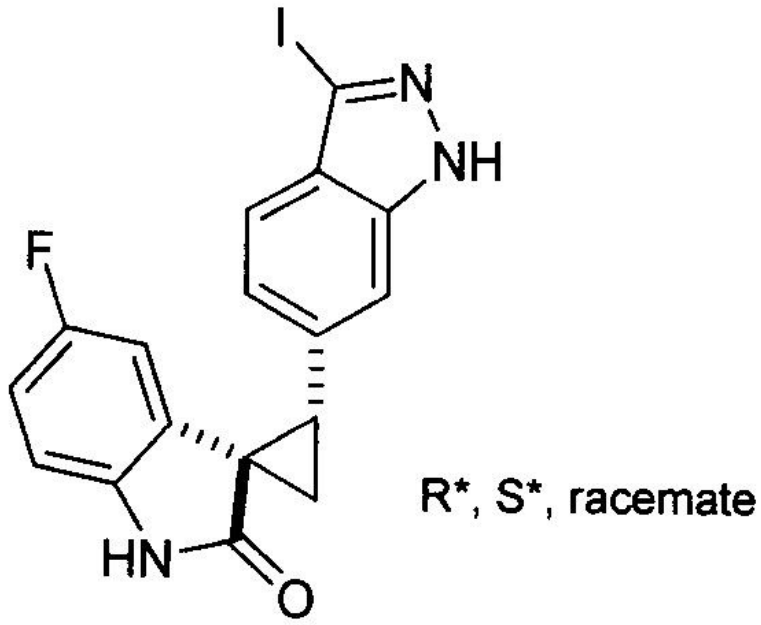


[0466]

[0467] 타이틀 화합물은 예 A51B 합성법에 따라 (1S, 2R)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (40 mg, 0.092 mmol)과 (E)-N,N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)메탄아민 (33.3 mg, 0.115 mmol)을 이용하여 준비되었다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제는 크림색 고형물로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (22 mg, 39%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.54-7.49 (m, 5H), 7.04(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.33 (s,2H), 3.37 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 2.25-2.23 (m, 1H), 2.20-2.21

[0468] (m, 1H); MS ESI 465.3 [M + Hr, calcd for [C29H28N402+ H r 465.2. 광학적 로테이션:[α]$^{23}_{D}$ = 85^{0} (c 0.542, 메탄올).

[0469] 예 A40. (1R*, 2S*)-5'-플로로-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

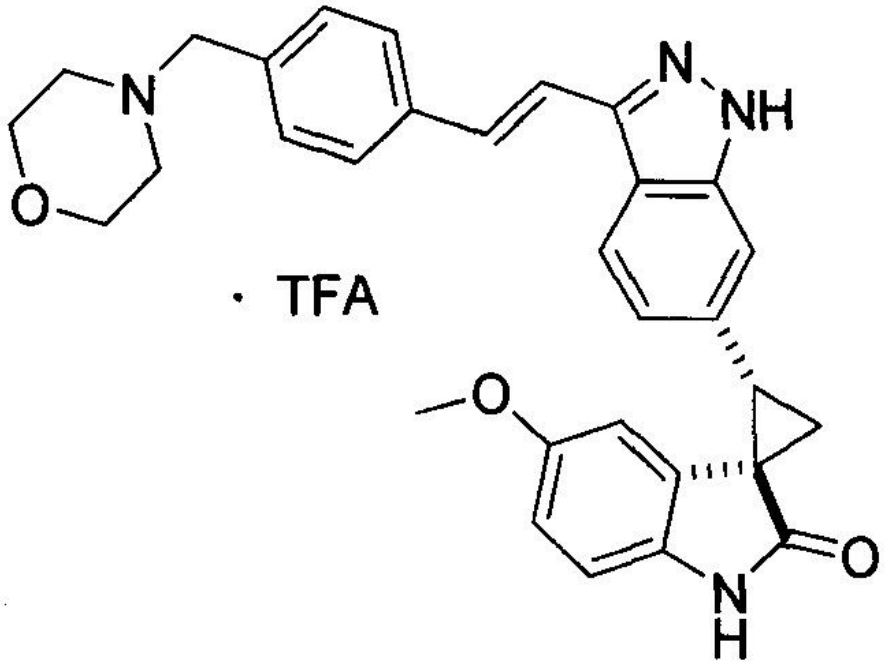


[0470]

[0471] 트리메틸썰폭소니움 아이오다이드 (173.8 mg, 0.789 mmol)은 상온에서THF (4.0 mL)에 **녹은** 소디움 하이드라이드 (94.76 mg, 4.12 mmol) (60% 서스펜션 오일)에 첨가되었다. 혼합물은 15분간 교반되고 이어서 THF (2.4 mL)에 녹은 (Z)-5-플로로-3-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)인도린-2-원 (160 mg, 0.394 mmol) 용액에 첨가

되었다. 용액은 상온에서 10% NH_4Cl 용액 (15 mL)로 쿠엔치되기 전에 50 ℃에서 7 시간동안 교반되었다. 산물은 에틸 아세테이트 (15 mL x 2)를 이용하여 추출되었고 유기층은 Na_2SO_4에 대하여 건조되고 진공에서 증발되었다. 헥세인 (5 mL)과의 트리튜레이션은 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (89 mg, 54%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.50 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.00 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.85-6.81(m, 2H), 5.81(d, 1H, J= 8.4Hz), 3.22 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.01 (m, 1H);(MS ESI 420.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{11}FN_3O+H]^+$ 420.0.

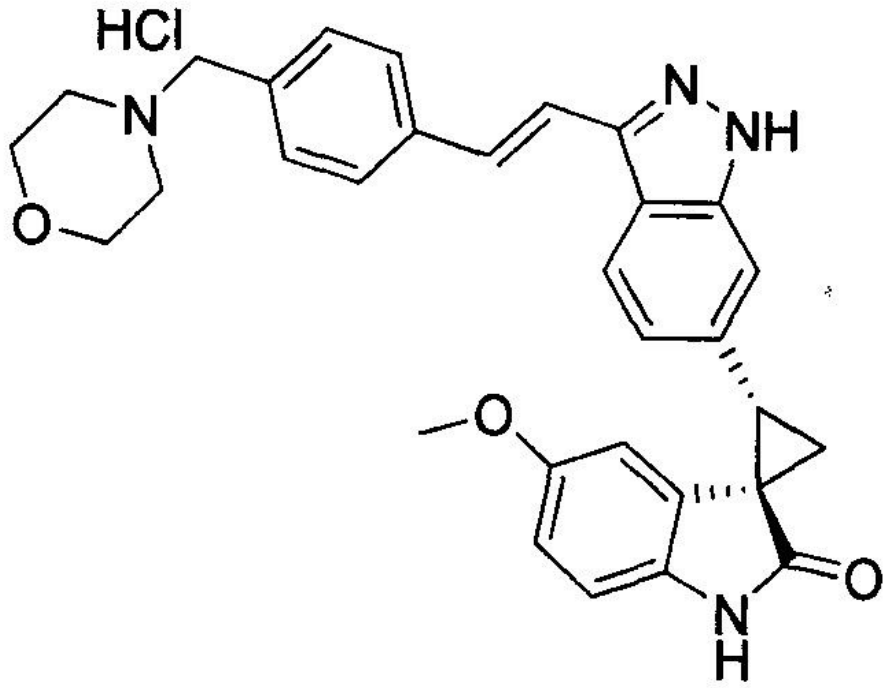
[0472] 예 A41. (1R*, 2S*)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0473]

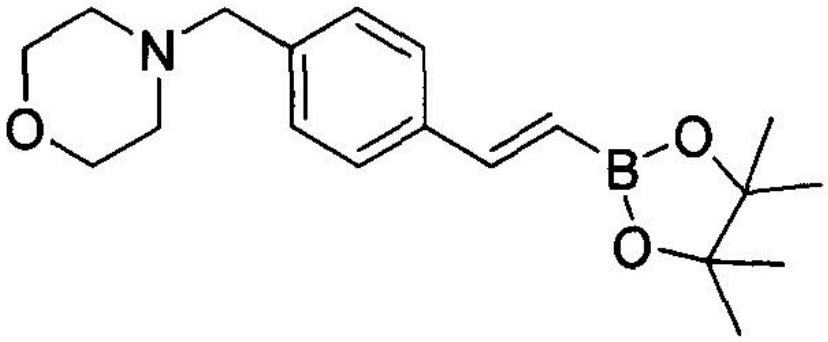
[0474] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (30 mg, 0.070 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (30 mg, 0.091 mmol)로 대체한 것을 제외하고 WO2010/115279에 있는 예 A45 합성법에 따라서 합성되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2/MeOH, 95:5 to 94:6)에 의한 정제는 LC-MS에 의해 85% 순도를 가진다고 분석된 크루드 물질을 제공한다. 이 물질은 추가로 프렙-HPLC에 의해 정제되어 백색 고형물 (18 mg, 51%)를 제공함; 스펙트랄은 예 A42B에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0475] 예 A42. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드



[0476]

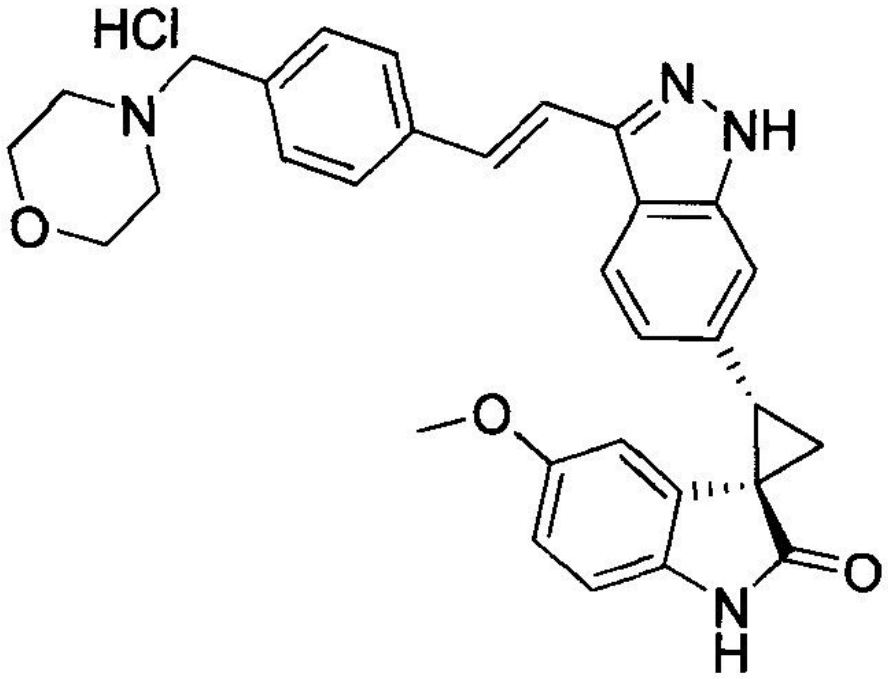
[0477] *A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)*모르포린



[0478]

[0479] 오븐-드라이 라운드-바텀 플라스크는 N2 (g) 하에서 냉각되었고 이어서 4-(4-에티닐벤질)모르포린 (120 mg, 0.596 mmol), 톨루엔 (2.5 mL), 그리고 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (0.43 mL, 2.98 mmol)로 채워졌다. 혼합물은 용액dl $N_{2(g)}$과 퍼징하면서 15분간 교반되었고 이어서 HRuCl(CO)(PPh3)3 (29 mg, 0.030 mmol)이 첨가되었고 반응물은 50 ℃로 18시간동안 가열되었다. 반응은 $NaHCO_3$ (sat.) (10 mL)로 쿠엔칭되었고, EtOAc로 추출되고 유기층은 브린 (2X)으로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 용매는 제거되고 생성되는 잔기는 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥세인/EtOAc 2:3 to 1:2)에 의해 정제되어 백색 고형물 (155 mg, 79%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.44 (d, 2H, J= 8.0Hz), 7.38 (d, 1H, J=18.8Hz), 7.30 (m, 2H), 6.15(d, 1H, J=18.5Hz), 3.72 (bs, 4H), 3.49 (bs, 2H), 2.45 (bs, 4H), 1.31 (s.12H);MS ESI 330.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{28}BN_3O+ H]^+$ 330.22.

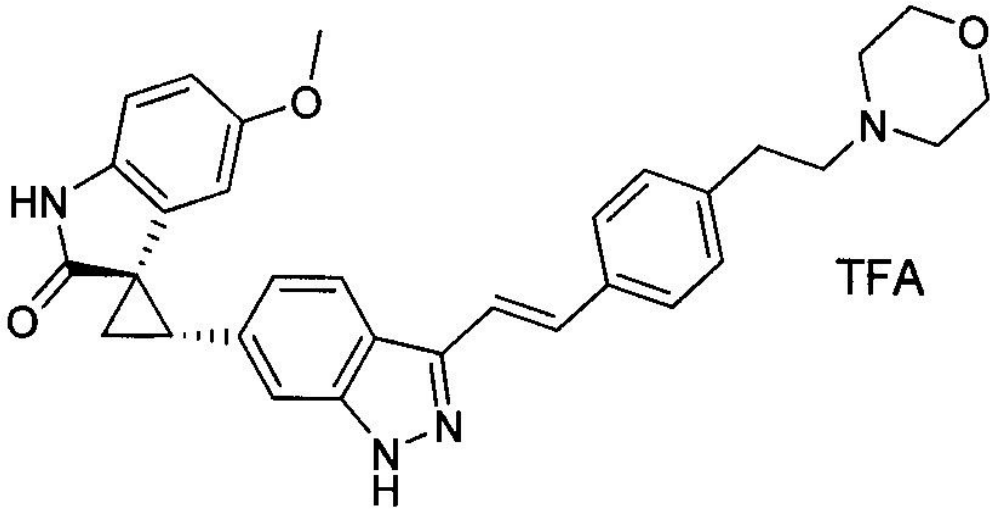
[0480] *B, (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드*



[0481]

[0482] 라운드-바텀 플라스크는 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (255 mg, 0.592 mmol), (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)모르포린 (260 mg, 0.710 mmol), LiCl (75 mg, 1.78 mmol), 디옥세인 (6.0 mL), 그리고 Na_2CO_3 (1M 액상 용액 3.0 mL)로 채워졌다. 혼합물은 Ar (g) 발룬으로 15분간 퍼지되었고 그다음에 $Pd(PPh_3)_4$ (21 mg, 0.0178 mmol)이 첨가되었고 반응은 18시간동안 100 ℃로 가열되었다. 반응은 냉각되고, EtOAc와 $NaHCO_3$ (sat.)이 첨가되고, 혼합물은 분리 퍼넬로 옮겨졌다. 유기층은 $NaHCO_3$ (sat.), 브린으로 세척되었고 이어서 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 용매는 제거되었고 잔류물은 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2/MeOH, 9:1)에 의해 정제되어 Et2O로 소니케이션되고 여과되어 183 mg, 61%의 백색 고형물을 제공하였다. HCl 염은 프리 염기 (183 mg, 0.361 mmol)을 THF (2 mL)에 녹여서 준비되었고 이어서 HCl (1M Et_2O 용액 0.72 mL)이 첨가되었다. 침전물은 즉각 형성되었고 추가로 Et_2O (10 mL)로 침전되었다. 고형물은 즉각 여과되고 Et_2O 로 세척되어, 건조후에, 백색 고형물 (153 mg, 78%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.04 (d, 1H, J= 8.4Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.57-7.50 (m, 5H), 7.07(d, 1H, J=8.6Hz), 6.83 (d, 1H, J=8.5Hz), 6.61 (dd, 1H, J1=8.5 Hz, J_2=2.2 Hz), 5.58 (d, 1H, J=2.2 Hz), 4.39 (s, 2H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 5H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21-2.16 (m, 1H);MS ESI 507.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_3+ H]^+$ 507.24.

[0483] 예 A51. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0484]

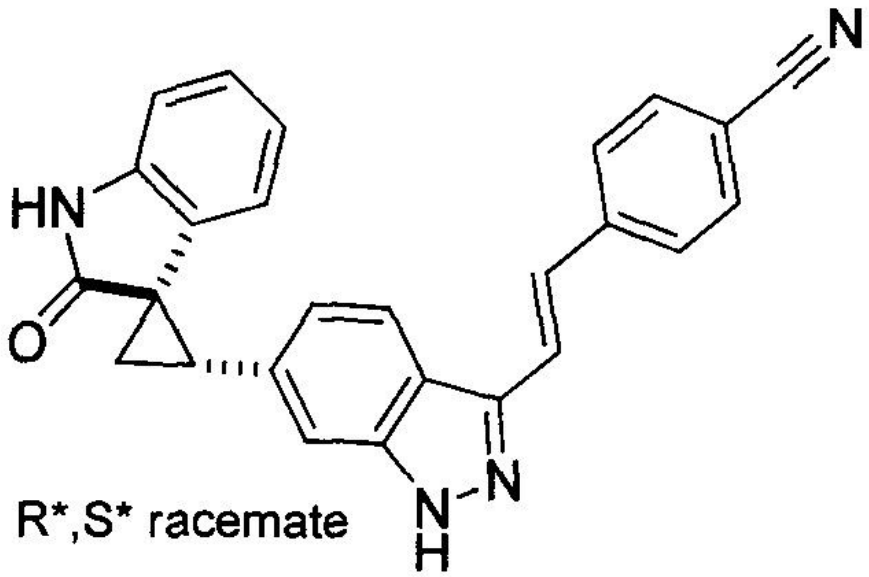
[0485] *A. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페니네틸)모르포린*

[0486] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 든 4-(4-브로모페네틸)모르포린 (731 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)과 톨루엔 (10 mL) 혼합물에 Et3N (0.76 mL, 5.4 mmol, 2 eq.)이 첨가되고, 이어서 $Pd(P^tBu_3)_2$ (14 mg, 0.027 mmol, 1mol %)가 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되었고, 이어서 캡이 씌어지고 80 ℃에서 2 시간동안 가열되었다. 상온으로 냉각 후에, $NaHCO_3$ (10 mL), H_2O (10 mL)로 쿠엔치되고, EtOAc (30 mL x 2)로 추출되었고 건조되었다 (Na_2SO_4). 용매를 증발시킨 다음에, 잔류물은 Biotage 컬럼 시스템 (EtOAc/hex 구배: 0-100%)로 정제되어 백색 고형물로서 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페네틸)모르포린을 제공하였다 (714 mg, 77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.42 (d,J= 8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=19.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.13 (d, J=18.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.53 (br, pseudo, 4H), 1.32 (s, 12H).

[0487] *B. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)*스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0488] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 $PhCH_3$/EtOH((8 mL/4 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol) 혼합물에 1M Na_2CO_3 (0.8 mL, 0.8 mmol)이 첨가되고, 이어서 $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol%)가 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고 이어서 125 ℃에서 2시간동안 마이크로웨이브되었다. 상온으로 냉각 후에, 혼합물은 H_2O (20 mL)로 희석되고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출되고 건조되었다 (Na_2SO_4). 용매 제거 후에, 잔류물은 DMF (4 mL)에 녹여지고 프레퍼러토리 HPLC에 의해 정제되어 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물 (TFA 염, 115 mg, 45%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.90 (d,J= 8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.81 (d,J=8.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.06(d, J=11.2 Hz, 2H), 3.80 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.56 (d, J=11.2 Hz, 2H), 3.38 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.27-3.12 (m, 5H), 3.07 (t, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H);MS ESI 521.4 [M+H]+, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_3+H]^+$ 521.2.

[0489] 예 A54. 4-((E)-2-(6-((1R*, 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-일)비닐)벤조나이트릴



[0490]

[0491] *A. 6-포밀-1H-인다졸-3-카르보나이트릴*

[0492] DMF (25 mL)에 녹은 3-아이오도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (3 g, 10.8 mmol)에 코포 싸이아나이드 (1.9 g, 21 mmol)이 첨가되었다. 용액은 마이크로웨이브 조사로 185 ℃에서 10분간 가열되었다. 물 (100 mL)이 첨가되고 백색 침전물?)이 수집되었다. 상기 침전물은 EtOAc (250 mL)에 녹여지고, 물 (2x 25 mL)로 세척되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (1.1 g, 73%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.92 (bs, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.39 (s,1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d,J= 8.5Hz, 1H).

[0493] *B. (E)-6-((2-옥소인도린-3-일이덴)메틸)-1H-인다졸-3-카르보나이트릴*

[0494] EtOH (25 mL)에 녹은 6-포밀-1H-인다졸-3-카르보나이트릴 (1.10 g, 6.4 mmol)과 2-옥스인돌 (871 mg, 6.5 mmol)에 파이페이리딘 (0.1 mL, 1mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 90분동안 리플럭스 (oil temp. 75℃)되고, 그때 상온으로 냉각되었다. 생성되는 침전물은 썩션 여과에 의해 수집되고 건조되어 오렌지색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.5 g, 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.6 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (d,J= 8.5Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.48 (d, 1H, J=7.8Hz), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.83(t, J=7.8Hz, 1H).

[0495] C. 6-((1R*, 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-카르보나이트릴

[0496] 타이틀 화합물은 예 A1 합성법에 따라서 (E)-6-((2-옥소인도린-3-일이덴)메틸)-1H-인다졸-3-카르보나이트릴 (1.5 g, 5.2 mmol)을 이용하여 합성되어 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.3 g, 83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d,J= 8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H).

[0497] D. 6-((1R*, 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-카르르알데하이드

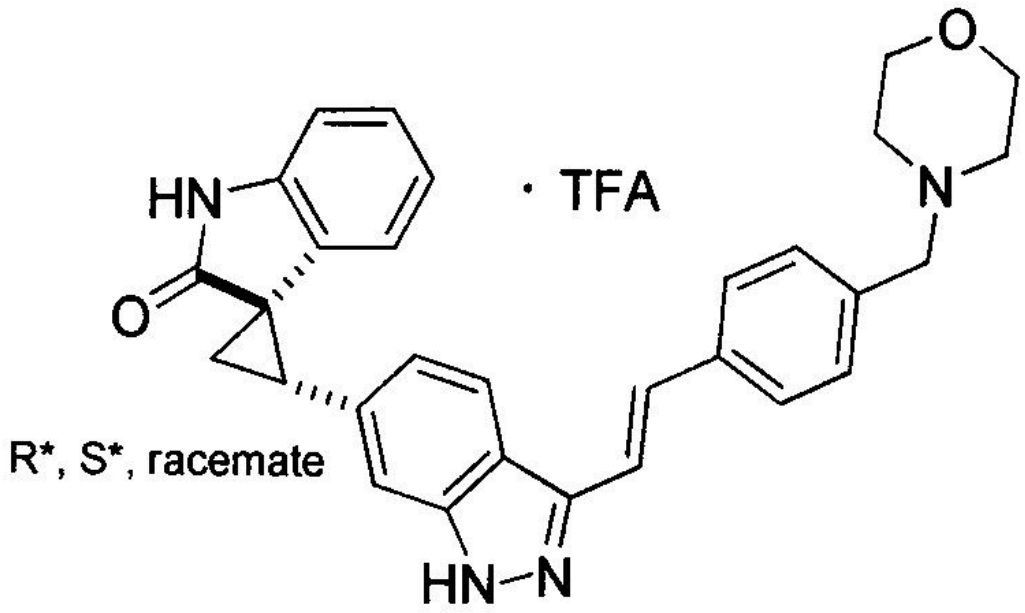
[0498] 파이이딘 (30 mL)에 녹은 6-((1R*, 2S*)-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-카르브나이트릴 (1 g, 3.3 mmol) 용액에 아세틱 산 (8 mL)과 물 (8 mL) 그리고 Raney Nickel (1 g)이 첨가되었다. 소디움 하이포스파이트 (1.8 g, 21 mmol)은 물 (10 mL)에 녹여지고 한방울씩 첨가되었으며 반응은 종야동안 교반되었다. 산물은 에틸 아세테이트 (300 mL)로 추출되고 브린 (50 mL)로 세척되고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조해 졌다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피 (95:5 CH_2Cl_2/MeOH)로 정제되어 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (300 mg, 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10.17(s, 1H), 8.10 (d,J= 8.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.17 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J=7.6 Hz,

1H), 5.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H).

[0499] E. 4-((E)-2-(6-((1R*, 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-일)비닐)벤조나이트릴

[0500] 디에틸-4-싸이아노벤질포스포네이트 (600 mg, 2.4 mmol)이 0 ℃에서 DMF (5 mL)에 녹여졌다. 포타슘 터트-뷰톡사이드 (540 mg, 4.8 mmol)이 첨가되고 혼합물은 5분동안 교반되었다. 화합물 A54D (200 mg, 0.66 mmol)은 DMF (5 mL)에 녹여지고 용액에 한방울씩 참가되고 혼합물은 90분동안 교반되었다. 반응은 HCl (0.1 N)로 쿠엔치되고 생성되는 침전물은 수집되었다. 침전물은 EtOAc (100 mL)에 녹여지고 H_2O (2 x 10 mL), 브린 (10 mL)로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조상태로 되었다. 잔류물은 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (100 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.04 (d,J=8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.74(d, J=8.6 Hz, 2H), (d,J= 8.3Hz, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.59(t, J=7.6Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.27-2,18 (m, 2H); MS ESI 403.1. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{26}H_{18}N_4O+H]+$ 403.1

[0501] 예 A55. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0502]

[0503] *A. 4-((E)-2-(6-((1R*, 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일)-1H-인다졸-3-일)비닐)벤즈알데하이드*

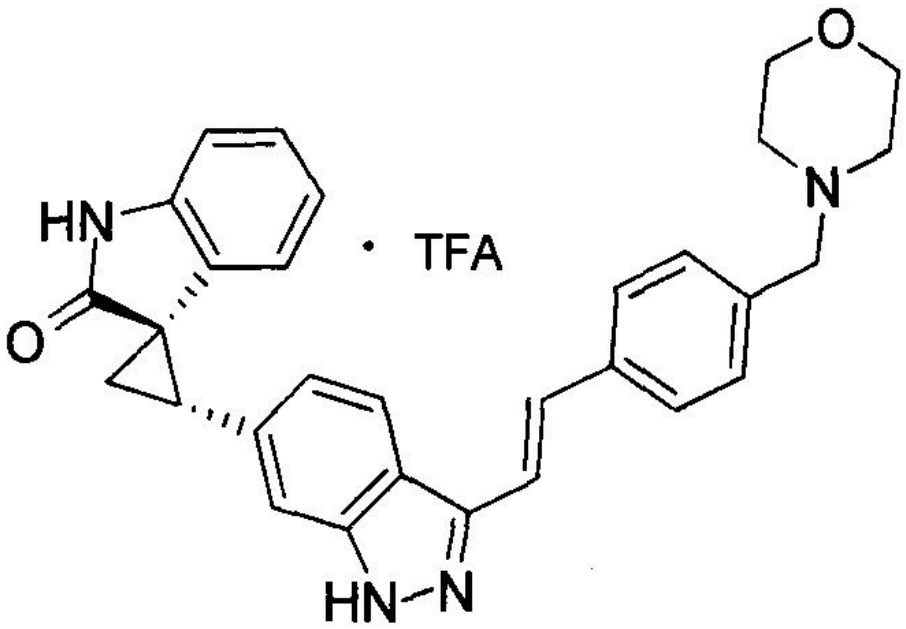
[0504] 타이틀 화합물은 4-((E)-2-(6-((1R*. 2S*)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2-일-1H-인다졸-3-일)비닐)벤조나이트릴 (100 mg, 0.25 mmol)을 이용한다는 점을 제외하고 예 A54D 방법에 따라서 합성되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (99:1 CH_2Cl_2/MeOH)에 의한 정제에 의해 오렌지 색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (95 mg, 94%). MS ESI 406.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{26}H_{19}N_3O_2+H]^+$ 406.2

[0505] *B. (1R*, 2S*)-2-(3-(4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트*

[0506] THF (3 mL)에 녹은 예 A55A 용액 (40 mg, 0.1 mmol)에 모르포린 (43 mg, 0.5 mmol)과 티타니움 아이소프로폭사이드 (57 mg, 0.2 mmol)이 첨가되었고 반응은 30분동안 교반되었다. 소디움 보로하이드라이드 (13 mg, 0.2 mmol)이 첨가되었고 혼합물은 종야동안 50 ℃로 가열되었다. 반응은 물 (2 mL)로 쿠엔치되고 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출되었고 $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조상태가 되었다. 잔류물은 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 정제되어 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (5 mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ

8.02 (d,J=8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.75-7.48 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.59 (t,J= 7.6Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.5 Hz, 1H),4.39 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H);MS ESI $[M+H]^+$,477.3. calcd for $[C_{30}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 477.2.

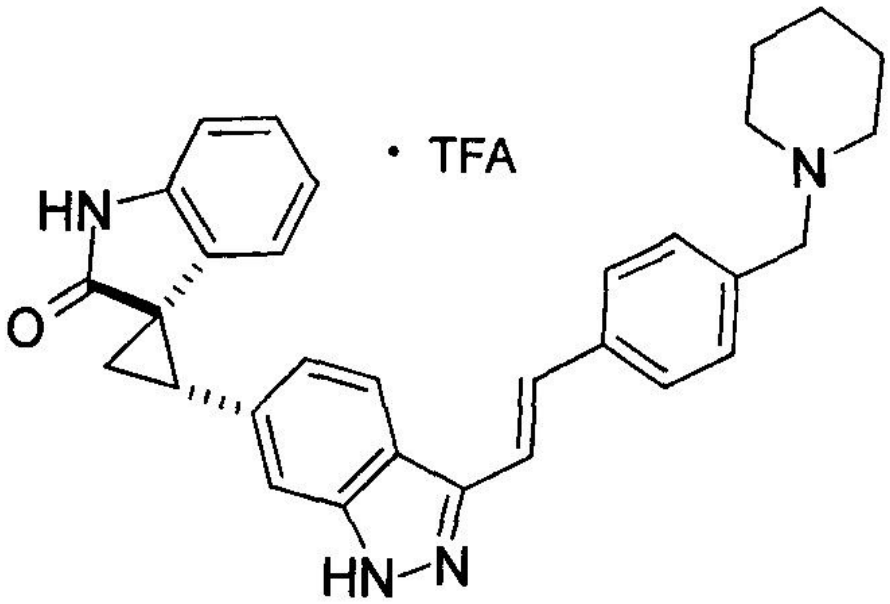
[0507] 예 A56. (1R, 2S)-(E)-2-(3-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0508]

[0509] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (150 mg, 0.37 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (160 mg,0.48 mmol)을 이용한다는 점을 제외하고 예 A51B 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (122 mg, 58%). $[\alpha]_D^{23.8o}$=-79° (c 0.33, 메탄올). 스펙트랄 데이타는 예 A55에서 얻어진 바와 동일하였다.

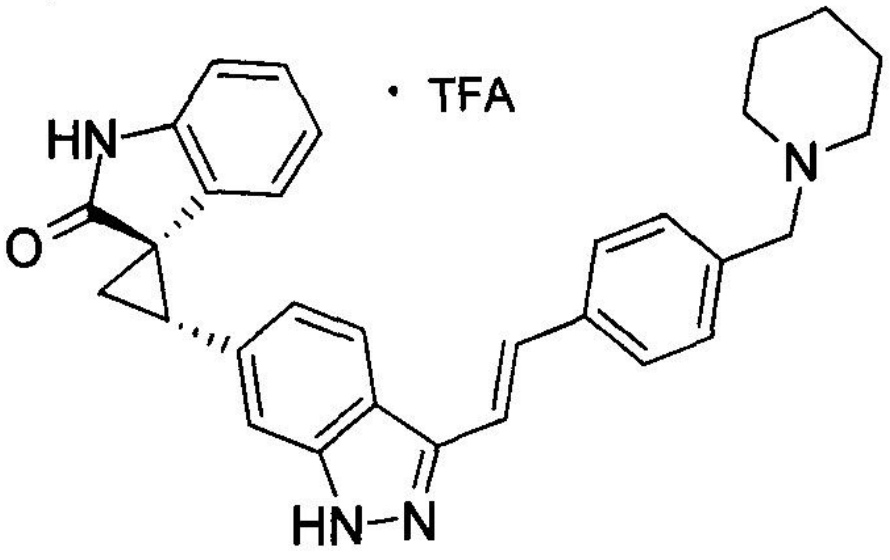
[0510] 예 A57. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-(파이페리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트



[0511]

[0512] 타이틀 화합물은 파이페리딘 (43 mg, 0.5 mmol)로의 치환을 제외하고 예 A55 방법 B에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (8 mg, 28%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d,J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.75-7.48 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.59 (t,J= 7.7Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H);MS ESI 475.3. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O+H]^+$ 475.2.

[0513] 예 A58. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(파이페린-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트

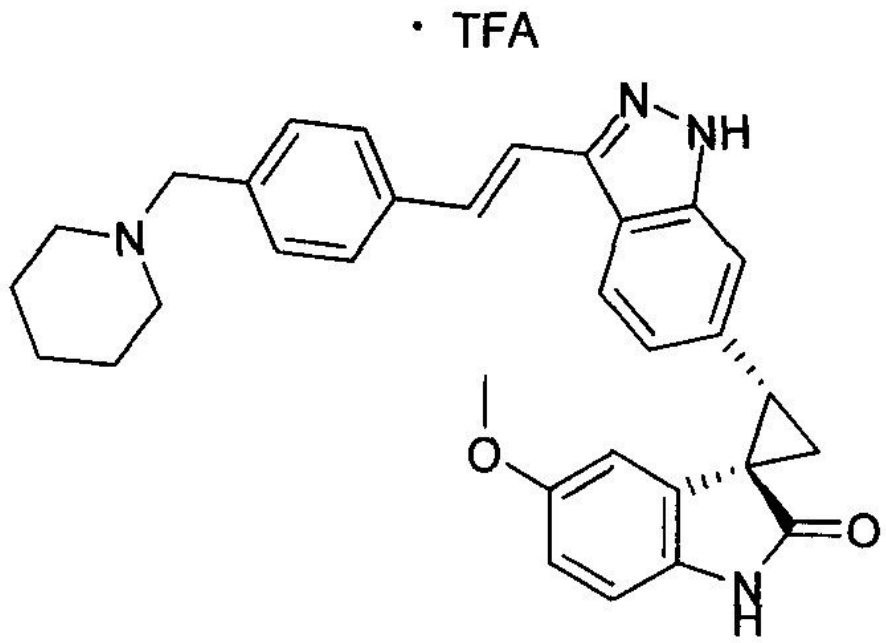


[0514]

[0515] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (50 mg, 0.12 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (59 mg, 0.18 mmol)로의 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (13 mg, 20%). $[\alpha]_D^{23.6o}$=-109° (c 0.35, 메탄올). 스펙트랄 데이타는 예 A57에서 얻어진 바와 동일하였다

[0516] 예 A59. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(파이페린-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로

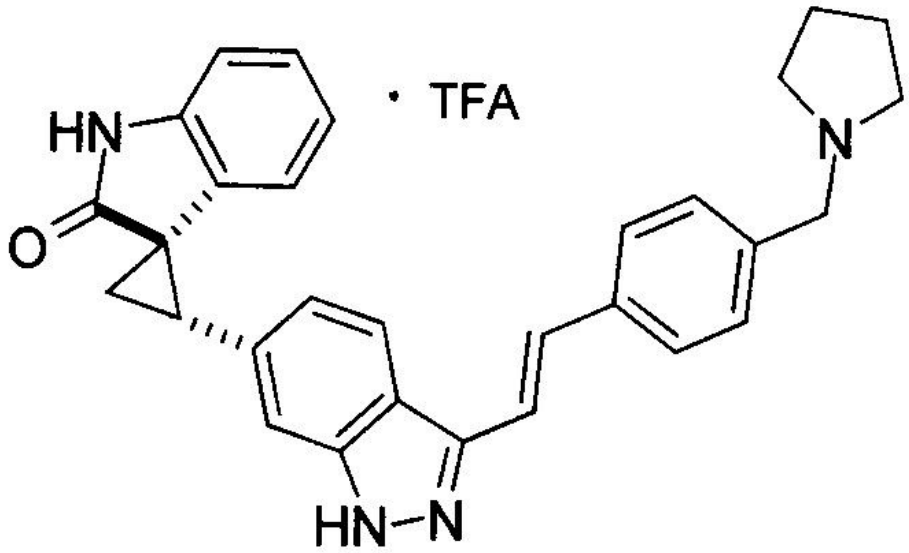
페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0517]

[0518] 타이틀 화합물은 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (59 mg, 0.18 mmol)로의 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (17 mg, 23%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.02 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.61 (dd,J= 8.4, 2.3Hz, 1H), 5.58 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 4H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 3H), 1.58-1.46 (m, 1H);MS ESI 505.3. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_2+H]^+$ 505.3.$[\alpha]_D^{22.6o}$=-69° (c 0.29, 메탄올).

[0519] 예 A60. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-(파이로리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

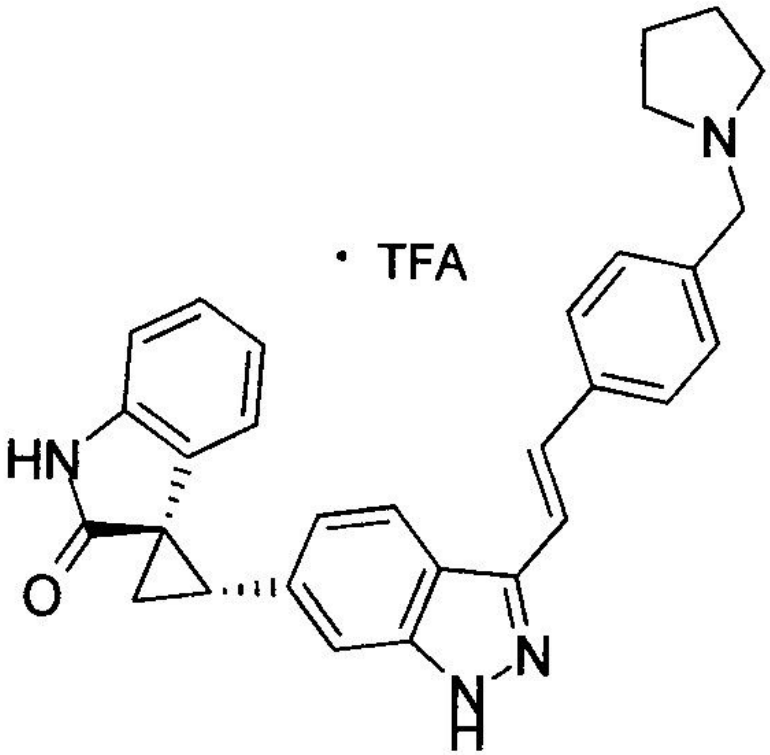


[0520]

[0521] 타이틀 화합물은 파이로리딘 (71 mg, 0.86 mmol)로의 대체함을 제외하고 예 A55 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (34 mg,

35%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d,J=8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 5H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.59 (t,J= 7.5Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 4H), 2.06 - 1.98 (m, 2H);MS ESI 461.3. $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{28}N_4O+H]^+$ 461.2.

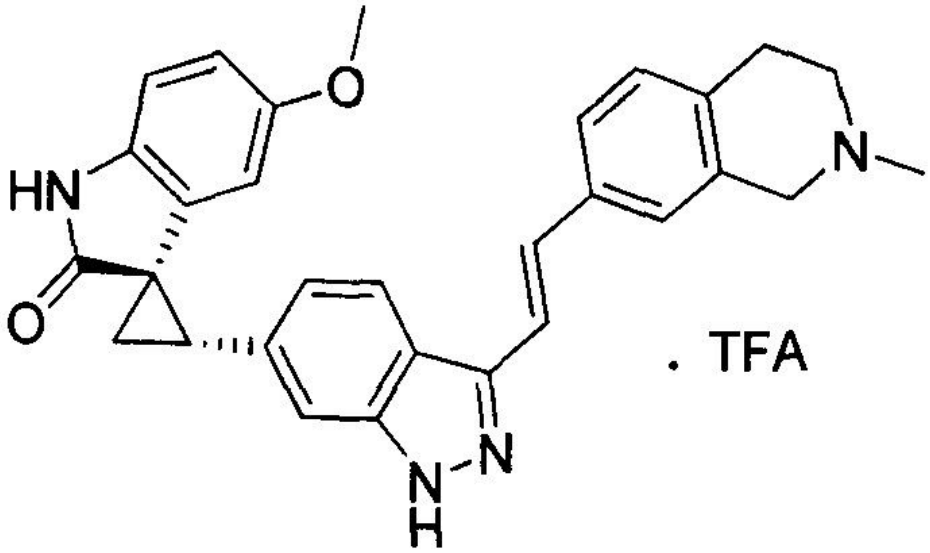
[0522] 예 A61. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(파이로리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0523]

[0524] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (175 mg, 0.43 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이로리딘 (225 mg, 0.64 mmol)로 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (123 mg, 51%).스페트랄 데이터는 예 A60에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0525] 예 A64. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일)비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2 트리플로로아세테이트 염



[0526]

[0527] *A. 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린*

[0528] 포르믹 산 (20 mL)에 녹은 7-브로모-1,2,3,4-테트라하이드로퀴노린 (1 g, 4.7 mmol) 용액에 포르말린 (1.2 mL. 15 mmol)이 첨가되었다. 용액은 5분동안 마이크로웨이브 조사 조건 하에서 150 ℃로 가열되었다. 용매는 진공에서 제거되고 잔류물은 에틸 아세테이트 (100 mL)로 녹여지고, 포화 소디움 바이카르보네이트 (2 x 10 mL). 브린 (10 mL)로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 용매의 제거는 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (800 mg, 78%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.73 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.27-3.24 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)1;MS ESI 225.9, 227.9 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{10}H_{12}BrN+H]^+$ 226.0, 228.0.

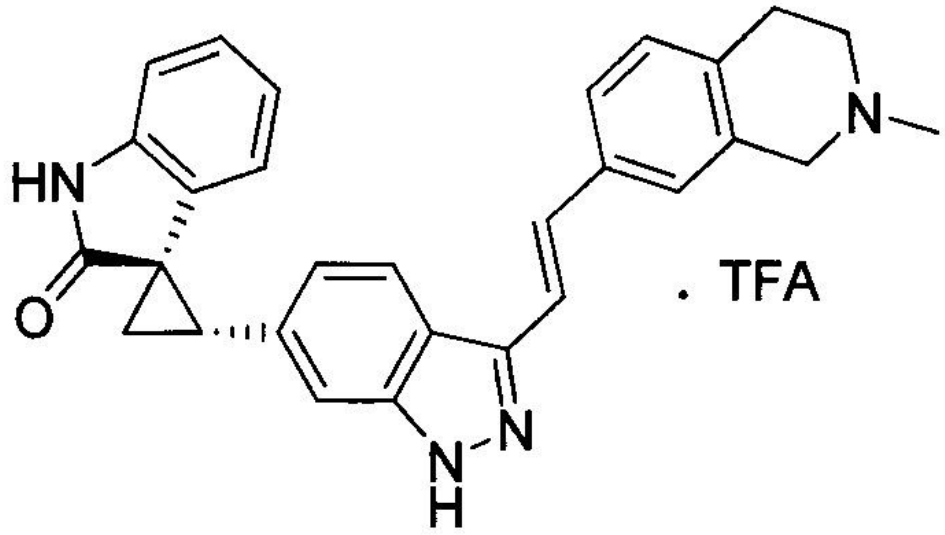
[0529] *B. (E)-2-메틸-7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린*

[0530] 타이틀 화합물은 타이틀 화합물은 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린 (720 mg, 3.2 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51A 방법에 따라서 합성되었다. 타이틀 화합물은 오렌지 오일로서 분리되었다 (700 mg, 73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.37 (d,J=18.6 Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.10 (d, J=18.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.70-2.67 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (s, 12H);MS ESI 300.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{26}BNO_2+H]^+$ 300.2.

[0531] *C. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아아소퀴노린-7-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0532] 타이틀 화합물은 타이틀 화합물은 (E)-2-메틸-7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린(80mg, 0.3 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (32 mg, 38%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.01 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 1H),7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 5.99-5.98(m, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 2H);MS ESI 477.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 477.2. $[\alpha]_D^{24.2o}$=-85° (c 0.40, 메탄올).

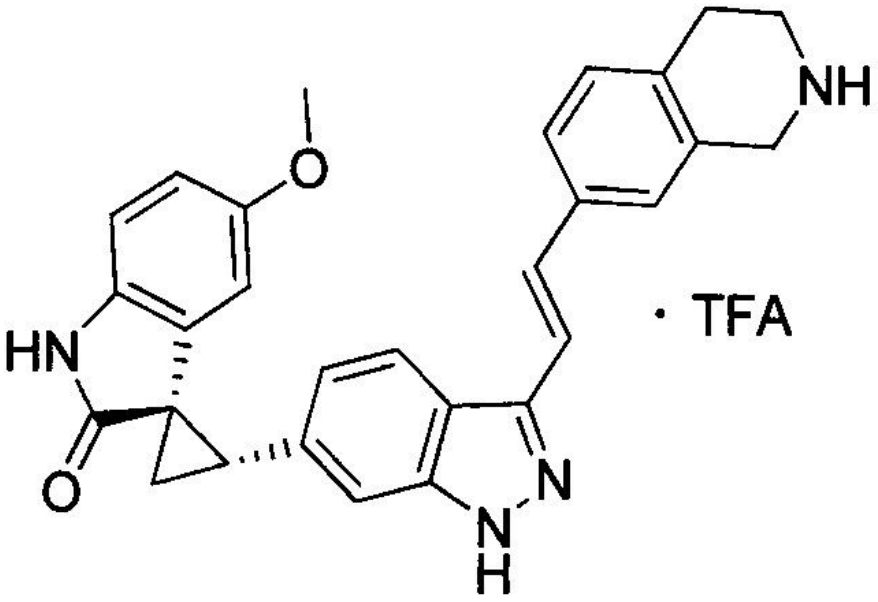
[0533] 예 A65. (1R, 2S)-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일)비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0534]

[0535] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-2'-원 (150 mg, 0.37 mmol)과 (E)-2-메틸-7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린 (150 mg, 0.55 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (35 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (bs, 4H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H),7.08-6.93 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.40 Hz, 1H), 5.98 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H);MS ESI 447.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{26}N_4O+H]^+$ 447.2. $[\alpha]^{23.4o}_D$=-124° (c 0.25, 메탄올).

[0536] 예 A66. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0537]

[0538] *A. (E)-2,2,2-트리플로로-1-(7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-3,4-디하이드로아이소퀴노린-2(1H)에탄논*

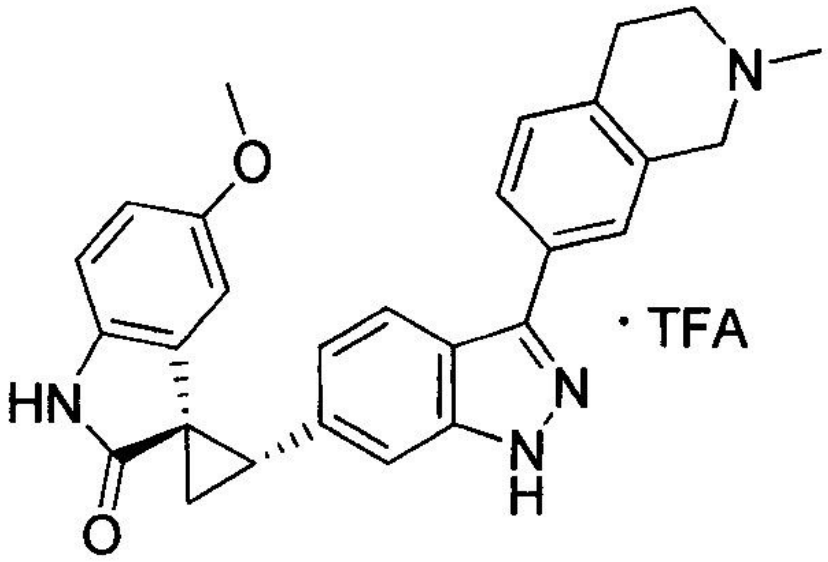
[0539] 타이틀 화합물은 1-7-(브로모, 3,4-디하이드로아이소퀴노린-2(1H)-일)-2,2,2-트리플로에타논 (415 mg, 1.32 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51A 방법에 따라서 합성되었다. 타이틀 화합물은 실리카 겔 크로마코그래피

(3:2 헥세인/EtOAc)에 의해 정제되어 백색 고형물로서 제공되었다 (300 mg, 58%). MS ESI 382.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{19}H_{23}BF_3NO_3+H]^+$ 382.2.

[0540] B. *(1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-((E)-2-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0541] 타이틀 화합물은 (E)-2,2,2-트리플로로-1-(7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-3,4-디하이드로아이소퀴놀린-2(1H)-일)에타논 (80 mg, 0.21 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (26 mg, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (d,J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (bs, 4H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 1H),7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.54(t, J=6.0, 2H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H);MS ESI 463.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 463.2.

[0542] 예 A70. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0543]

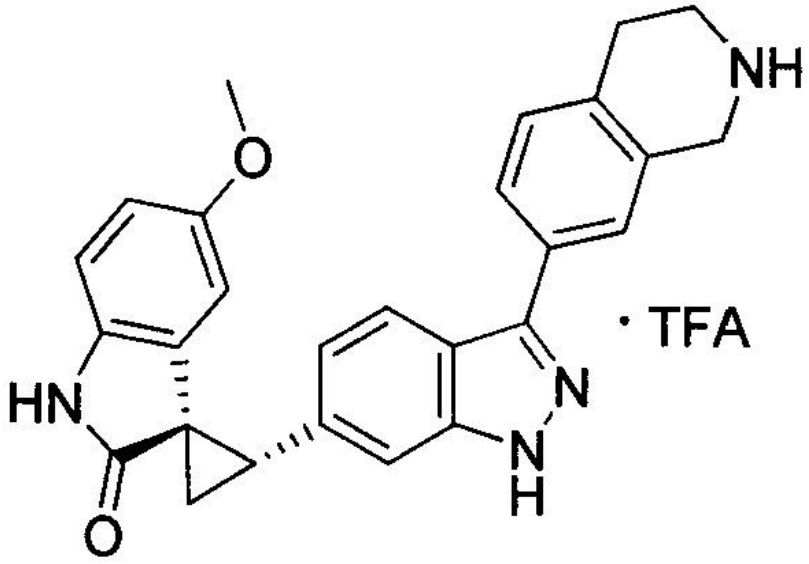
[0544] A. 2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(dioxaborolan)-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로 아이소퀴놀린

[0545] 타이틀 화합물은 7-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린(450 mg, 2 mmol)을 대체함을 제외하고 WO2010/115279 방법 A에 있는 예69에 따라서 합성되었다. 헥세인과의 트리튜레이션은 갈색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (300 mg, 55%). MS ESI 274.1.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{16}H_{26}BNO_3+H]^+$ 274.2.

[0546] B. *(1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(2-메틸-1,2,3-테트라하이드로아이소퀴놀린-7-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0547] 타이틀 화합물은 2-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (80 mg, 0.29 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A42B에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (32 mg, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (t,J=8.9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.84(d, J=9.3Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H),3.41-3.28 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H);MS ESI 451.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O_2+H]^+$ 451.2.

[0548] 예 A71. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0549]

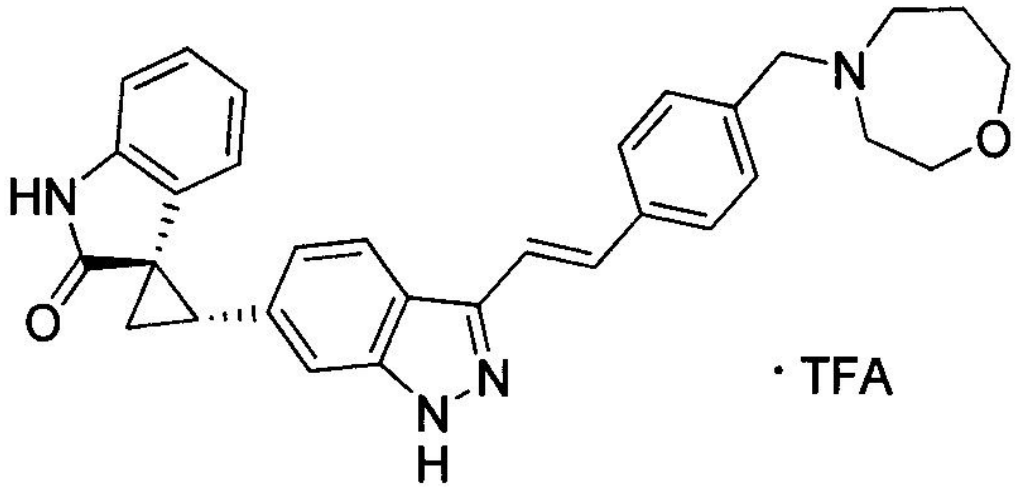
[0550] A. *2,2,2-트리플로로-1-(7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로 아이소퀴노린-2(1H)-일)에타논*

[0551] 타이틀 화합물은 1-(7-브로모-3,4-디하이드로아이소퀴노린-2(1H)-일)-2,2,2-트리플로로에타논 (450 mg, 2 mmol)을 대체함을 제외하고 WO2010/11279에 있는 예 A69에 따라서 합성되었다. 실리카 겔 크로마토그래피 (3:2 헥세인/EtOAc)는 백색으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (320 mg, 90%). MS ESI 356.1 [M+H]+ calcd for $[C_{17}H_{21}BF_3NO_3+H]^+$ 356.2

[0552] B. *(1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-7-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0553] 타이틀 화합물은 2,2,2-트리플로로-1-(7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,4-디하이드로아이소퀴노린-2(1H)-일)에타논 (100 mg, 0.2 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A42B에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (18 mg, 17%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (t,J=8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.78 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.60 (s,1 H), 4.48 (s, 2H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H);MS ESI 437.1 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{27}H_{24}N_4O_2+H]^+$ 437.2.

[0554] 예 A72. (1R, 2S)-(E)-2-(3-4((1,4-옥사제판-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0555]

[0556] *A. 4-(4-브로모벤질)-1,4-옥사제페인*

[0557] 디클로로에테인 (50 mL)에 녹은 4-브로모벤즈알데하이드 (616 mg, 3.3 mmol) 용액에 호모모르포린 하이드로클로라이드 (548 mg, 4 mmol)과 아세틱 산 (0.1 mL)이 첨가되었다. 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (3.4 g, 16 mmol)이 첨가되었고 반응은 종야동안 교반되었다. 반응은 포화 NH_4Cl (30 mL)로 쿠엔치되었다. 에틸 아세테이트 (250 mL)이 첨가되고 용액은 포화 $NaHCO_3$ (2 x 50 mL), 브린 (50 mL)으로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 건조상태가 되었다. 잔류물은 실리카 플러그(5% MeOH/CH_2Cl_2)를 통하여 플러쉬되어 백색 고형물을 제공하였다 (850 mg, 85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.28 (d,J=7.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.66-3.57(m,2H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.55-2.45 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H).

[0558] *B. (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)-1,4-옥사제페인*

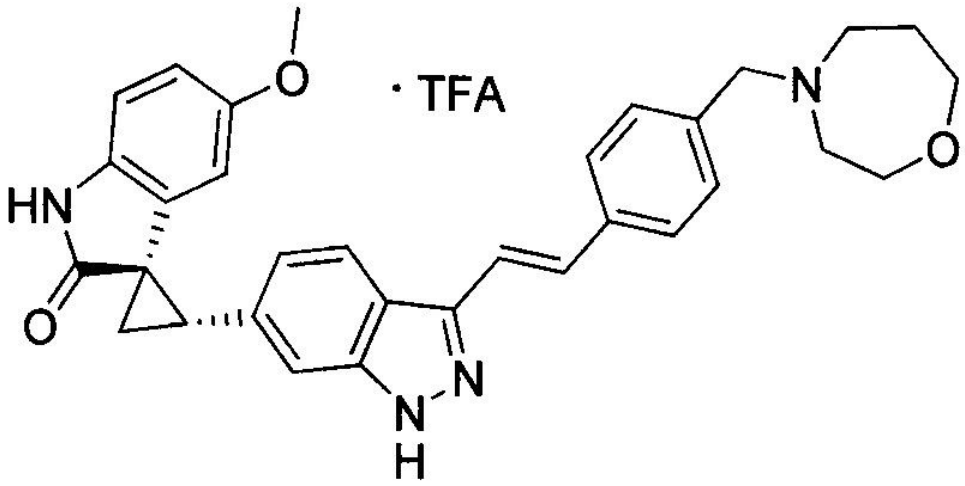
[0559] 타이틀 화합물은 4-(4-브로모벤질)-1,4-옥사제페인 (500 mg, 1.86 mmol)로 치환함을 제외하고 예 A51A의 예에 따라 합성되었다. 타이틀 화합물은 오렌지 오일로서 분리되었다 (560 mg, 88%). MS ESI 344.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{30}BNO_3+H]^+$ 344.2.

[0560] *C. (1R, 2S)-2-(3-(4-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로 [싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원*

[0561] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.25 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)-1,4-옥사제페인 (103 mg, 0.30 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (38 mg, 26%).

[0562] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ8.02 (d,J=9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 5.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.02-3.80 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.57-3.35 (m, 4H), 2.29-2.12 (m, 4H);MS ESI 491.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2+H]^+$ 490.2. $[\alpha]_D^{23.4o}$=-146° (c 0.39, 메탄올).

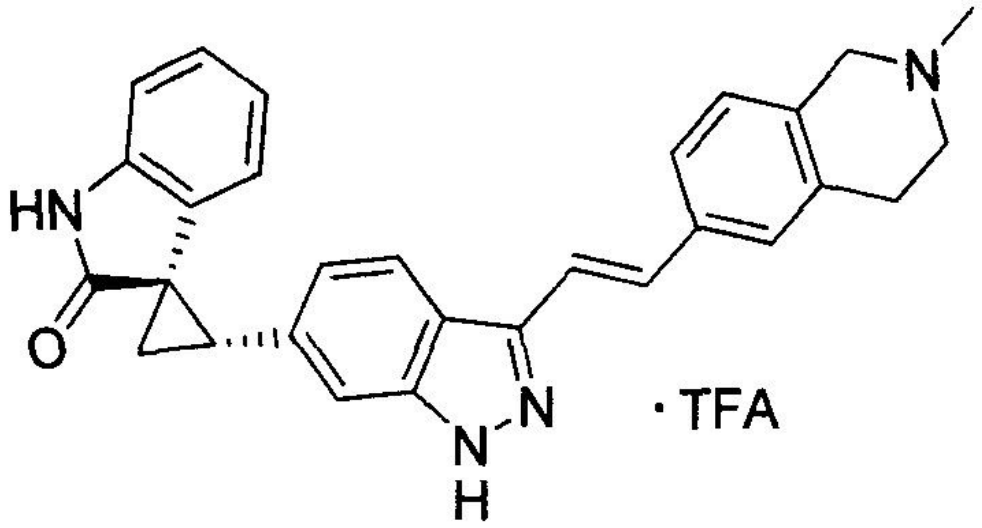
[0563] 예 A73. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((1,4-옥사제판-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0564]

[0565] 타이틀 화합물은 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)-1,4-옥사제페인 (103 mg, 0.30 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레버러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로써 타이틀 화합물을 제공하였다 (48 mg, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.02 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.57-7.49 (m, 5H), 7.05 (d, J= 8.28Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.61(d, J=7.8Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.99-3.75 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 4H);MS ESI 521.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_3+H]^+$ 520.2. $[\alpha]^{22.8o}_D$=-76° (c 0.33, 메탄올).

[0566] 예 A74. (1R, 2S)-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0567]

[0568] *A. 6-브로모-2-메틸아이소퀴노리니움 트리플로로메탄썰포네이트*

[0569] CH_2Cl_2 (35 mL)에 녹은 6-브로모아이소퀴노린 (618 mg, 3 mmol) 용액이아르곤 하에서 0 ℃로 냉각되었다. 메틸 트리플레이트 (0.38 mL, 3.3 mmol)이 한 방울씩 첨가되고 혼합물은 상온으로 가열되었다. 침전물은 여과되고, 에테르로 트리튜레이트되고 건조되어 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.03 ㎏, 93%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ9.83 (s, 1H), 8.64-8.56 (m, 2H), 8.41 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.03 Hz, 1H), 4.53 (s, 3H).

[0570] *B. 6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린*

[0571] 메탄올 (10 mL)에 녹은 6-브로모-2-메틸아이소퀴노리니움 트리플로로메탄썰포네이트 (371 mg, 1 mmol)에 브로모크레졸 그린 인디케이터가 첨가되었다. 소디움 보로하이드라이드 (93 mg, 2.5 mmol)이 첨가되고 반응은 상온에서 교반되었다. 아세틱 산 (1M)에 녹은 HCl이 주기적으로 첨가되어 노란색을 유지하였다. 1시간 후에, 물 (50 mL)이 첨가되고 용액은 NaOH (1M)로 염기화되거 CH_2Cl_2 (100 mL)로 추출되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되고 농축되어 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 생성하였다 (200 mg, 99%).

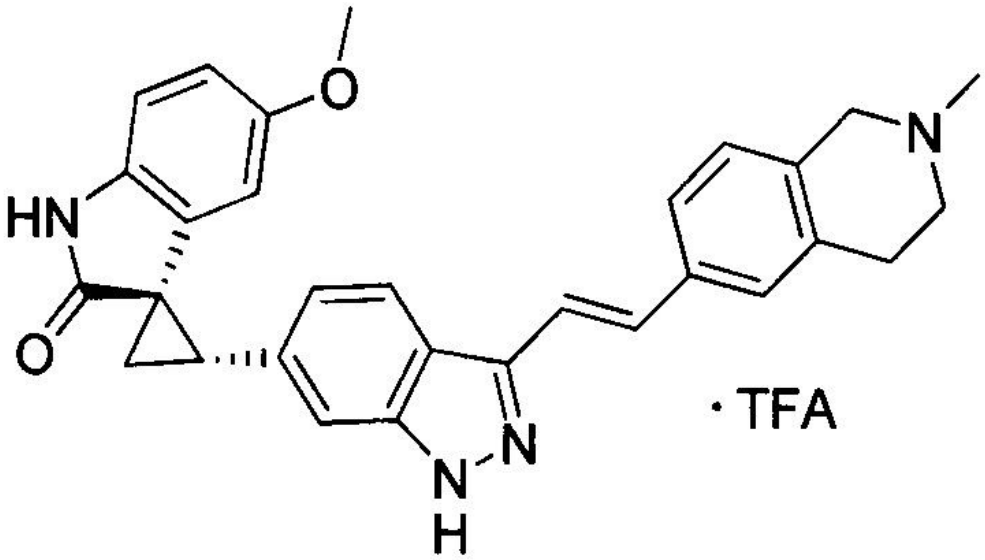
[0572] *C. (E)-2-메틸-6-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린*

[0573] 타이틀 화합물은 6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린 (720 mg, 3.2 mmol)을 대체하는 것을 제외하고 예 A51A 합성법에 따라 합성되었다. 타이틀 화합물은 갈색 오일로서 분리되었다 (720 mg, 75%). MS ESI 300.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{26}BNO_2 + H]^+$ 300.2.

[0574] D. (1R, 2S)-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-6-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0575] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (122 mg, 0.3 mmol)과 (E)-2-메틸-6-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린 (110 mg, 0.37 mmol)을 대체하는 것을 제외하고 예 A51B 합성법에 따라 합성되었다. 리서스페이즈 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물분을 제공하였다 (38 mg, 14%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.99 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s,1H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.23 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.58(t, J=7.5Hz, 1H), 5.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.28-2.16 (m, 2H); MS ESI 447.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{26}N_4O + H]^+$ 447.2.$[\alpha]^{23.6o}_D$=-147° (c 0.30, 메탄올).

[0576] 예 A75. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-((E)-2-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린-6-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염

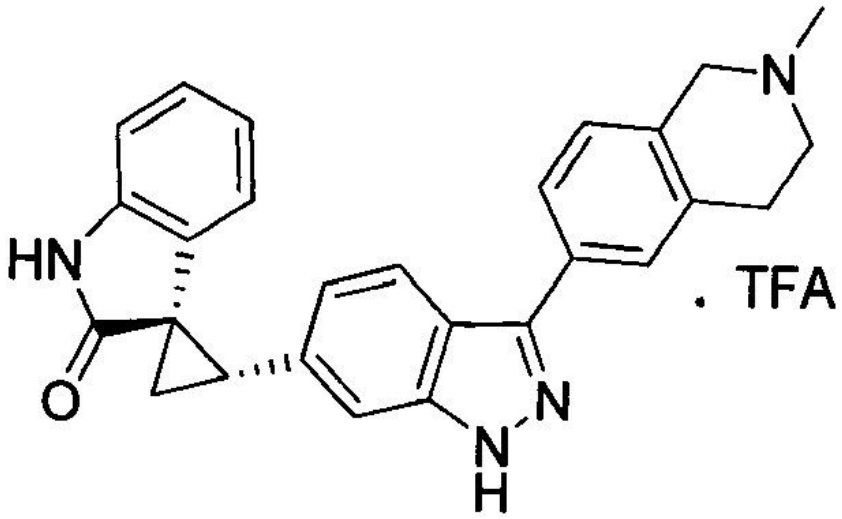


[0577]

[0578] 타이틀 화합물은 (E)-2-메틸-6-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴노린 (134 mg, 0.45 mmol)을 대체하는 것을 제외하고 예 A51B 합성법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 타이틀 화합물은 노란색 TFA 염으로서 분리되었다 (42 mg, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.01 (d,J=8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (s,1H), 7.48 (bs, 3H), 7.23 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 2H), 3.27 (s,

3H), 3.08 (s, 3H), 2.28-2.15(m, 2H); MS ESI 477.3[M+H]$^+$, calcd for [$C_{29}H_{26}N_4O$ + H]$^+$ 477.2.

[0579] 예 A76. (1R, 2S)-2-(3-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0580]

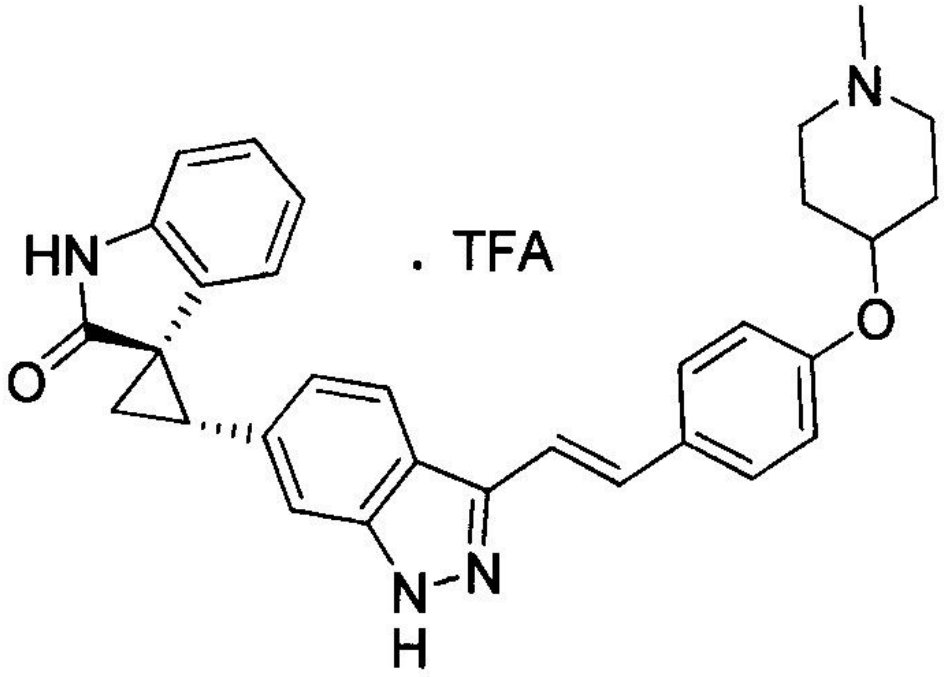
[0581] A. 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,4-테트하이드로아이소퀴놀린

[0582] 타이틀 화합물은 6-브로모-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (450 mg, 2 mmol)로 대체함을 제외한 WO2010/115279 예 A69 방법에 따라서 합성되었다. 헥세인과의 트리튜레이션은 갈색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (265 mg, 49%). MS ESI 274.1 [M+H]+, calcd for [$C_{16}H_{26}BNO_3$ + H]+ 274.2

[0583] B. (1R, 2S)-2-(3-(2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린-6-일)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0584] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (64 mg, 0.15 mmol) 그리고 2-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,2,3,4-테트라하이드로아이소퀴놀린 (80 mg, 0.29 mmol)로 대체함을 제외한 예 A42B에 따라서 합성되었다 (80 mg, 0.29 mmol). 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 타이틀 화합물은 노란색 TFA 염으로서 분리되었다 (24 mg, 31%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.95-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m,2H), 6.94 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.27-2.14 (m, 2H); MS ESI 421.3[M+H]$^+$, calcd for [$C_{27}H_{24}N_4O$ + H]$^+$ 421.2.

[0585] 예. A78. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(1-메틸파이페리딘-4-이옥시)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0586]

[0587] A.4-(4-브로모페녹시)-1-메틸파이페리딘

[0588] 4-(4-브로모페녹시)파이페리딘 (256 mg, 1 mmol)로 대체하는 것을 제외하고 WO2010/115279 A64 방법에 따라서 준비되었다. 타이틀 화합물은 백색 고형물로서 분리되었다 (270 mg, 99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.28 (bs, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H).

[0589] B. (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페녹시)파이페리딘

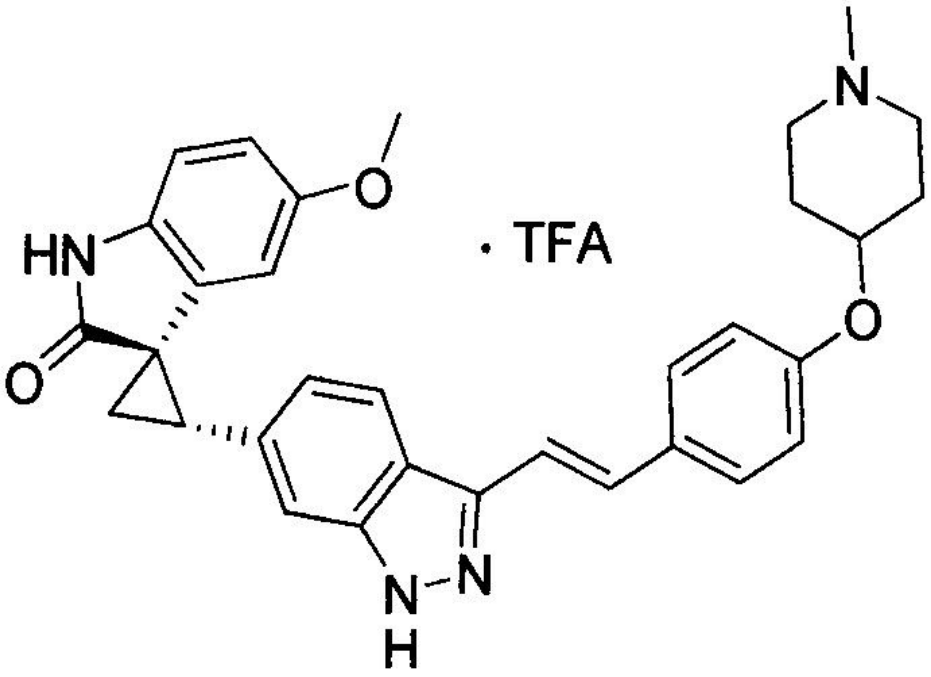
[0590] 타이틀 화합물은 4-(4-브로모페녹시)-1-메틸파이페리딘 (270 mg, 1 mmol)로 대체함을 제외하고 예 A51A의 방법에 따라서 합성되었다. 타이틀 화합물은 오렌지색 오일로서 분리되었다 (340 mg, 99%). MS ESI 344.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{20}H_{30}BNO_3+H]^+$ 344.2.

[0591] C. (1R, 2S)-2-(3-(4-(1-메틸파이페리딘-4-일옥시)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0592] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.25 mmol) 그리고 (E)-1-메틸-(4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페녹시)파이페리딘 (105 mg, 0.3 mmol)로 대체함을 제외한 예A51B에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 타이틀 화합물은 노란색 TFA 염으로서 분리되었다 (35 mg, 25%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:7.99-7.97 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 4H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.59 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 0.5H), 4.65-4.60 (m, 0.5H), 3.65-3.62 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.32-2.01 (m, 5H), 1.96-1.81 (m, 1H); MS ESI 491.2$[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2 + H]^+$ 491.3.

[0593] $[\alpha]^{22}_D$=-154° (c 0.43, MeOH).

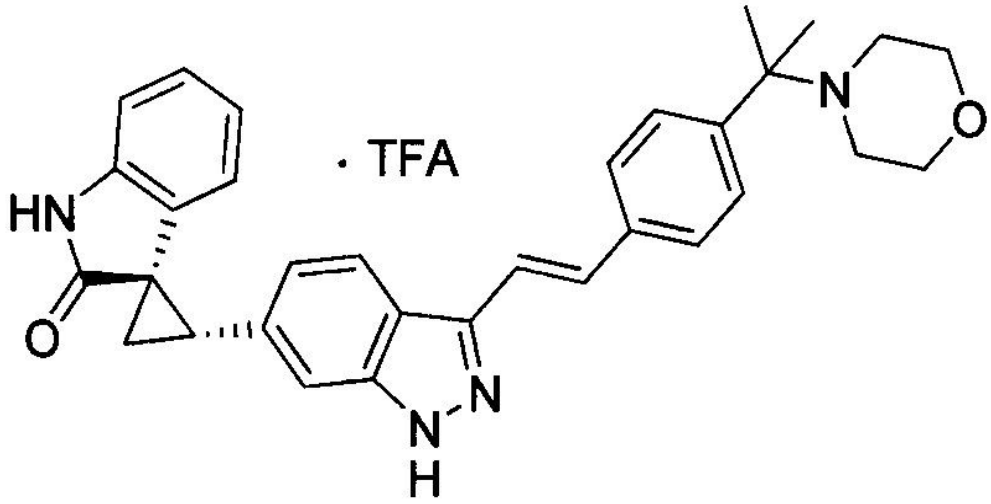
[0594] 예 79. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(1-메틸파이페리딘-4-일옥시)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0595]

[0596] 타이틀 화합물은 (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)페녹시)파이페리딘 (105 mg, 0.3 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B의 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 타이틀 화합물은 노란색 TFA 염으로서 분리되었다 (36 mg, 25%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.81-4.54 (m, 1H), 3.65-3.33 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.32-2.01 (m, 5H), 1.96-1.81 (m, 1H); MS ESI 521.3$[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_3 + H]^+$ 521.2.

[0597] 예 A80. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(2-모르포리노프로판-2-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0598]

[0599] A. 2-메틸-2-모르포리노프로페인나이트릴

[0600] 아세톤 싸이아노하이드린 (4.3 g, 50 mmol)은 아세톤 (5 mL)에 녹여졌다. 모르포린 (4.3 g, 50 mmol)이 첨가되었고 용액은 24시간동안 교반되었다. 휘발성 용매는 진공에서 제거되어 정량적 수율로 맑은 액상으로 타이틀 화합물을 제공하였다. MS ESI 155.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_8H_{14}N_2O + H]^+$ 155.1

[0601] B. 4-2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)모르포린

[0602] 마그네슘 튜닝 (190 mg, 7.4 mmol)이 건조 THF (15 mL)로 아르곤 조건하에서 첨가되었다. 1,4-디브로모벤젠 (2.43 g, 10.3 mmo)이 첨가되고 리플럭스로 30분간 가열되었다. 2-메틸-2-모르포리노프로판나이트릴 (1 g, 6.6 mmol)은 THF (30 mL)로 녹여졌고 한방울씩 리플럭스에서 용액에 첨가되었다. 혼합물은 2시간동안 교반되고 상온으로 냉각되었다. 반응은 포화 K_2CO_3 용액으로 쿠엔치되고 CH_2Cl_2 (200 mL)로 추출되었고, $MgSO_4$에 대하여 건조되고 오렌지 오일로 농축되었다. 크루드 혼합물은 Biotage silica 컬럼 (CH_2Cl에 녹은 2-15% MeOH)으로 정제되어 노란색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (204 mg, 10%). ME ESI 286.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{13}H_{18}BrNO + H]^+$ 284.1, 286.1.

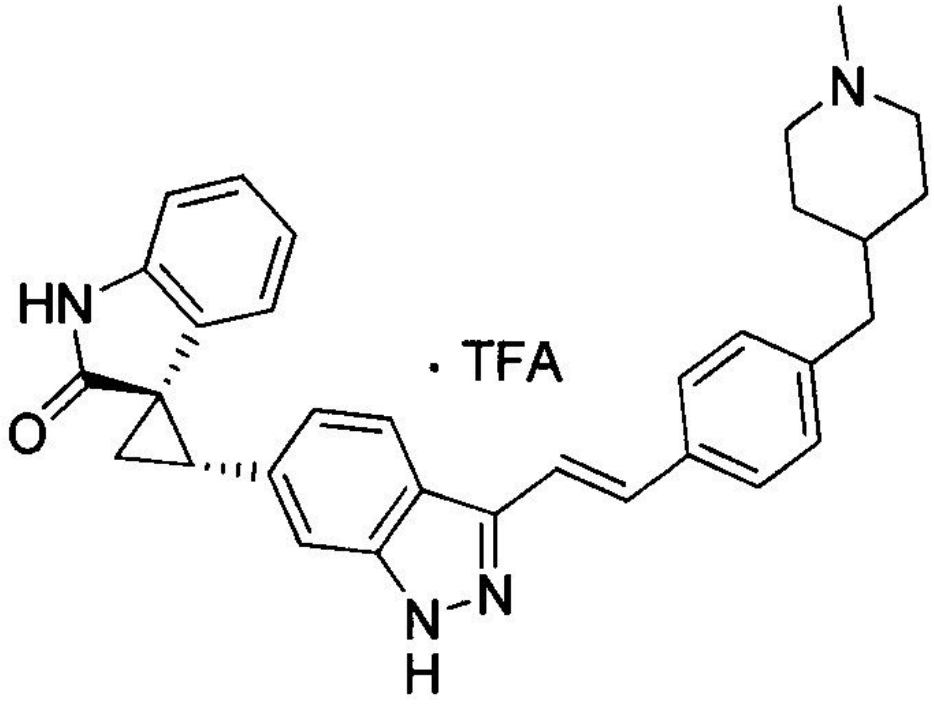
[0603] C. (E)-4-(2-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)프로판-2-일)모르포린

[0604] 타이틀 화합물은 4-(2-(4-브로모페닐)프로판-2-일)모르포린 (200 mg, 0.7 mmol)을 대체하는 것을 제외하고 예 A51A 합성법에 따라서 합성하였다. 타이틀 화합물은 오렌지 오일로서 분리되었다 (140 mg, 40%). MS ESI 358.1 $[M+H]^+$, caclcd for $[C_{21}H_{32}BNO_3+H]^+$ 358.2.

[0605] D. (1R, 2S)-2-(3-(4-(2-모르포리노프로판-2-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로 [싸이클로프로페인-1,3']-2'-원

[0606] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.25 mmol)과 (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)페녹시)파이페리딘 (140 mg, 0.4 mmol)을 대체한 것을 제외하고 예 A51B 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의해 타이틀 화합물은 노란색 TFA 염으로서 분리되었다 (51 mg, 34%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H),6.94 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.56 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.98(d J=7.5 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 3H), 3.13-3.08 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.90 (s, 6H); MS ESI 418.2$[M-C_4H_8NO]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_2 - C_4H_8NO]^+$ 418.2. $[\alpha]^{22.8o}_D$=-109° (c 0.32, 메탄올).

[0607] 예 A81. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((1-메틸파이페리딘-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염

[0608] 

[0609] A. 터트-뷰틸-4-(4-브로모벤질)파이페리딘-1-카르보실레이트

[0610] 터트-뷰틸 4-메틸렌파이페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 5.1 mmol) 용액에 9-BBN 용액 (0.5 M 용액 10.2 mL, 5.1 mmol)이 첨가되었고 혼합물은 아르곤 하에서 리플럭스로 가열되었다. 용액은 상온으로 냉각되고 1,4-아이오도브로모벤젠 (1.3 g, 4.7 mmol)이 첨가되고 이어서 K_2CO_3 (843 mg, 6.1 mmol), DMF (10 mL), 물 (1 mL) 그리고 $Pd(dppf)Cl_2$ (114 mg, 0.15 mmol)이 첨가되었다. 용액은 60 ℃로 아르곤 존재하에서 3시간동안 가열되었고 상온으로 냉각되었다. 에틸 아세테이트 (250 mL)이 첨가되고 용액은 물 (2 x 50 mL), 브린 (50 mL)으로 세척되고 MgSO4에 대하여 건조되었고 농축되어 건조상태가 되었다. 크루드 산물은 Biotage silica gel 컬럼 (50:50 헥세인/에틸 아세테이트)로 정제되어 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.2 g, 72%).

[0611] B. 4-(4-브로모벤질)파이페리딘

[0612] CH_2Cl_2 (15 mL)에 녹은 터트-뷰틸-4-(4-브로모벤질)파이페리딘-1-카르복실레이트 (780 mg, 2.2 mmol) 용액에 TFA (0.5 mL)이 첨가되었고 혼합물은 상온에서 1시간동안 교반되었다. 용매는 진공에서 제거되고 잔류물은 CH_2Cl_2 (50 mL)로 녹여지고 NaOH (0.1 M, 10 mL), 브린 (10 mL)으로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었고 건조상태로 농축되어 베이지 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (520 mg, 93%).

[0613] C. 4-(4-브로로벤질)-1-메틸파이페리딘

[0614] 4-(4-브로모벤질)파이페리딘 (520 mg, 2 mmol)로의 대체를 제외하고 WO2010/115279에 있는 예 A69 방법에 따라서 합성되었다. 타이틀 화합물은 갈색 고형물 (490 mg, 89%)로서 분리되었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ:7.39 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J=7.8 Hz, 2H), 2.93 (d, J=11.0 Hz, 2H), 2.50 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 3H).

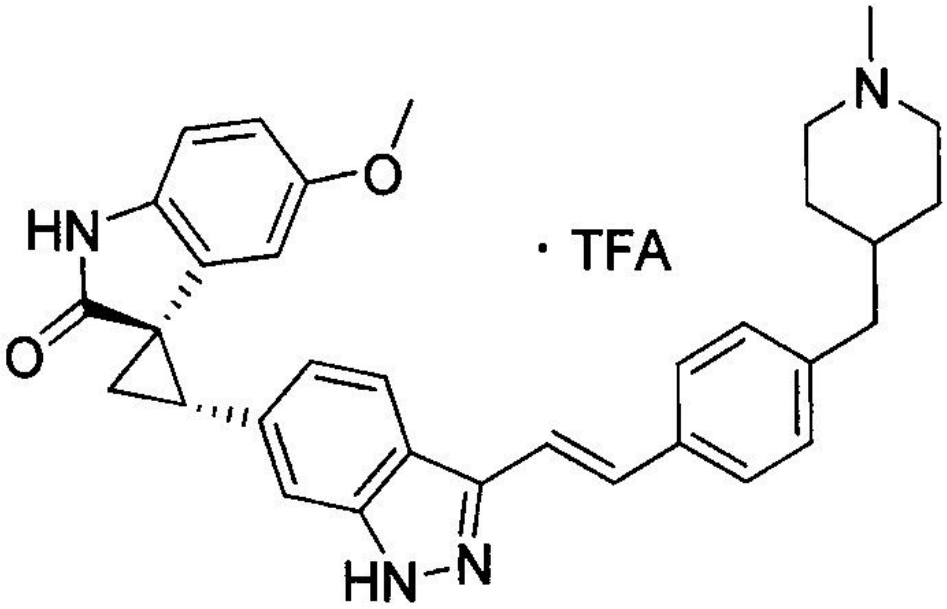
[0615] D. (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페이리딘

[0616] 타이틀 화합물은 4-(4-브로모벤질)-1-메틸파이페리딘 (267 mg, 1mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51A의 방법에 따라 합성되었다. 타이틀 화합물은 오렌지색 오일로서 분리되었다 (340 mg, 99%). MS ESI 342.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{21}H_{32}BNO_2+H]^+$ 342.2.

[0617] E. (1R, 2S)-2-(3-(4-((1-메틸파이페리딘-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0618] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원(100 mg, 0.25 mmol)과 (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (105 mg, 0.3 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B의 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (39 mg, 27%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.5 Hz, 1H), 5.99 (d. J=7.5 Hz, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.63 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.26-2.14 (m. 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 2H); MS ESI 489.4 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O+H]^+$ 489.3. $[\alpha]_D^{-22.8°}$= -96° (c 0.26, 메탄올).

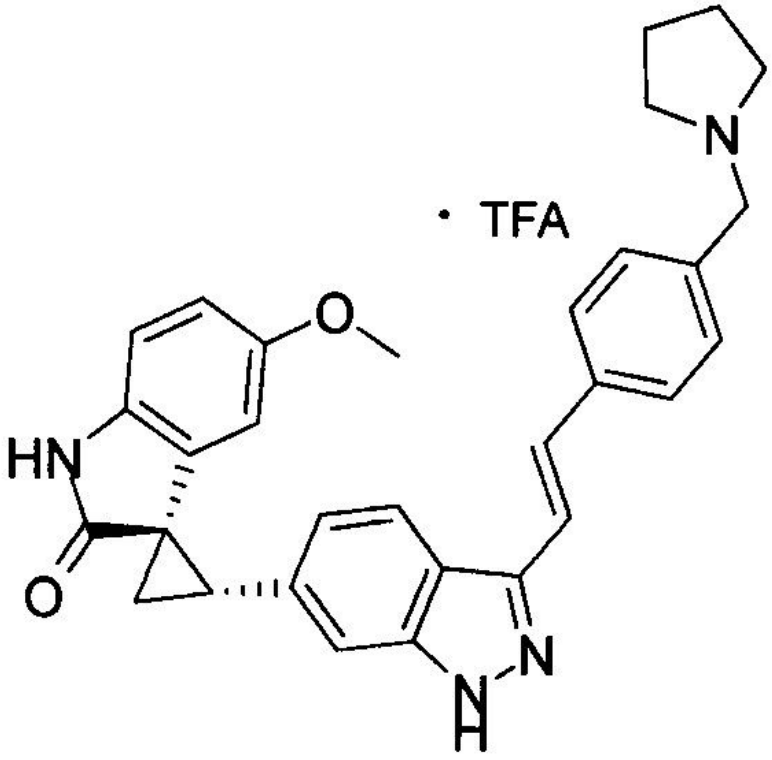
[0619] 예. A82. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-((1-메틸파이페리딘-4-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트 염



[0620]

[0621] 타이틀 화합물은 (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (105 mg, 0.3 mmo)을 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 리버스 페이즈 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA 염으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (24 mg, 17%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:7.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.97-2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.62 (d. J=6.0 Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.53-1.44 (m, 2H); MS ESI 519.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{33}H_{34}N_4O_2+H]^+$ 519.3. $[\alpha]_D^{-22.8^o}$= -100° (c 0.29, 메탄올).

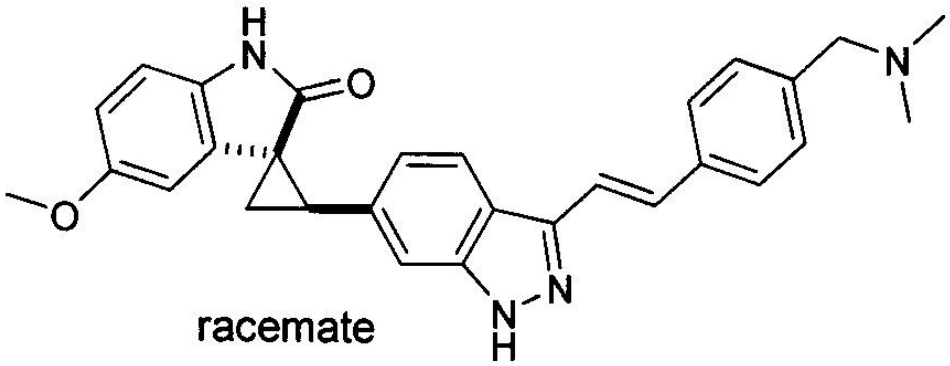
[0622] 예 A83. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-파이로리딘-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0623]

[0624] 타이틀 화합물은 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)벤질)파이로리딘 (50 mg, 0.16 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A51B의 방법에 따라 합성되었다. 리버스 페이즈 HPLC에 의한 정제는 노란색 TFA (19 mg, 21%)를 제공하였다 (19 mg, 21%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ:8.02 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 5H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.52 (bs, 2H), 3.37 (t, J=8.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 4H), 2.03 (bs, 2H);MS ESI 491.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2+H]^+$ 491.2. $[\alpha]_D^{-24.2^o}$= -117° (c 0.52, 에탄올).

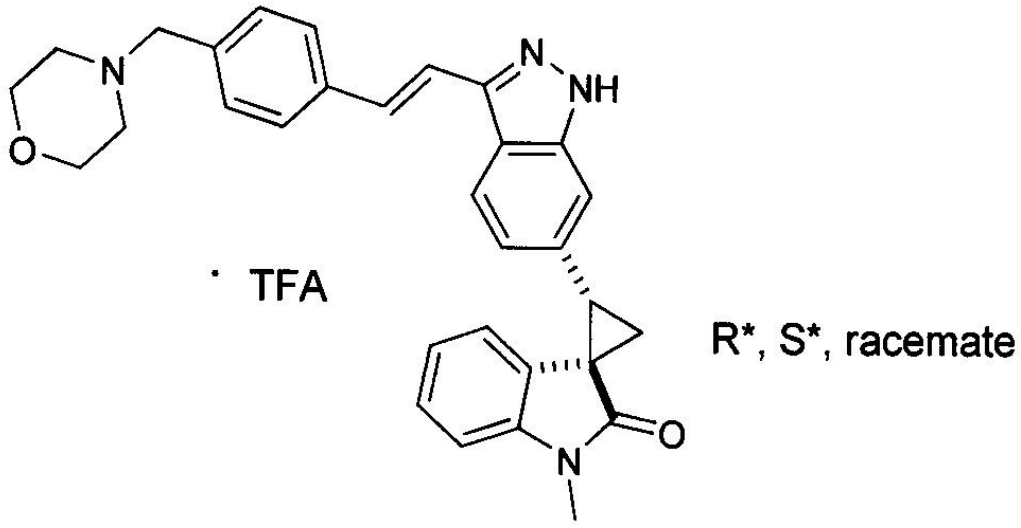
[0625] 예 A84. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원



[0626]

[0627] 예 A34B의 반응으로부터 생성된 마이너 디아스테레오머는 노란색-오렌지색 고형 필름으로서 분리되었다 (36 mg, 3%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm. 7.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.39(t, J=8.8 Hz, 1H), 2.87 (s, 6H),2.41 (t, J=8.4, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H); MS ESI$[M+H]^+$ 465.2 calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 465.2.

[0628] 예 A87. (1R*, 2S*)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1, 3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트



[0629]

[0630] A. (E)-3-((3-아이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-1-메틸인도린-2-원

[0631] 타이틀 화합물은 3-아이도-1H-인다졸-6-카르브알데하이드 (462 mg, 1.70 mmol)과 1-메틸인도린-2-원 (250 mg, 1.70 mmol)을 대체함을 제외하고 (E)-3-(1H-인다졸-5-일)메틸렌)인도린-2-원을 합성하기 위한 방법에 따라 합성되었다. 타이틀 화합물은 노란색-오렌지색 고형물로서 얻어졌다 (545 mg, 80%)를 제공하였다; MS ESI 402.2.$[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{12}N_3O+H]^+$ 402.01.

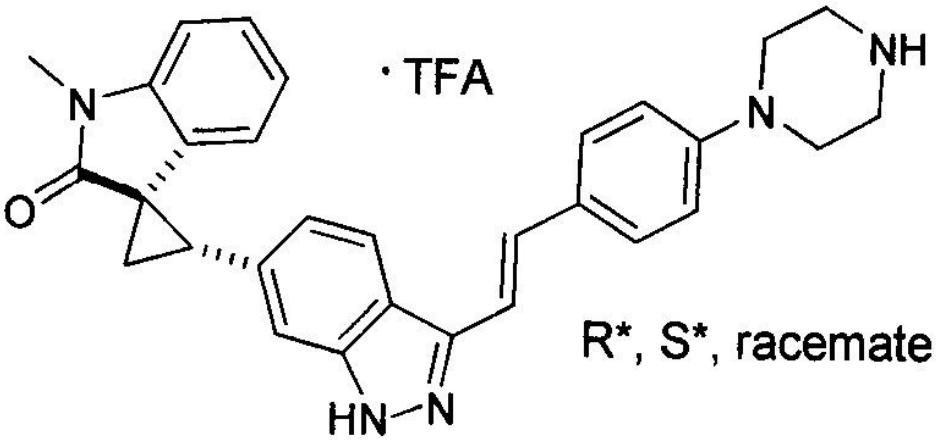
[0632] B. (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

[0633] 타이틀 화합물은 (E)-3-((3-아이오도-1H-인다졸-6-일)메틸렌)-1-메틸인도린-2-원 (545 mg, 1.36 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A6의 방법에 따라 합성되어 디아스테레오머의 9:1 혼합물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (405 mg, 72%); ME ESI 416.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{18}H_{14}IN_3O+H]^+$ 416.03.

[0634] C. (1R*, 2S*)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

[0635] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (30 mg, 0.072 mmol)과 (E)-4-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (31 mg, 0.094 mmol)로 대체함을 제외하고 예 A45의 방법에 따라 합성되었다. Suzuki coupling 반응 후에, 용매는 제거되고 잔류물은 프렙-HPLC에 의해 정제되어 타이틀 화합물을 제공하였다 (16 mg, 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54-7.46 (m, 5H), 7.14 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.64 (t,J=7.3Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.08-4.04 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 6H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 1H); MS ESI 491.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2+H]^+$ 491.24.

[0636] 예 A89. (1R*, 2S*)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0637]

[0638] *A. 터틀-뷰틸-4-(4-에틸페닐)파이페라진-1-카르복실레이트*

[0639] 마이크로웨이브 바이얼은 터트-뷰틸-4-(4-아이오도페닐)파이페라딘-1-카르보실레이트 (300 mg, 0.773 mmol). 트리메틸시일아세테이트 (0.22 mL, 1.54 mmol), NEt_3 (3.0 mL), DMF (1.5 mL, 0.080 mmol), 그리고 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (27 mg, 0.039 mmol)로 채워졌다. 상기 바이얼은 뚜껑이 씌어지고 100 ℃로 1시간동안 가열되었다. 진공에서 NEt_3를 제거한 다음, 잔류물은 EtOAc (15 mL)로 추출되었다. 유기층은 이어서 $NaHCO_3$ (sat.)(5 mL), H2O (5 mL), 브린 (5 mL)로 세척되고 $MgSO_4$에 대하여 건조되었다. 용매는 제거되고 이어서 상기 물질은 MeOH (4 mL)과 THF (2 mL)로 녹여졌다. K_2CO_3 (1M 1.0 mL)이 첨가되고 반응은 3시간동안 교반되었다. 용매는 제거되고 잔류물은 EtOAc (15 mL)로 추출되었다. 유기층은 브린 (5 mL)으로 세척되고 산물은 고진공 상태에서 갈색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (212 mg, 96%). MS ESI 287.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{17}H_{22}N_2O_2+H]^+$ 287.18.

[0640] *B. (E)-터트-뷰틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진-1-카르복실레이*

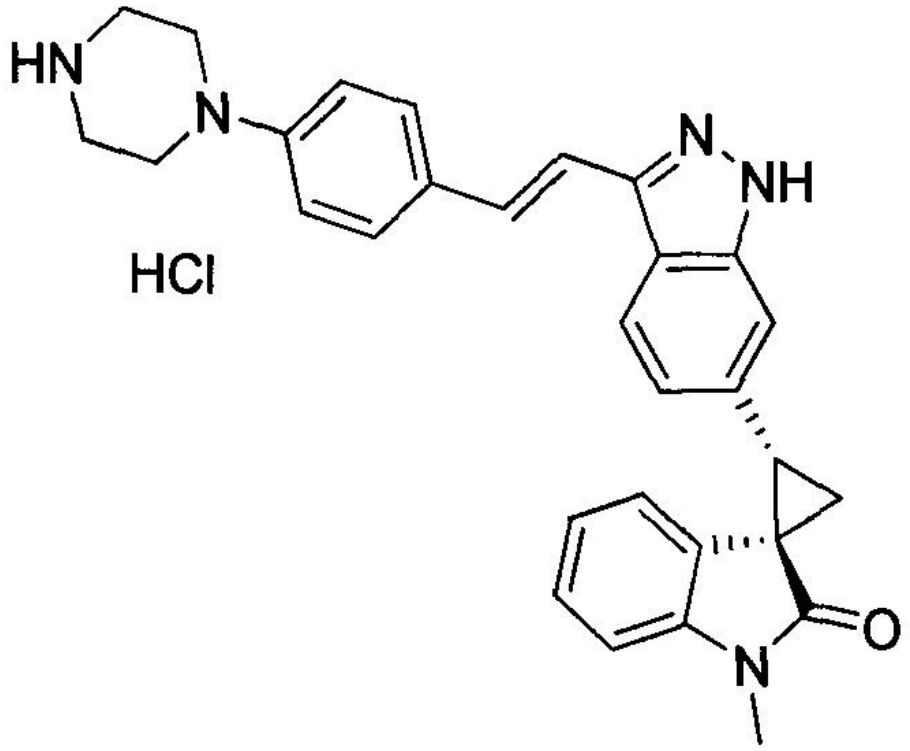
트

[0641] 타이틀 화합물은 터트-뷰틸-4-(4-에티닐페닐)파이페라진-1-카르복실레이트 (212 mg, 0.740 mmol)로 대체함을 제외하고 예A42A 방법에 따라서 합성되어 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥세인/EtOAc, 6:1 to 5:1)으로 분리 후 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (137 mg, 45%); MS ESI 415.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{23}H_{35}BN_2O_4+H]^+$ 415.28.

[0642] *C. (1R*, 2S*)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트*

[0643] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (37 mg, 0.090 mmol)과 (E)-터트-뷰틸 4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진-1-카르복실레이트 (45 mg, 0.109 mmol)을 대체함을 제외하고 WO2010/115279에 있는 예 A45 방법에 따라서 합성되었다. 용매는 제거되고 Boc-보호된 아미는 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)로 정제되어 순수하지 않은 산물을 제공하였다. 이것은 CH_2Cl_2 (2.0 mL)에 녹여지고 TFA(200 ㎕)가 첨가되었다. 반응은 2시간동안 교반되었고, 용매는 제거되고 잔류물은 프렙-HPLC에 의해 정제되고 백색 분말로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (2.0 mg, 4.0%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.30 (d, J=17 Hz, 1H), 7.15 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 4H), 6.65 (t,J=8.0Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.7 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 8H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.21-2.18 (m, 1H); MS ESI 476.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{29}N_5O+H]^+$ 476.25.

[0644] 예 A90. (1R, 2S)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드

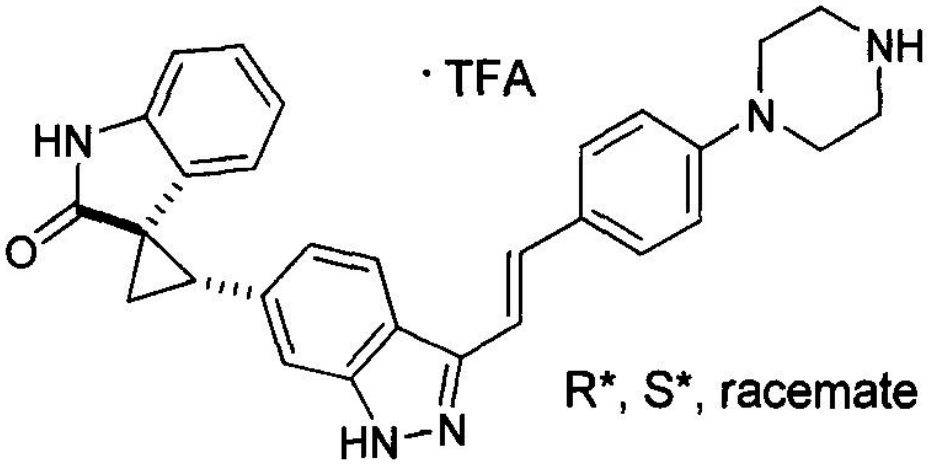


[0645]

[0646] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (218 mg, 0.526 mmol)과 (E)-터트-뷰틸 4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진-1-카르복실레이트 (261 mg, 0.631 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A42B 방법에 따라서 합성되었다. 용매는 제거되고 Boc-보호된 아미는 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, CH_2Cl_2/MeOH, 97:3 부터 96:4)로 정제되어 218 mg, 72%를 제공하였다. 상기 산물은 CH_2Cl_2 (6.0 mL)에 녹여지고 TFA(1.0 mL)가 첨가되었다. 반응은 2시간동안 교반되었고, 용매는 제거되고 잔류물은 프렙-HPLC에 의해 정제되어 TFA 염을 제공하였다. 이 물질은

$NaHCO_3$ (sat.)로 세척되고 EtOAc (2 x 50 mL)로 세척되어서 프리베이스가 되었다. HCl 염은 방법 A42B에 따라서 준비되어서, 전조 후에, 타이틀 산물을 제공하였다 (48 mg, 15%); 스펙트랄 데이터는 예 A89와 동일하였다. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_{D}$=-100° (c 0.43, MeOH).

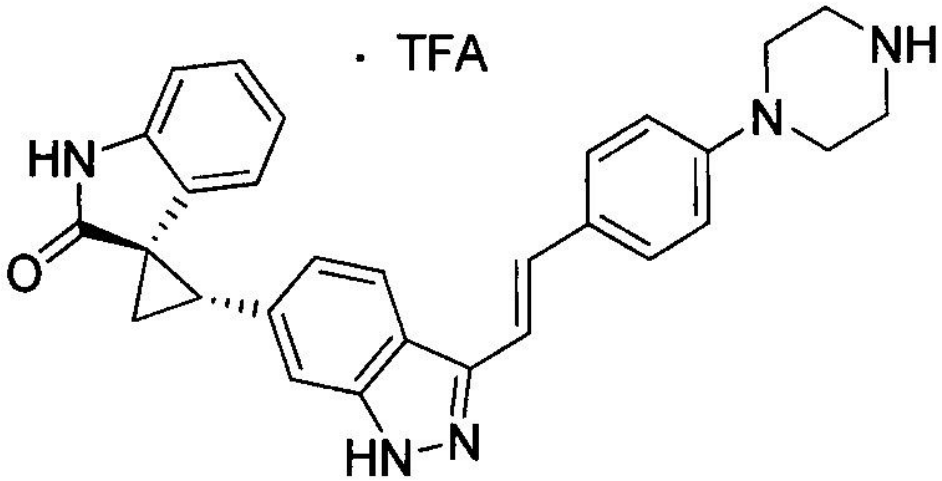
[0647] 예 A91. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-(파이페라진-1-일)스티릴-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0648]

[0649] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1,3'-인도린]-2'-원 (72 mg, 0.180 mmol)과 (E)-x터트-뷰틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.217 mmol)로 대체함을 제외하고 WO2010/115279에 있는 예 A45의 방법에 따라서 합성되었다. 용매는 제거되고 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 헥세인/EtOAc, 2:1)에 의해 정제되어 CH_2Cl_2 (2.0 mL)에 녹여지는 38 mg의 Boc-보호된 아민을 제공하였고 TFA (0.1 mL)이 첨가되었다. 반응은 3 시간동안 교반되었고, 용매는 제거되고 잔류물은 프렙-HPLC에 의해 정제되어 타이틀 화합물을 제공하였다 (6.5 mg, 6.0%)l; ^{1}H NMR (CD_3OD) δ7.97 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.30 (d, J=17 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 4H), 6.93 (d,J=7.6Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J=80 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.40-3.31 (m, 5H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H); MS ESI 462.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{27}N_5O+H]^+$ 462.23.

[0650] 예 A92. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(파이페라진-1-일)스티릴-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

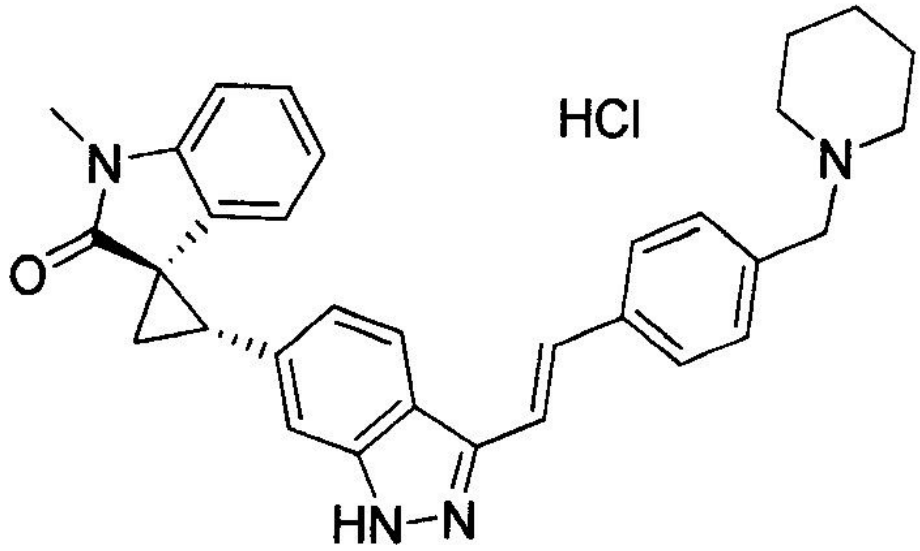


[0651]

[0652] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (40 mg, 0.1 mmol)을 제외하고는 예 A91 방법에 따라 합성되었다. 타이틀 화합물은 노란색 고형물 (23 mg, 40%)로서

분리되었다. 스테트랄 데이타는 예 A91과 동일하였다.

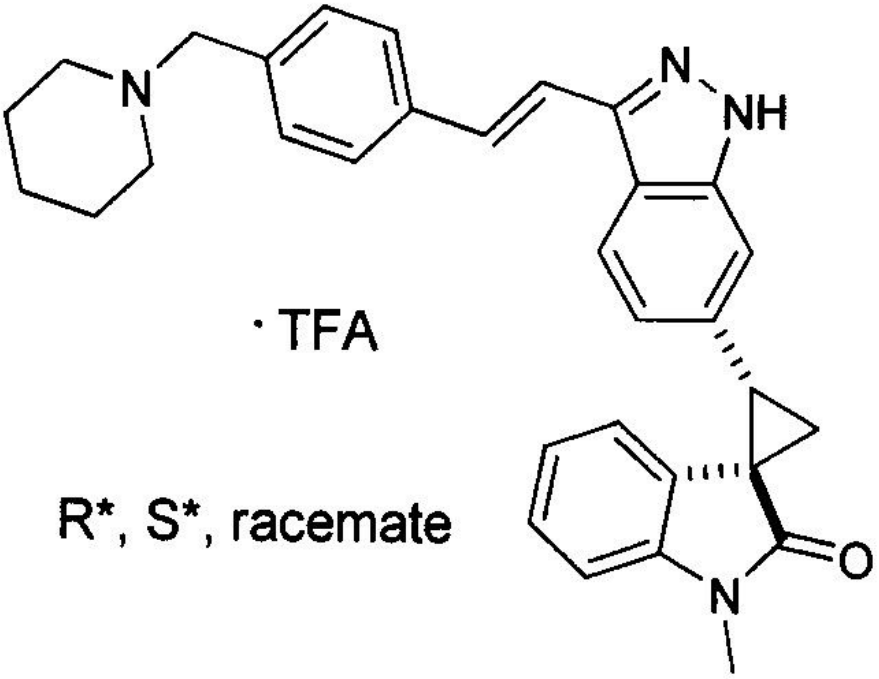
[0653] 예 A94. (1R, 2S)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-파이페리딘-1-메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드



[0654]

[0655] [예 260]타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (594 mg, 1.43 mmol)과 (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (563 mg, 1.72 mmol)을 제외하고는 예 A42B 방법에 따라 합성되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 메탄올에 녹은 CH_2Cl_2/MeOH/7N NH_3, 91:8:1)에서 분리되어 엷은 오렌지 색 고형물로서 443 mg, 63%의 프리베이스를 제공하였다 (378 mg, 50%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.54-7.47 (m, 5H), 7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 2H), 6.64 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.39 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H), 1.99-1.72 (m, 5H), 1.57-1.50 (m, 1H);MS ESI $[M+H]^+$ 489.3, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O+H]^+$ 489.27. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$= -122° (c 0.49, MeOH).

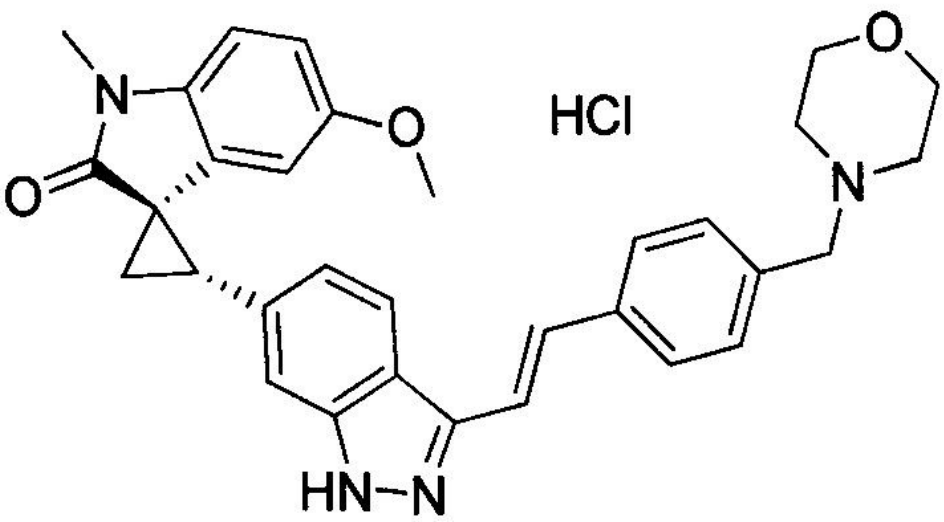
[0656] 예 A95. (1R*, 2S*)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-파이페리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0657]

[0658] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (44 mg, 0.106 mmol)과 (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (45 mg, 0.138 mmol)로 대체함을 제외하고 WO2010/115279에 있는 A43의 방법에 따라서 합성되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 타이틀 화합물 (6.5 mg, 10%)를 제공하였다; 스펙트랄 데이타는 예 A94에서 얻어진 결과과 일치하였다.

[0659] 예 A102.(1R, 2S)-(E)-5-'-메톡시-1'-메틸-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 하이드로클로라이드

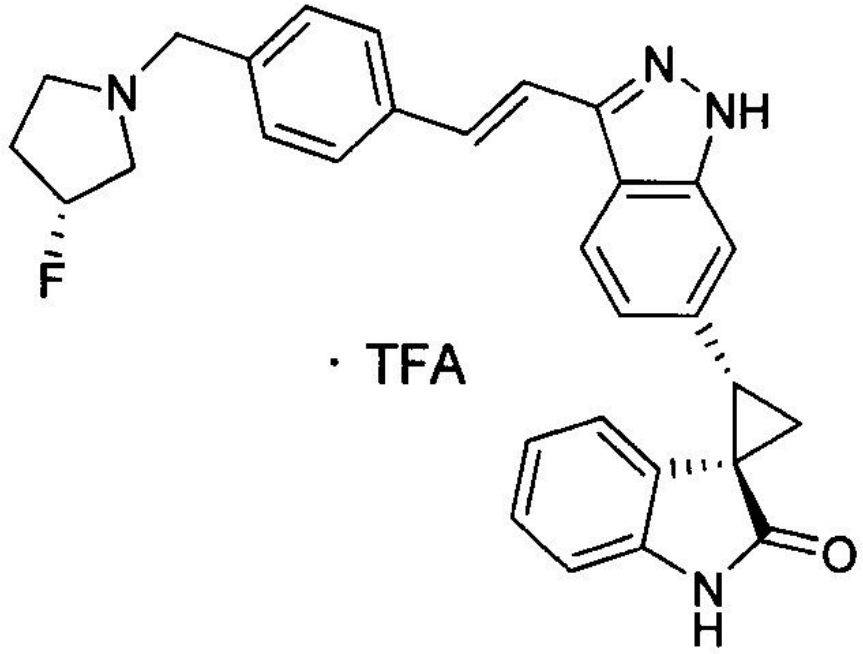


[0660]

[0661] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (512 mg, 1.15 mmol) 과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (454 mg, 1.38 mmol)을 대체함을 제외하고 예 A42B의 방법에 따라서 합성되었다. 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, CH_2Cl_2/MeOH, 95:5 to 92:8)에 의한 정제는 노란색 고형물로서 프리 베이스를 제공하였다. HCl 염은 방법 A42B 방법에 따라서 준비되었고, 건조후에 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 산물을 제공하였다 (346 mg, 54%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.02 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 5H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.63 (s,1H), 4.39 (s, 2H), 4.08-4.05

(m, 2H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 11H), 2.27-2.25 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H);MS ESI $[M+H]^+$ 521.3, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_3+H]^+$ 521.26. 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{22}$= -85° (c 0.59, MeOH).

[0662] 예 A106. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((R)-3-플로로파이로리딘-1-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리프로로아세테이트



[0663]

[0664] *A. (R)-1-(4-브로모벤질)-3-플로로파이로리딘*

[0665] 타이틀 화합물은 (R)-3-플로로파이로리딘 하이드로클로라이드 (576 mg, 4.59 mmol)과 4-브로모벤즈알데하이드 (849 mg, 4.59 mmol)로 대체함을 제외하고는 WO2010/115279 방법 A105B에 따라서 합성되어 1.09 g, 91%의 맑은 무색 오일을 제공하였다; ME ESI $[M+H]^+$ 258.0, calcd for $[C_{11}H_{13}BrFN + H]^+$ 258.03.

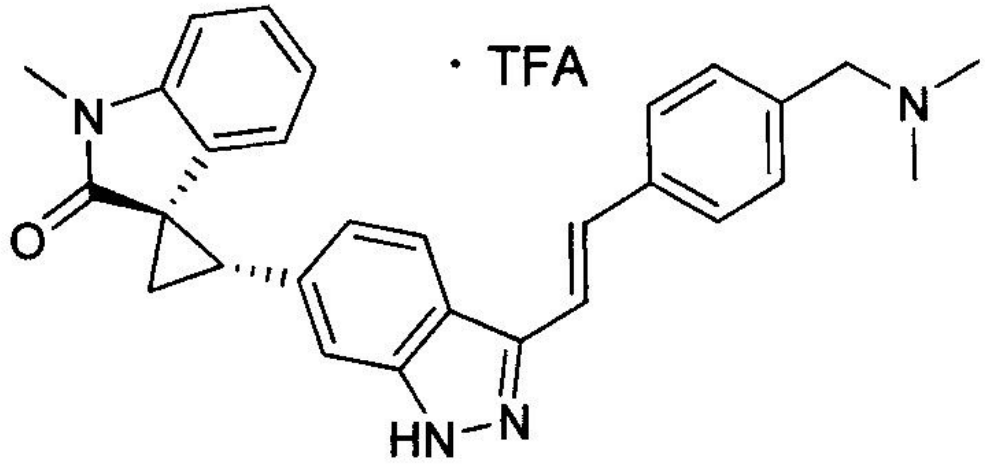
[0666] *B. (3R)-3-플로로-1-(4-((E)-2-(4,4,6-트리메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이로리딘*

[0667] 타이틀 화합물은 (R)-1-(4-브로모벤질)-3-플로로파이로리딘 (1.07 g, 4.15 mmol)과 4,4,6-트리메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.77 mL, 4.57 mmol) 으로 대체함을 제외하고는 예 A51A의 방법에 따라서 합성되어 1.40 g, 91%의 밝은 오렌지색 고형물을 제공하였다; ME ESI $[M+H]^+$ 332.3, calcd for $[C_{19}H_{27}BFNO_2 + H]^+$ 332.22.

[0668] *C. (1R, 2S)-2-(3-4-(((R)-3-플로로파이로리딘-1-일)메틸)스티닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트*

[0669] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (630 mg, 1.57 mmol)과 (3R)-3-플로로-1-(4-((E)-2-(4,4,6-트리메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)비닐)벤질파이로리딘 (622 mg, 1.88 mmol)으로 대체함을 제외하고는 A42B의 방법에 따라서 합성되었다. 타이틀 산물은 프렙-HPLC 정제 후에 엷은 노란색 고형물로서 얻어졌다 (338 mg, 48%); ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.98 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.73 (d, 2H, J=7.80 Hz), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.56 (t, 1H, J=7.5 Hz), 5.97 (d, 1H, J=7.5 Hz), 5.46 (d, 1H, J=52.4 Hz), 4.46 (s, 2H), 3.73-3.31 (m, 5H), 2.65-2.44 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H);MS ESI $[M+H]^+$ 479.3, calcd for $[C_{30}H_{27}FN_4O+H]^+$ 479.22. 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{22}$= -125° (c 0.44, MeOH).

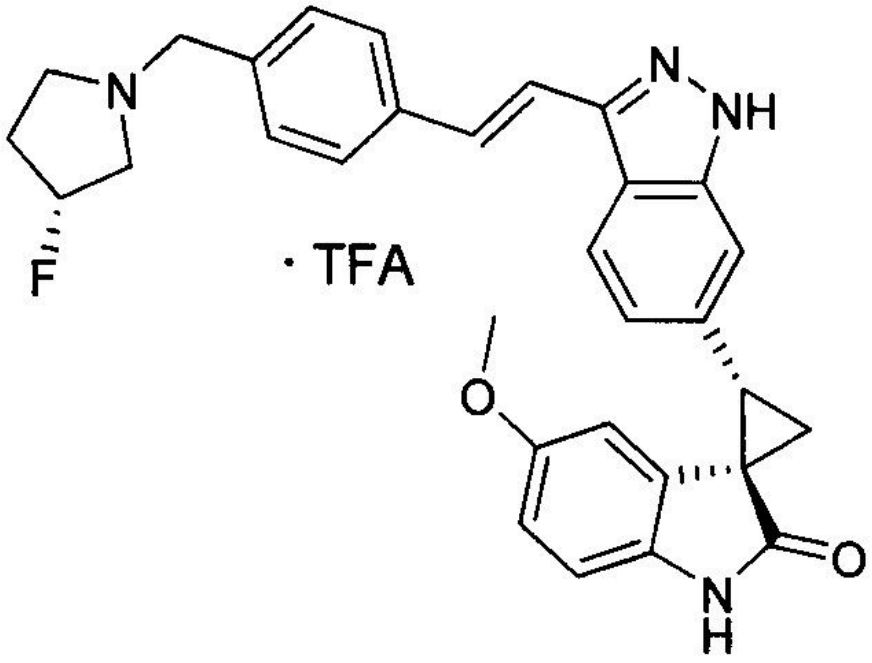
[0670] 예 A109. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0671]

[0672] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (134 mg, 0.322 mmol)과 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보러란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (111 mg, 0.386 mmol)으로 대체함을 제외하고는 A42B에 따라서 합성되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 엷은 노란색 고형물을 생성하였고 Et_2O로 소니케이션되고 여과되어 타이틀 화합물을 제공하였다(42 mg, 23%); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.54-7.47 (m, 5H), 7.15(t, 1H, J=8.2 Hz), 7.03 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.64 (t, 1H, J=7.5 Hz), 6.02 (d, 1H, J=7.0 Hz), 4.33 (s, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 2.29-2.26 (m, 1H), 2.22-2.19 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 449.2, calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O+H]^+$ 449.23 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D = -152^\circ$ (c 0.42, MeOH).

[0673] 예 A112. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(((R)-3-플로로파이로리딘-1일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

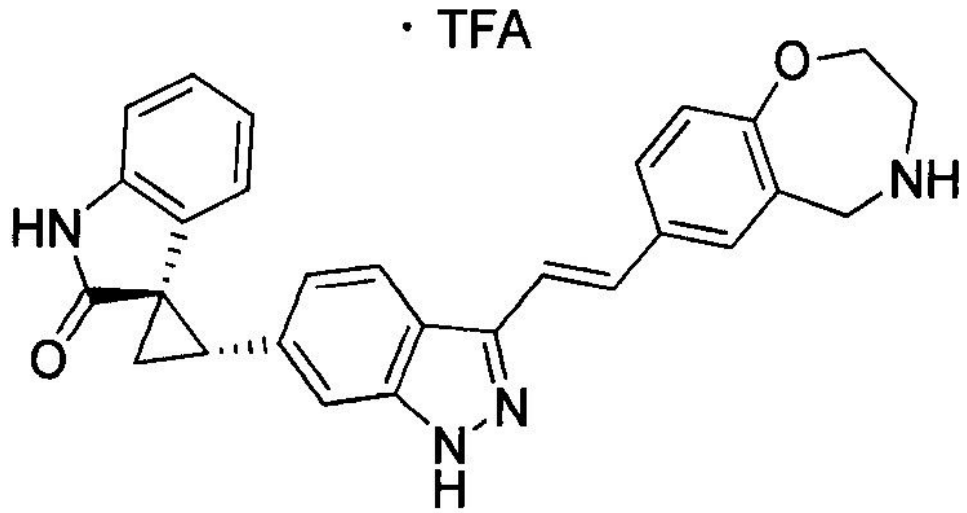


[0674]

[0675] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (125 mg, 0.290 mmol)과 (3R)-3-플로로-1-(4-((E)-2-(4,4,6-트리메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)비닐)벤질)파이로리딘 (115 mg, 0.348 mmol)으로 대체함을 제외하고는 예 A42B 방법에 따라 합성되었다. prep-HPLC에

의한 정제는 베이지 고형물로서 64 mg, 35%의 타이틀 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, 1H, J=8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.55-7.48 (m, 5H), 7.04 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.82 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.60 (d, 1H, J=8.5 Hz), 5.58 (s, 1H), 5.46 (d, 1H, J=53.2 Hz), 4.46 (bs, 2H), 3.80-3.48 (m, 4H), 3.36 (t, 1H, J=8.8 Hz), 3.26 (s, 3H), 2.54-2.33 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 1H); MS ESI $[M+H]^+$ 509.3, calcd for $[C_{31}H_{29}FN_4O_2+H]^+$ 509.24. 광학적 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$= -91° (c 0.58, MeOH).

[0676] 예 A 113. (1R, 2S)-2-(3-((E)-2-(2,3,4,5-테트라하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-7-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-원]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

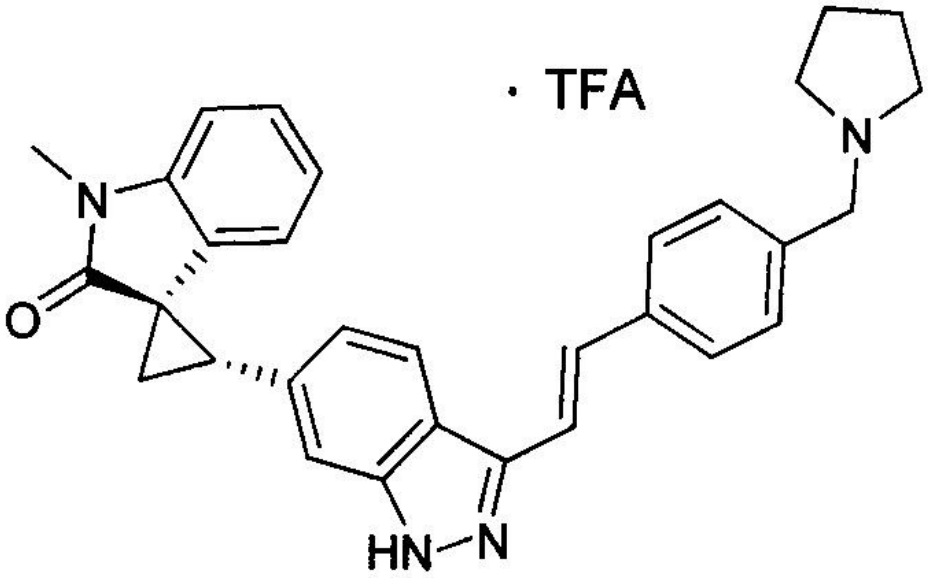


[0677]

[0678] 타이틀 화합물은 (1S, 2R)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (105 mg, 0.27 mmol)과 (E)-터트-뷰틸 7-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)-2,3-디하이드로벤조[f][1,4]옥사제핀-4(5H)-카르복실레이트 (130 mg, 0.32 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 반응의 잔류물은 CH_2Cl_2 (5 mL)에 녹여지고 TFA (0.2 mL)이 첨가되고 혼합물은 1시간동안 교반되고 농축되어 건조되었다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (40 mg, 30%).

[0679] ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.97(d,J=8.2 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.94 (d,J=7.8.Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.98 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (br. s, 2H), 3.68 (br. s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 2H);MS ESI $[M+H]^+$ 449.3, calcd for $[C_{28}H_{24}FN_4O_2+H]^+$ 449.2.

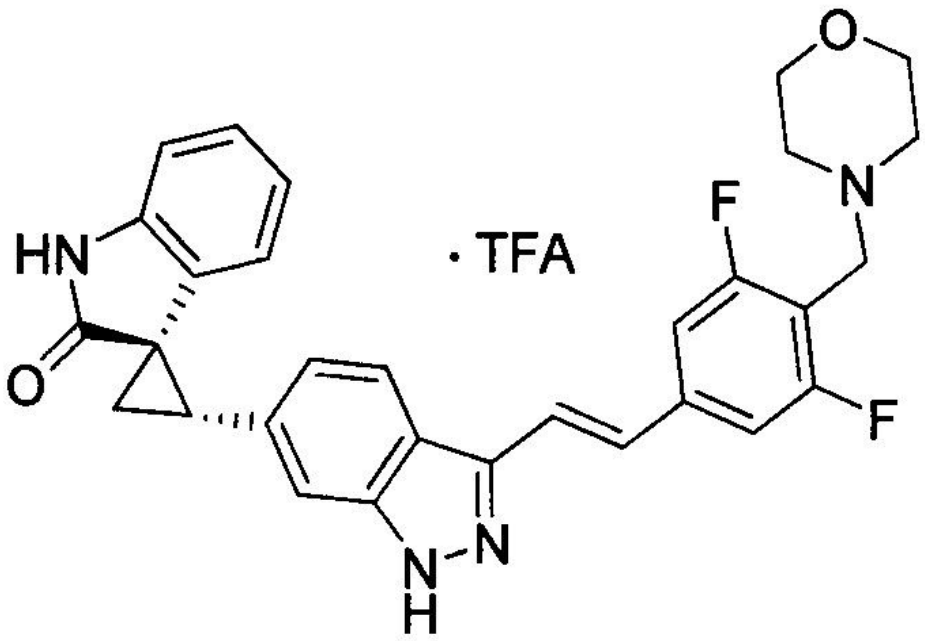
[0680] 예 A115. (1R, 2S)-(E)-1'-메틸-2-(3-(4-(파이로리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0681]

[0682] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (147 mg, 0.353 mmol)과 (E)-1-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이로리딘 (133 mg, 0.424 mmol)으로 대체함을 제외하고 예 A42B 방법에 따라서 합성되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 엷은-노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (46 mg, 22%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.98(d, 1H, J=8.7 Hz), 7.73 (d, 2H, J=7.4Hz), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.14 (t, 1H, J=7.2 Hz), 7.01 (d, 2H, J=7.9Hz), 6.63 (t, 1H, J=7.4.Hz, 1H), 6.01 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.38 (s, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.40-3.32 (s, 3H), 3.26-3.16 (s, 2H), 2.28-2.17 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H);MS ESI $[M+H]^+$ 475.4, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O+H]^+$ 475.25. 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{22}$=-148° (c 0.40, MeOH).

[0683] 예 A116. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(3,5-디플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



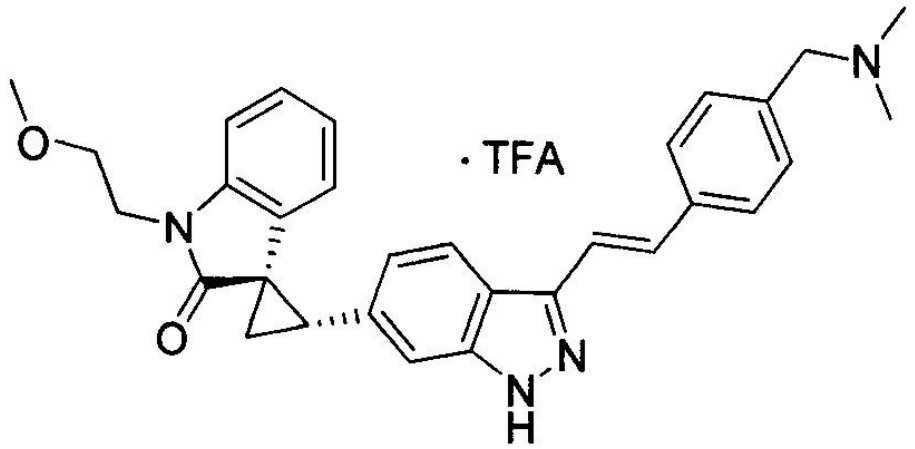
[0684]

[0685] 타이틀 화합물은 (1R,2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (125 mg, 0.311 mmol)과 (E)-4-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (130.9 mg, 0.358 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법으로 합성하였다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제는 크림

고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (88 mg. 45%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.94(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 4H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.92 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.53 (t,J=7.6Hz, 1H), 5.95 (d,J=7.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08-3.84 (bm, 4H), 3.49-3.35 (bm, 5H), 2.26-2.23(m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H);MS ESI 513.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{26}F_2N_4O_2+H]^+$ 513.21.

[0686] 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{23}$=-121° (c 0.34, MeOH).

[0687] 예 A131. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

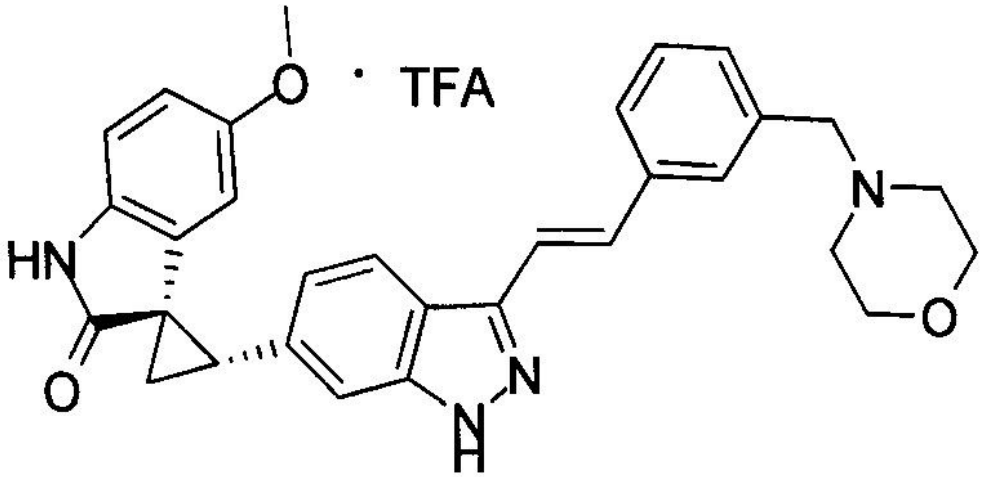


[0688]

[0689] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (490 mg, 1.07 mmol)과 (E)-N,N-디메틸-1(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)메탄아민 (321.7 mg, 1.12 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법에 따라 합성되었다. 프레퍼러토리 HPLC에 의한 정제는 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (297 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.90(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 5H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.55 (t,J=7.6Hz, 1H), 5.96 (d,J=7.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.01 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.35-3.31 (m, 4H), 2.86(s,6H), 2.21-2.20 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H) ;MS ESI 493.4 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{32}N_4O_2+H]^+$ 493.26.

[0690] $[\alpha]_D^{23}$=-169° (c 0.36, MeOH).

[0691] 예 A132. (1R, 2S)-5'-메톡시-2-(3-(3-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

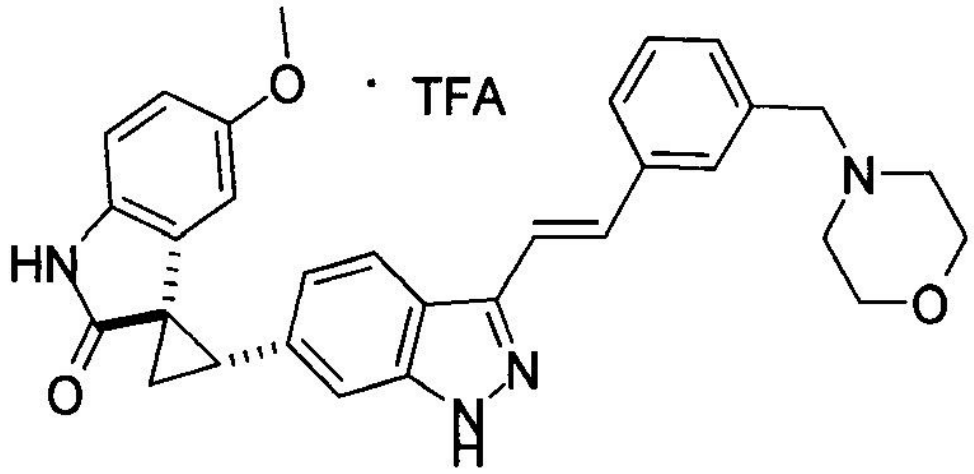


[0692]

[0693] 타이틀 화합물 (163 mg, 67%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol)과 (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (184 mg, 0.56 mmol)로부터 예 A51B을 준비하는 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH= 8 mL/4 mL, 5 mol % $Pd(Ph_3)_4$, 125 ℃, 2 h). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.89(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67(d, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80 (d,J=8.4Hz, 1H), 6.56 (dd,J=8.4 Hz, J=2.4Hz, 1H), 5.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.32 (t, J=8.2Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 5H; s, 2H at 3.20 ppm and m, 2H overlapping), 2.20-2.10 (m, 2H);MS ESI 507.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_3+H]^+$ 507.2.

[0694] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{22}_D$=-89° (c 0.34, MeOH).

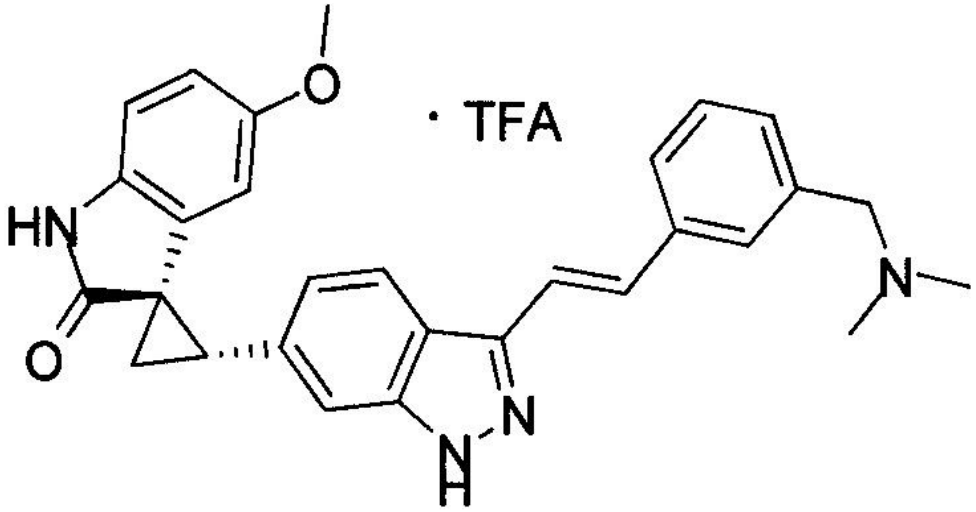
[0695] 예 A133. (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-(3-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0696]

[0697] DMF (2 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (66 mg, 0.2 mmol)과 4-(3-브로모벤질)모르포린 (56 mg, 0.22 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol) 그리고 P(o-tol)$_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)에 ^{i}Pr_2NEt (0.07 mL, 0.4 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 150 ℃에서 30 분간 마이크로웨이브되었다. 크루드 혼합물은 마이크필터를 통과하여 프렙-HPLC에 의해 정제되어 가벼운 노란색 거품으로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (50 mg, 40%). NMR 분석은 13% 브랜치화된 아아소머를 나타냈다. 스펙트랄 데이터는 예 A132에서 얻어진 결과와 동일하였다.

[0698] 예 A134. (1R, 2S)-2-(3-(3-디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트



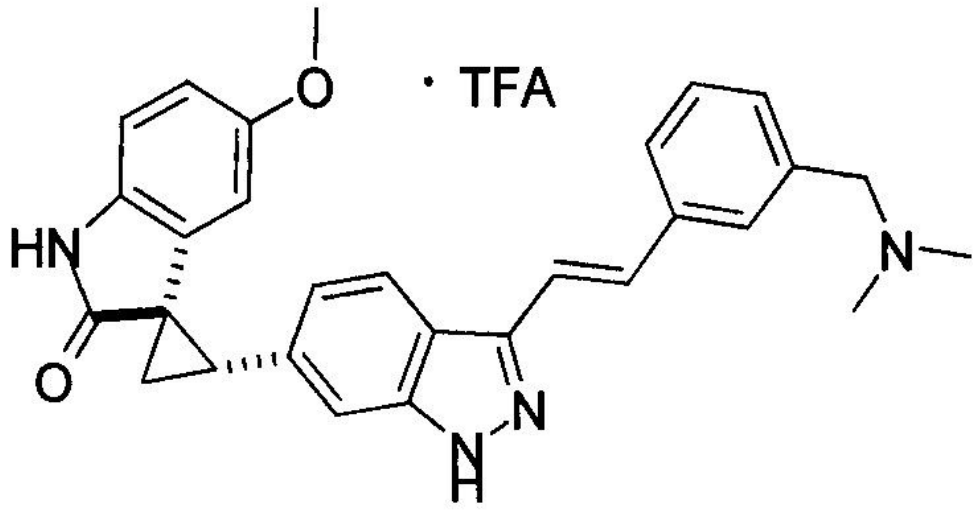
[0699]

[0700] 타이틀 화합물 (89 mg, 38%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol)과 (E)-N,N-디메틸-1-(3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (161 mg, 0.56 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 8mL/4mL, 5 mol% Pd(PPh3)4. 125 ℃, 2h)

[0701] ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.93(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H, partially overlapping with the peak at 7.70 ppm), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.73 ppm), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d,J=8.4Hz, 1H), 6.58 (dd,J=8.4 Hz, J=2.4Hz, 1H), 5.57 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 3.33 (t, J=8.8 Hz,partially overlapping with MeOH residue, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.22-2.12 (m, 2H);MS ESI 465.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 465.2.

[0702] 광학적 로테이션 $[\alpha]_D^{22}$=-82° (c 0.38, MeOH).

[0703] 예 A135. (1R*, 2S*)-2-(3-(3-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

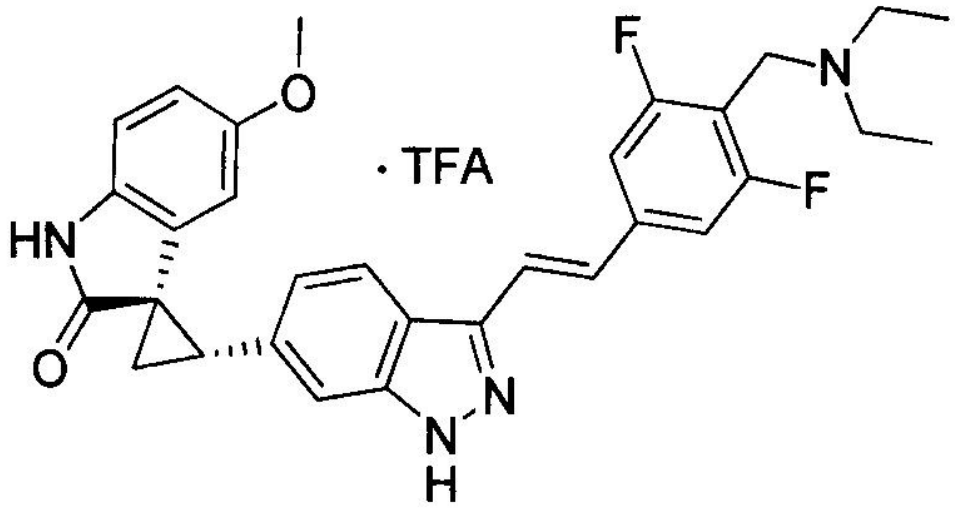


[0704]

[0705] DMF (2 mL)에 녹은 크루드 (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.2 mmol), 1-(3-브로모페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (43 mg, 0.2 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2.2 mmol, 0.01 mmol) 그리고 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol) 혼합물에 $^iPr_2NEt$ (0.07 mL, 0.4 mmol)이 첨가되었

다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고 125 ℃에서 30분간 마이크로웨이브되었다. 이것은 마이크로필터를 통과하고 이어서 프렙-HPLC에 의해 정제되어 NMR에 의해 7% 브랜치화된 아이소모로 가벼운 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (43 mg, 37%). 스펙트랄 데이터는 예 A134에서 얻어진 결과와 동일하였다.

[0706] 예 A146. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트

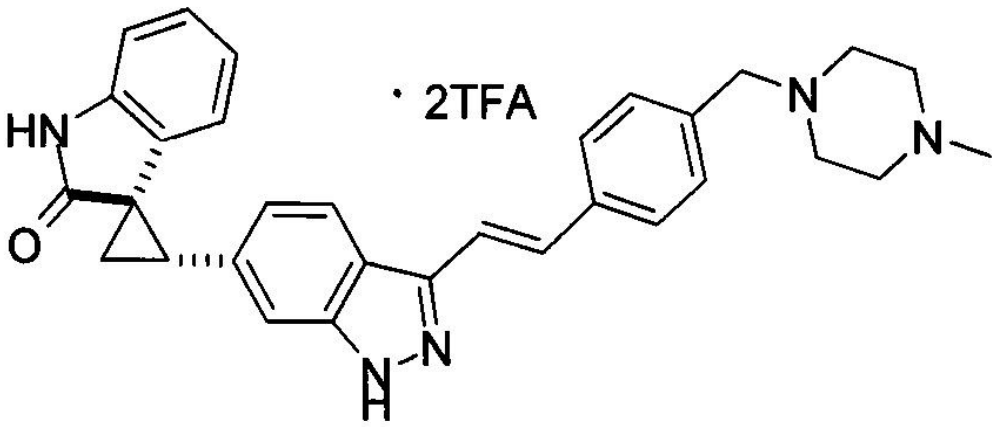


[0707]

[0708] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (125 mg, 0.289 mmol)과 (E)-N-(2,6-디플로로-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)N-에틸아탄아민 (122.2 mg, 0.347 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제에 의해 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (59 mg, 31.6%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.99(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.03(s, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.37-3.28 (m,5H), 3.25 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 1H), 1.26 (t, J=11.2 Hz, 6H);MS ESI 529.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{30}F_2N_4O_2+H]^+$ 529.2.

[0709] 광학적 로테이션 $[\alpha]_D^{23}$=-80° (c 0.65, 메탄올).

[0710] 예 A147. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((4-메틸파이페라진-1-일)메틸)스티릴)-1H-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 비스-2,2,2-트리플로로아세테이트

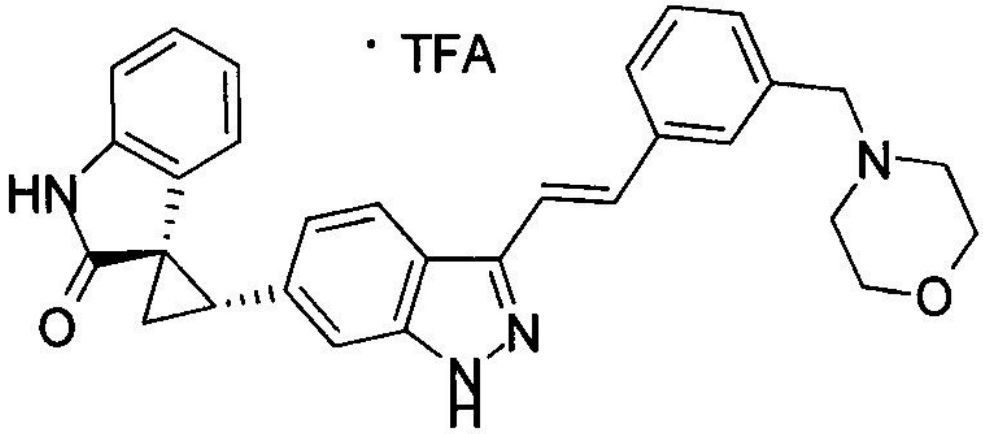


[0711]

[0712] DMF (2 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원

(60.2 mg, 0.2 mmol)과 1-(4-브로모벤질)-4-메틸파이페라진 (53.8 mg, 0.2 mmol) 혼합물에 $^{i}Pr_2NEt$ (0.07 mL)이 첨가되고 이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol) 그리고 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 100 ℃에서 2시간동안 마이크로웨이브되었다. LC-MS 결과는 낮은 전변율을 나타내었다. 추가의 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol)과 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되고 반응 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 125 ℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (23 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.99(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.05(t, J=7.6Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.04 ppm), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.05 ppm), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.4Hz, 1H), 5.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.60-3.30 (m, 9H), 2.95 (s, 3H), 2.24 (dd, J=7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, J=9.0Hz, J=4.6 Hz, 1H);MS ESI 490.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{31}N_5O+H]^+$ 490.3.

[0713] 예 A 151. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(3-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



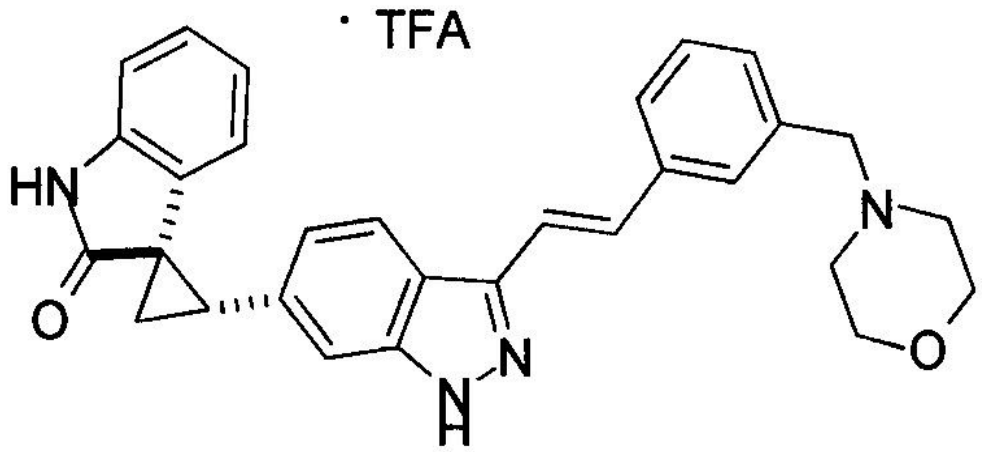
[0714]

[0715] 타이틀 화합물 (158 mg, 67%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (160 mg, 0.4 mmol)과 (E)-4-(3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (184 mg, 0.56 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 8 mL/4 mL. 5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125℃, 2h).

[0716] ^1H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ8.11(s, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 6.98 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.48 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.76 (t, J=12.0 Hz, 2H), 3.45-3.14 (m, 5H), 2.17-2.08 (m, 2H);MS ESI 477.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 477.2.

[0717] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$=-144° (c 0.34, MeOH).

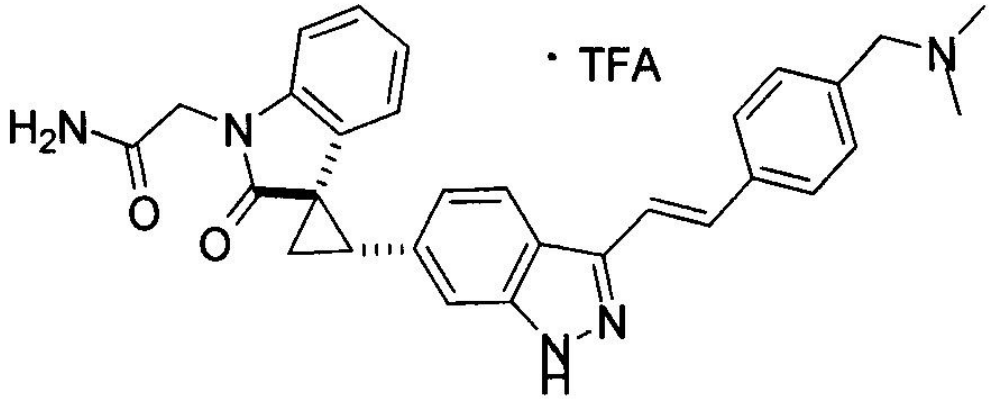
[0718] 예 A152. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(3-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1.3-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0719]

[0720] DMF (1.5 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (60.2 mg, 0.2 mmol)과 4-(3-브로모벤질)모르포린 (51.2 mg, 0.2 mmol) 혼합물에 ^{i}PrNEt (0.07 ml)이 첨가되었고,이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol)과 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 125 ℃에서 2 시간동안 가열되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (22 mg, 19%). NMR 분석은 3% 브랜치화된 아이소머를 나타내었다. 스펙트랄 데이터는 예 A151에서 얻어진 것과 동일하였다.

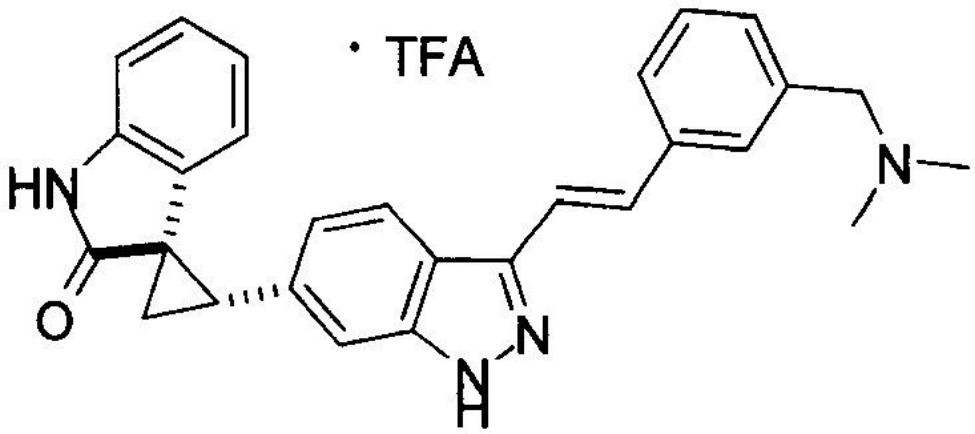
[0721] 예 A160. 2-((1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드-2,2,2-트리플로로아세테이트



[0722]

[0723] 타이틀 화합물 (79 mg, 33% TFA 염)은 2-(1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드 (183 mg, 0.4 mmol)와 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트하메틸-1,3.2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민(161 mg, 0.56 mmol)로부터 엷은 노란색 고형물로서 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH= 8 mL/4 mL, 5 mol% $Pd(PPh_3)_4$. 125 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.92(d, J=8.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.50-7.43 (m, 5H), 7.07 (t, J=8.2Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.04 ppm), 7.04 (d, J=9.2 Hz, partailly overlapping with the peak at 7.07 ppm), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.60 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.39 (t, J=8.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.27-2,18(m, 2H);MS ESI 492.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{29}N_5O_2+H]^+$ 492.2.

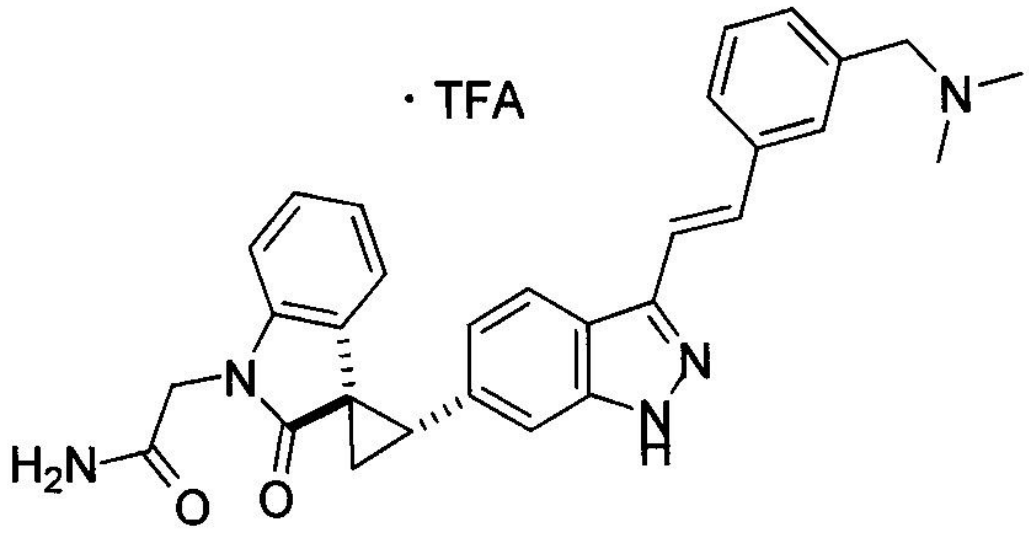
[0724] 예 A162. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(3-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0725]

[0726] DMF (2 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (60.2 mg, 0.2 mmol)과 1-3-(브로모페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (42.8 mg, 0.2 mmol) 혼합물에 $^{i}Pr_2NEt$ (0.07 mL)이 첨가되고,이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol) 그리고 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 125 ℃에서 2시간동안 마이크로웨이브되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 백색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (24 mg, 22%, TFA 염). NMR 분석 결과는 5%의 브랜치화된 아이소머를 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.75 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H), 6.57(t, J=7.4Hz, 1H), 5.98 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.35 (t, J=8.4 Hz,1H. partially overlapping with MeOH residue), 2.90 (s, 6H), 2.23 (dd, J=8.0Hz, J=4.8Hz, 1H), 2.08 (dd, J=9.2Hz, J=4.8Hz, 1H); MS ESI 435.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{28}H_{26}N_4O+H]^+$ 435.2.

[0727] 예 A164. 2-((1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(3-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드 2,2,2-트리플로로아세테이트

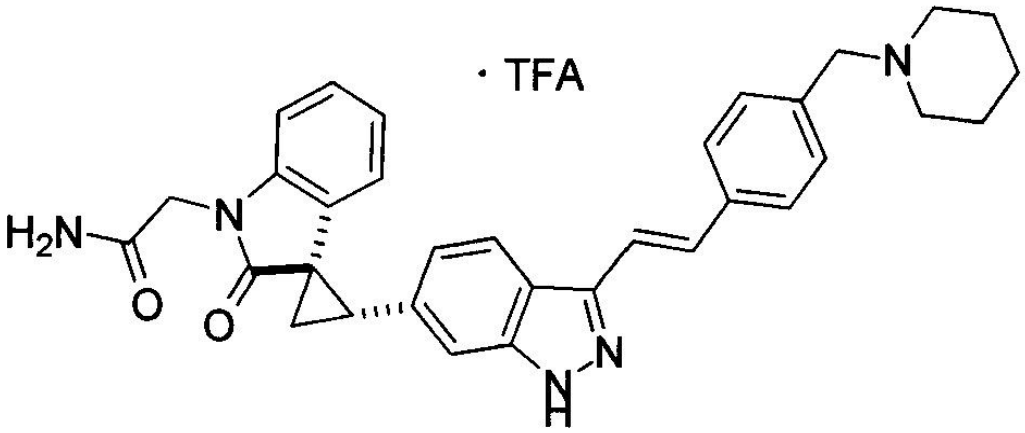


[0728]

[0729] 타이틀 화합물 (6.9 mg, 23%, TFA 염)은 2-((1R*. 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드 (22.9 mg, 0.05 mmol)과 (E)-N,N-디메틸-1-(3-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (21.6 mg, 0.075 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH= 2 mL/1 mL, 4 mol% $Pd(PPh_3)_4$. 120 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H, partially overlapping with the peak at 7.79 ppm), 7.79 (d, J=9,2 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.80 ppm) 7.57-7.52 (m, 4H), 7.42 (d,

J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.44 (t, J=8.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.33-2,24(m, 2H);MS ESI 492.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{29}N_5O_2+H]^+$ 492.2.

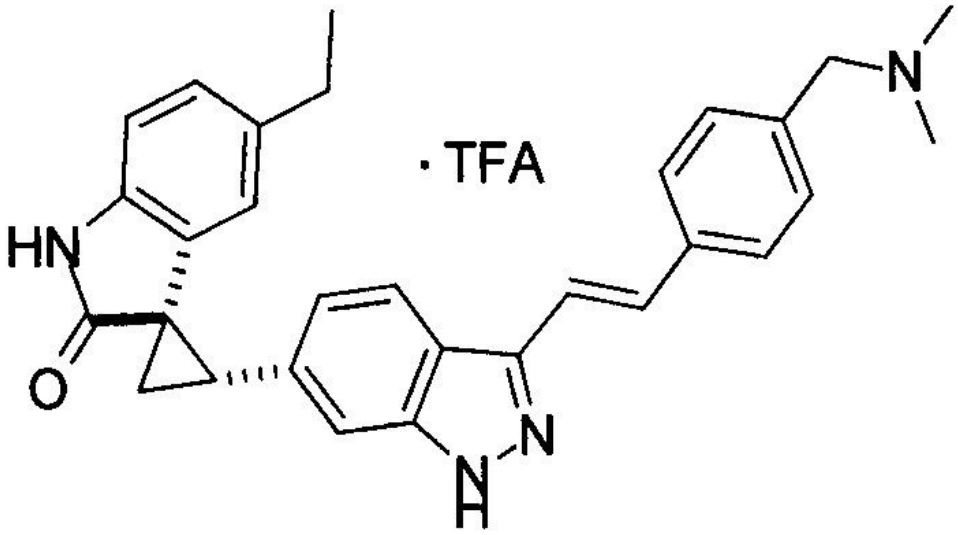
[0730] 예 A165. 2-((1R*, 2S*)-(E)-2'-옥소-2-(3-(4-(파이페리딘-1-일메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0731]

[0732] 타이틀 화합물 (12 mg, 37%, TFA 염)은 2-((1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-6-일)-2'-옥소스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-1'-일)아세트아마이드 (22.9 mg, 0.05 mmol)과 (E)-1-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (24.6 mg, 0.075 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 준비되었다 ($PhCH_3$/EtOH= 2 mL/1 mL, 4 mol% $Pd(PPh_3)_4$. 120 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.50 (m, 5H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.64 (t, J=7.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.55 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.52-3.40 (m, 3H), 2.98 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.00-1.68(m, 5H), 1,60-1.46 (m, 1H);MS ESI 532.4 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{33}H_{33}N_5O_2+H]^+$ 532.3.

[0733] 예 A167. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-에틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

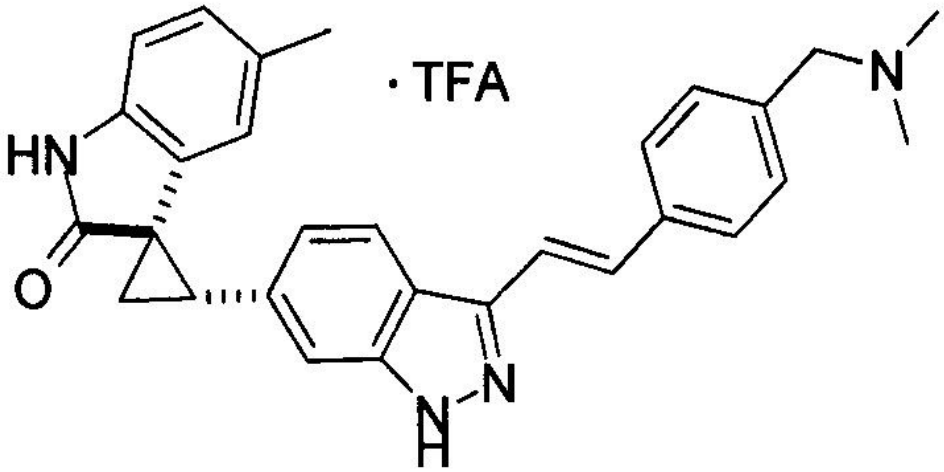


[0734]

[0735] 타이틀 화합물 (19.5 mg, 34%, TFA 염)은 (1*R, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-에틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (42.9 mg, 0.1 mmol)과 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-

1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페리딘 (29 mg, 0.1 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 준비되었다 ($PhCH_3$/EtOH= 2 mL/1 mL, 2.5 mol% $Pd(PPh_3)_4$. 120 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.44(s, 2H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.34 (td, J=8.0Hz, 1H, partially overlapping with MeOH residue), 2.88 (s, 6H), 2.25-2.10 (m, 4H), 0.65 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS ESI 463.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{30}H_{30}N_4O+H]^+$ 463.2.

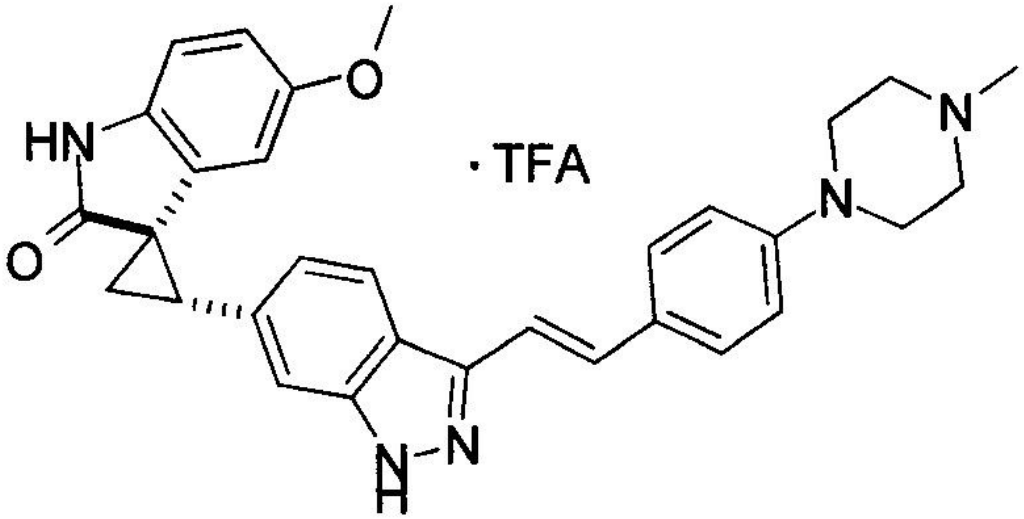
[0736] 예 A169. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0737]

[0738] 타이틀 화합물 (27 mg, 48%, TFA 염)은 (1*R, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (41.5 mg, 0.1 mmol)과 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (43 mg, 0.15 mmol)으로부터 가벼운 노란색 고형물로서 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 준비되었다 ($PhCH_3$/EtOH= 2 mL/1 mL, 2.5 mol% $Pd(PPh_3)_4$. 120 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.53 (s, 2H, partially overlapping with the peak at 7.52 ppm), 7.52 (d J=8.8 Hz, 2H, partially overlapping with the peak at 7.53 ppm), 7.46(s, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.32 (t, J=8.4Hz, 1H, partially overlapping with MeOH residue), 2.88 (s, 6H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.88 (s, 3H); MS ESI 449.2 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{29}H_{28}N_4O+H]^+$ 449.2.

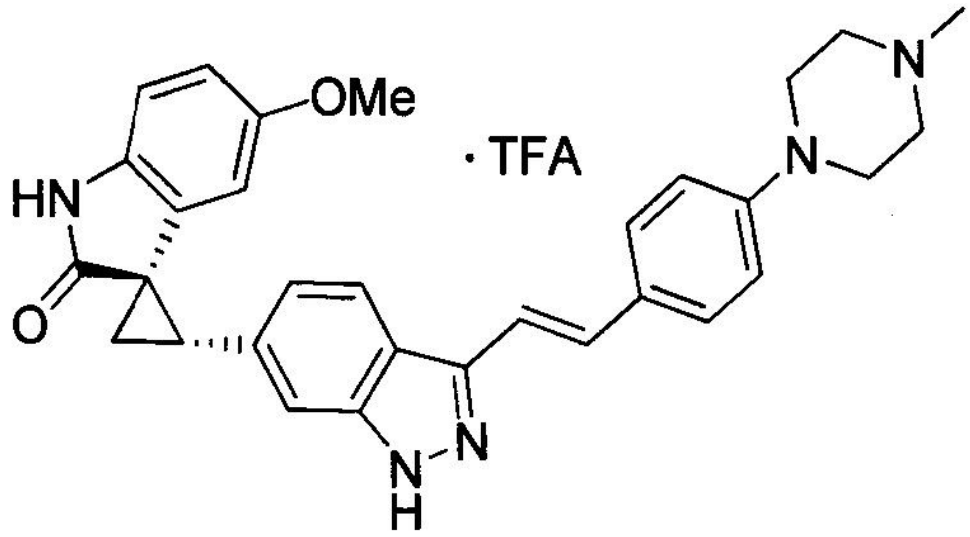
[0739] 예 A174. (1R*, 2S*)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(4-메틸파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0740]

[0741] DMF (2 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (97 mg, 0.2 mmol)과 1-4-(브로모페닐)-4-메틸파이페라딘 (51 mg, 0.2 mmol)에 $^{i}Pr_2NEt$ (0.07 mL), 이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol) 그리고 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤을 퍼지되고, 이어서 125 ℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제와 이어서 MeOH에 의한 트리튜레이션에 의해 백색 고형물로서 타이틀 화합물이 제공되었다 (4 mg, 3%, TFA 염). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ8.00(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (s, 1H, partially overlapping with the peak at 7.44 ppm), 7.44 (d J=16.4 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.46 ppm), 7.31 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.01-3.00 (m, 12H), 2.99 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H); MS ESI 506.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{31}N_5O_2+H]^+$ 506.2.

[0742] 예 A175. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(4-메틸파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

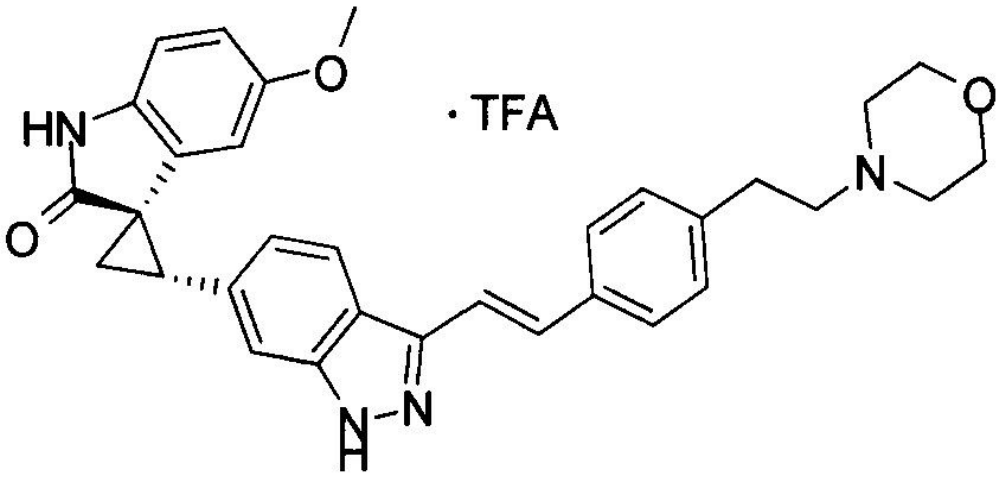


[0743]

[0744] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (36.0 mg, 0.083 mmol)과 (E)-1-메틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보란-2-일)비닐)페닐)파이페라진 (31.9 mg, 0.097 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법과 유사하게 준비되었다. 반응 혼합물은 MeOH (3 mL)로 희석되고 20 cc PoraRak Rxn Cx 카트리지 위로 부어졌다. MeOH (20 mL)로 세척 후에, 타이틀 화합물은 2M NH_3:MeOH (20 mL)을 이용하여 용출되었다. 진공상태에서 용매 제거 후에, 타이틀 화합물은 프레퍼러터리 HPLC에 의해 정제되어 TFA 염으로서 제공되었다 (노란색 고형물, 23.3 mg, 45%). 1H NMR 분석은 예 A174와 동일함을 나

태내었다; ESI 506.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{31}H_{31}N_5O_2+H]^+$ 506.3

[0745] 예 A177. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



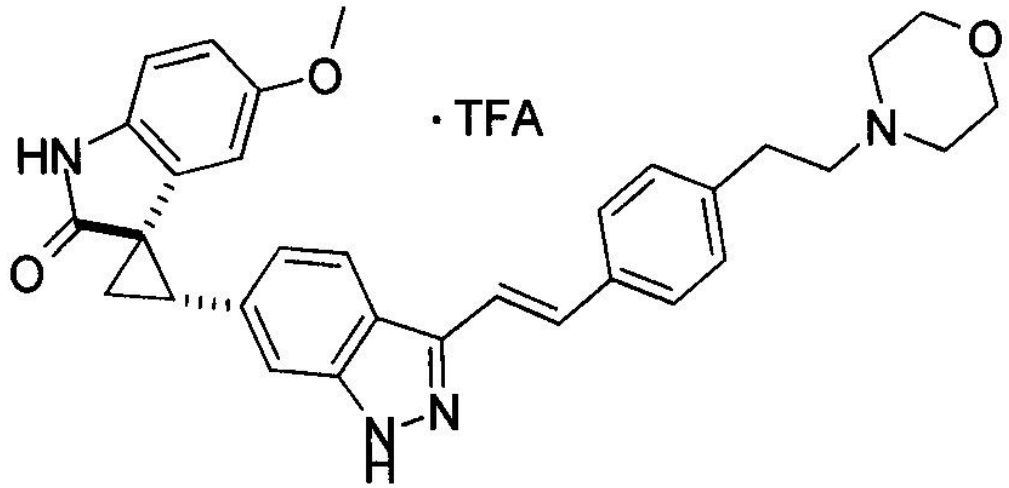
[0746]

[0747] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 든 4-(4-브로모페네틸)모르포린 (731 mg, 2.71 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.5 mL, 2.95 mmol, 1.1 eq.)에 Et_3N (0.76 mL, 5.4 mmol, 2 eq.)이 첨가되었고 이어서 $Pd(P^tBu_3)_2$ (14 mg, 0.027 mmol, 1 mol%)가 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고 이어서 캡이 씌어지고 2 시간동안 80 ℃에서 (oil temp.)에서 가열되었다. 상온으로 냉각된 후에, 반응은 포화된 $NaHCO_3$ (10 mL), H_2O (10 mL)로 쿠엔치되고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출되고 Na_2SO_4에 대하여 건조되었다. 용매를 증발시킨 다음, 잔류물은 Biotage 컬럼 시스템 (EtOA/hex 구배: 0-100%)에 의해 정제되어 백색 고형물로서(E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페네틸)모르포린을 제공한다 (714 mg, 77%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.42(d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=19.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8Hz, 2H),6.13 (d J=18.3 Hz, 1H), 3.75 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.53(br, pseudo s, 4H), 1.32 (s, 12H).

[0748] 20 mL 마이크로웨이브 바이얼에 $PhCH_3$/EtOH((8 mL/4 mL)에 녹은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페네틸)모르포린 (138 mg, 0.4 mmol) 혼합물에 1M Na_2CO_3 (0.8 mL, 0.8 mmol)이 첨가되고 이어서 $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0.02 mmol, 5 mol %)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되었고, 이어서 125 ℃에서 2시간동안 가열되었다. 상온으로 냉각된 후에 혼합물은 H_2O (20 mL)로 희석되고 EtOAc (30 mL x 2)로 추출되고 Na_2SO_4에 대하여 건조되었다. 용매 제거 후에, 잔류물은 DMF (4 mL)에 녹여지고 프렙-HPLC에 의해 정제되어 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (115 mg, 45%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.43 (s,1H), 7,37 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.06 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.80 (t, J=11.2Hz, 2H), 3.56 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.38 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.27-3.12 (m, 5H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H); MS ESI 521.4 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_3+H]^+$ 521.2.

[0749] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D = -90^o$ (c 0.67, MeOH).

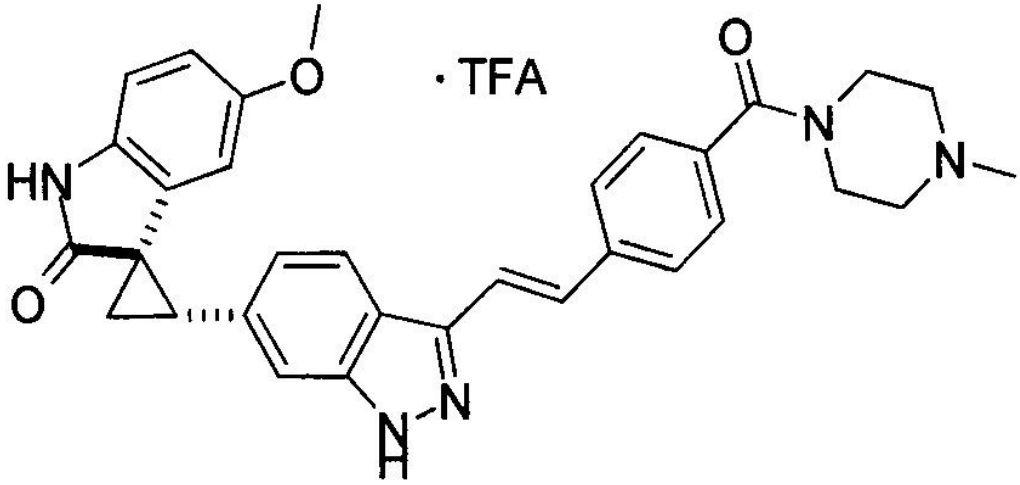
[0750] 예 A178. (1R*, 2S*)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0751]

[0752] DMF (2 mL)에 녹은 크루드 (1R*, 2S*)-5-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.2 mmol)과 2-(4-브로모페네틸)모르포린 (54 mg, 0.2 mmol)에 $^{i}Pr_2NEt$ (0.07 mL)이 첨가되고 이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol)과 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 그리고 그때 125℃에서 2시간동안 마아크로웨이브되었다. 혼합물은 프렙-HPLC에 의해 정제되고 백색 고형물로서 타이틀 화합물 (36 mg, 28%, TFA 염)을 제공하였다. 스펙트랄 데이터는 예 A177에서 얻어진 것과 동일하였다.

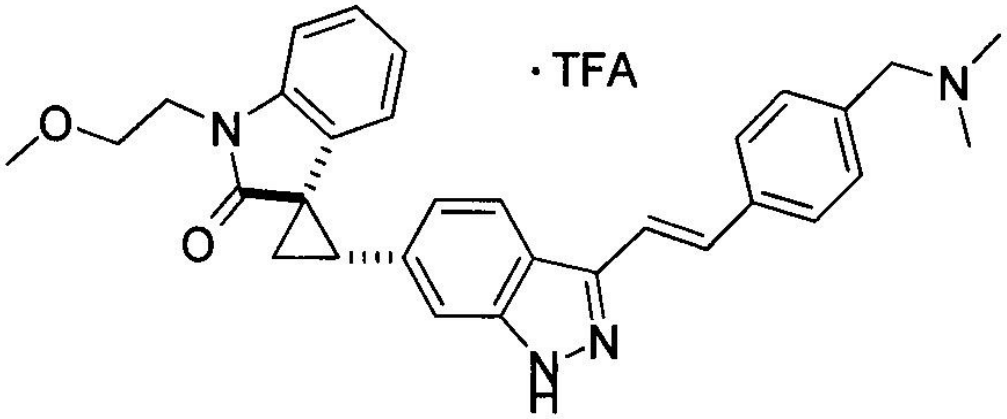
[0753] 예 A179. (1R*, 2S*)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(4-메틸파이페라진-1-카르보닐)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0754]

[0755] DMF (2 mL)에 녹은 크루드 (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (100 mg, 0.2 mmol)과 (4-브로모페닐)(4-메틸파이페라진-1-일)메탄논 (56.6 mg, 0.2 mmol)에 $^{i}Pr_2NEt$ (0.07 mL)이 첨가되고 이어서 $Pd(OAc)_2$ (2.2 mg, 0.01 mmol)과 $P(o\text{-}tol)_3$ (6.7 mg, 0.022 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고, 이어서 125 ℃에서 2시간동안 마이크로웨이브되었다. LC-MS 분석 결과에 의하면 반응은 불완전하였고 130 ℃에서 추가 90분동안 마이크로웨이브되었다. 프렙-HPLC에 의한 정제는 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (32 mg, 25%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7,01 , (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.59 (dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 5.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.65-3.10 (m, 12H), 2.96 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H); MS ESI 534.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{32}H_{31}N_5O_3+H]^{+}$ 534.3.

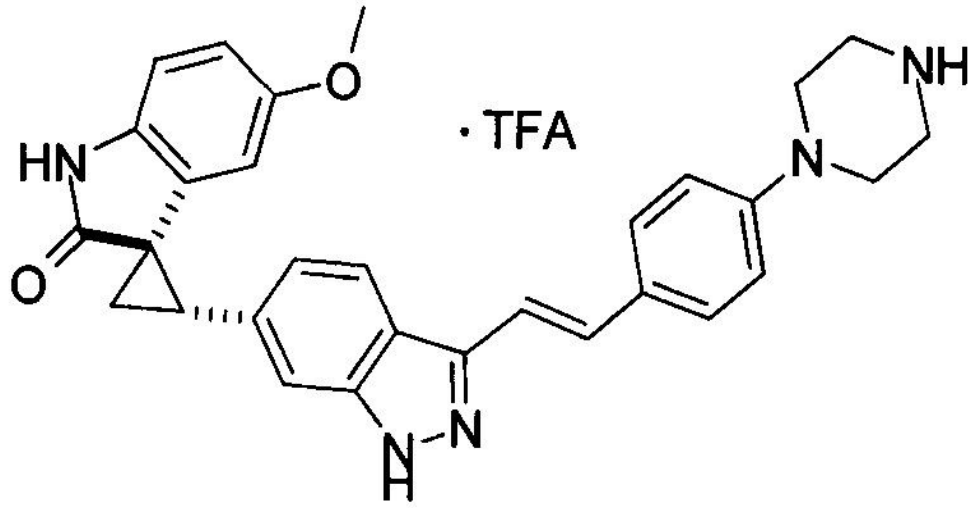
[0756] 예 A180.(1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0757]

[0758] 타이틀 화합물 (30 mg, 25%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-1'-(2-메톡시에틸)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (92 mg, 0.2 mmol)과 (E)-N,N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)메탄아민 (86 mg, 0.3 mmol)로부터 무색의 끈적한 오일 형태로 얻어졌다. 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 3 mL/1.5 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 120℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.99 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 5H), 7.13-7.07 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.0Hz, 1H), 6.01 (d, J=7.2Hz,1H), 4.32 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.71(t, J=5.6Hz, 2H), 3.41-3.35 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.28-2.18 (m, 2H); MS ESI 493.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{32}N_4O_2+H]^+$ 493.3.

[0759] 예 A182. (1R*, 2S*)-5'-메톡시-(2-3-(4-파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

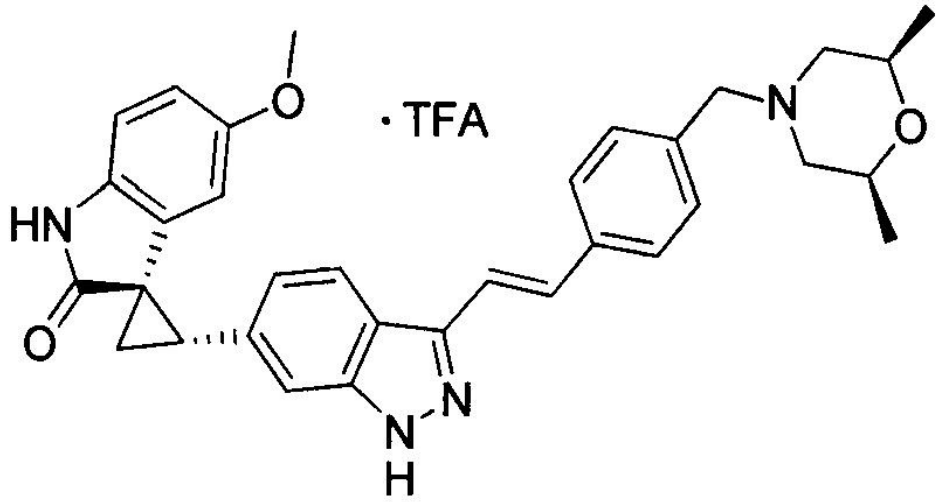


[0760]

[0761] 타이틀 화합물 (42 mg, 35%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (86.2 mg, 0.2 mmol)과 (E)-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진 (62.8 mg, 0.2 mmol)로부터 노란색 고형물로서 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 3 mL/1.5 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, J=16.8Hz, 1H),7.22 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.8Hz, 2H), 6.96 (d, J=8.4Hz,1H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.6Hz, J=2.2Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.49-3.43 (m, 4H), 3.40-3.30 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.25-2.15 m, 2H); MS ESI 492.3 $[M+H]^{+,}$

calcd for $[C_{32}H_{31}N_5O_2+H]^+$ 492.2.

[0762] 예 A185. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-트랜스-2,6-디메틸모르포리노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

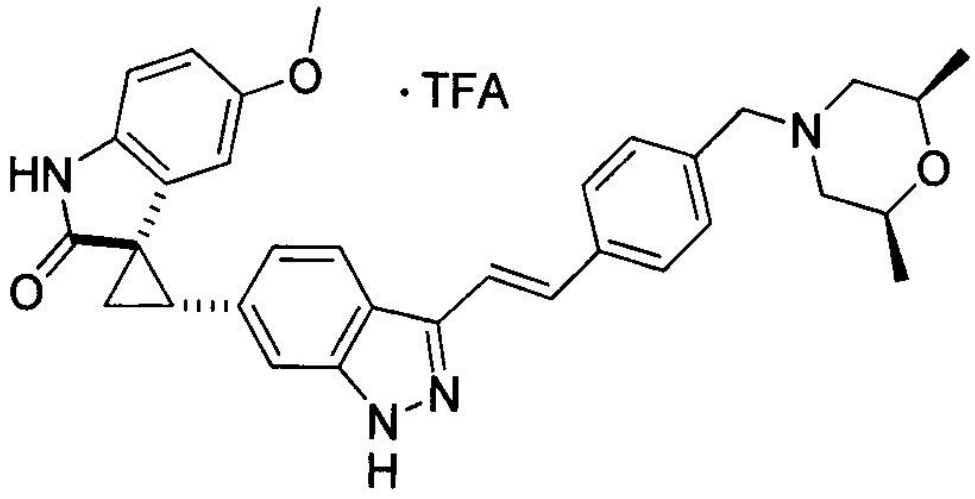


[0763]

[0764] 타이틀 화합물 (445 mg, 57%, TFA 염)는 3개의 동일한 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol)과 시스-2,6-디메틸-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (150 mg, 0.42 mmol) 배치로부터 엷은 노란색 백색 고형물로서 예A51B 준비를 위한 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 9 mL/4.5 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=9.2Hz,1H, partially overlapping with the peak at 6.80 ppm), 6.80 (d, J=8.8Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 6.82 ppm), 6.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.27 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.70 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.0Hz, 6H);MS ESI 535.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{33}H_{34}N_4O_3+H]^+$ 535.3.

[0765] 광학적 로테이션 $[\alpha]_D^{23}$= -91° (c 0.31, MeOH).

[0766] 예 A186. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-트랜스-2,6-디메틸모르포리노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2 -트리플로로아세테이트

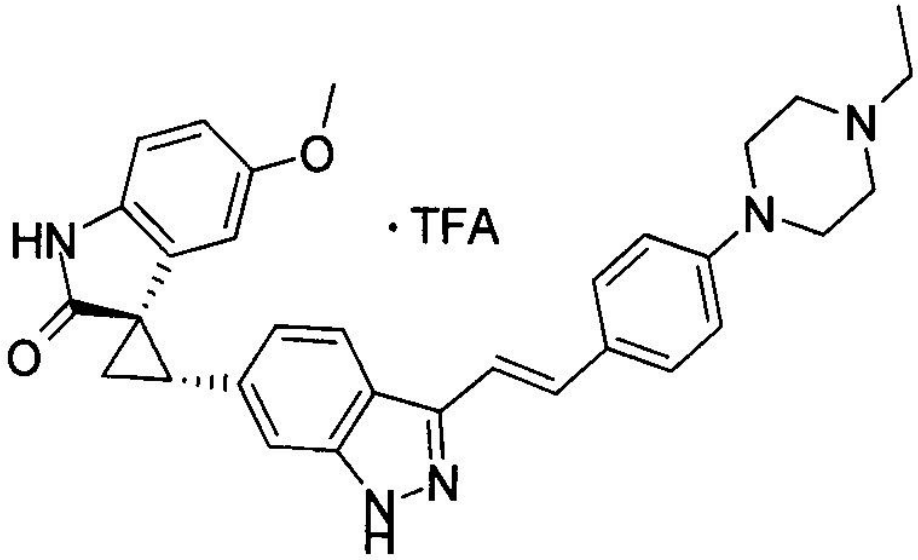


[0767]

[0768] $PhCH_3$/EtOH (8 mL/4 mL)에 녹은 1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인

-1,3'-인도린]-2'-원 (431 mg, 1 mmol), (E)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드 (284 mg, 1.1 mmol) 혼합물에 1M Na_2CO_3 (2 mL, 2 mmol)이 첨가되고, 이어서 $Ph(PPh_3)_4$ (29 mg, 0.025 mmol)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 아르곤으로 퍼지되고 이어서 125 ℃에서 2시간동안 마이크로웨이브되었다. 액상 정밀 점검과 EtOAc 추출 그리고 용매 제거 후에, 잔류물은 DCE/THF (45 mL/15 mL)에 다시 녹여졌다. 시스-2.6-디메틸모르포린 (115 mg, 1 mmol)과 $NaBH(OAc)_3$ (254 mg, 1.2 mmol)이 첨가되고, 이어서 AcOH (0.2 mL)이 첨가되었다. 생성되는 혼합물은 상온에서 3시간동안 교반되고 포화 $NaHCO_3$ (20 mL), H_2O (20 mL), 포화 브린 (20 mL)로 쿠엔치되었다. 용액은 EtOAc (60 mL x 2)로 추출되고 Na_2SO_4에 대하여 건조되었다. 용매 제거 후에, 잔류물은 프렙-HPLC에 의해 정제되어 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (132 mg, 2 단계에 걸쳐서 20%). 스펙트랄 데이터는 예 A185에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0769] 예 A187. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(4-에틸파이페라진-1-일)스티릴-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

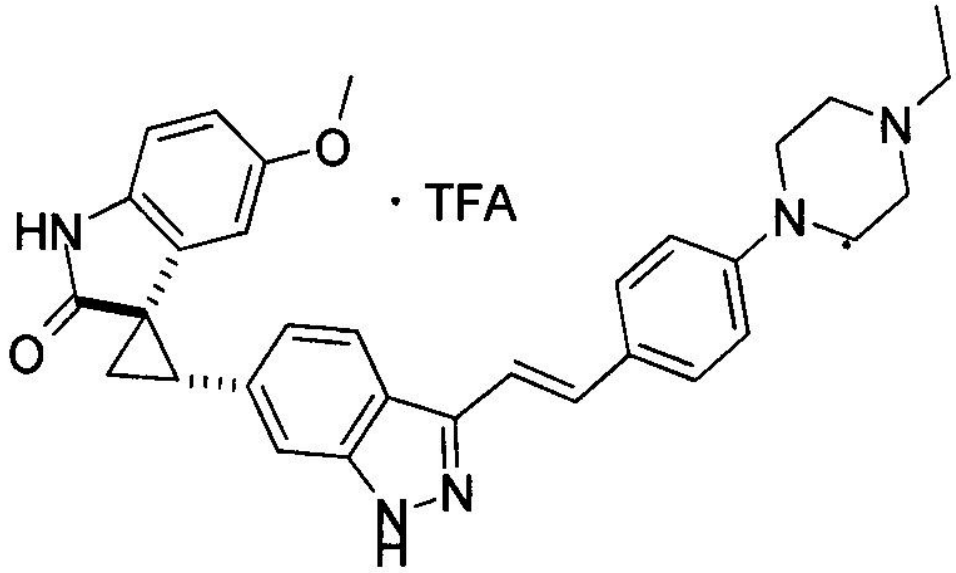


[0770]

[0771] 타이틀 화합물 (414 mg, 55%, TFA 염)은 3개의 동일한 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol)과 (E)-1-에틸-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진 (불순물, 205 mg, 0.6 mmol) 배치로부터 백색 고형물 (프렙-HPLC, 메탄올으로부터 트리튜레이션이 따름) 예A51B 준비를 위한 방법을 이용하여 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 6 mL/6 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41(d, J=16.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.60 (dd, J=8.4Hz, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.91 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.66 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J=8.4 Hz, 1H, partially overlapping with MeOH residue), 3.29 (q, J=7.2Hz, 2H, partially overlapping with the peak at 3.25 ppm), 3.25 (s, 3H, partially overlapping with the peak at 3.29 ppm and 3.20 ppm), 3.20 (t, J=11.8 Hz, 2H, partially overlapping with the peak at 3.25 ppm), 3.08 (t, J=12.2 Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.2Hz, 3H);MS ESI 520.4 $[M+H]^{+\cdot}$ calcd for $[C_{32}H_{33}N_5O_2+H]^+$ 520.3.

[0772] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -108° (c 0.37, MeOH).

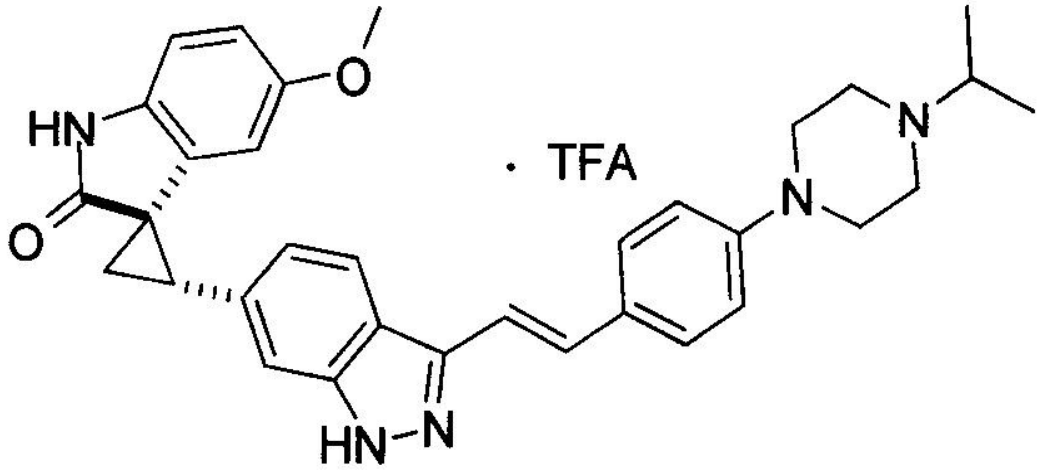
[0773] 예 A188. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-(4-에틸파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0774]

[0775] 타이틀 화합물 (53 mg, 42%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (86 mg, 0.2 mmol)과 (E)-1-에틸-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진 (75 mg, 0.22 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 3 mL/1.5 mL, 5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125 ℃, 2h). 스펙트랄 데이터는 예 A187에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0776] 예 A189. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-(4-아이소프로필파이페라진-1-일)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

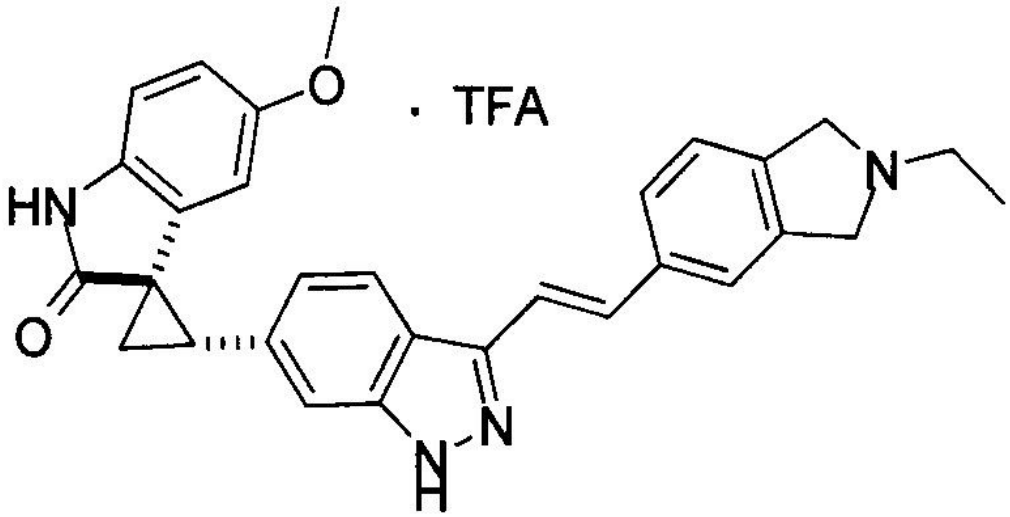


[0777]

[0778] 타이틀 화합물 (85 mg, 66%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (86.2 mg, 0.2 mmol)과 (E)-1-아이소프로필-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)파이페라진 (78.3 mg, 0.22 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하기 위한 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 3 mL/1.5 mL, 5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125 ℃, 2h). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.46 (s, 1H, partially overlapping with the peak at 7.44 ppm), 7.44 (d, J=16.4Hz,1H, partially overlapping with the peak at 7.46 ppm), 7.31(d, J=16.4Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.96 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 6H), 3.08 (t, J=9.0Hz, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 1.43 (d, J=5.6 Hz, 6H);MS ESI 534.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{33}H_{35}N_5O_2+H]^+$ 534.3.

[0779] 예 A190. (1R*, 2S*)-2-(3-((E)-2-(2-에틸리소인도린-5-일)비닐)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로

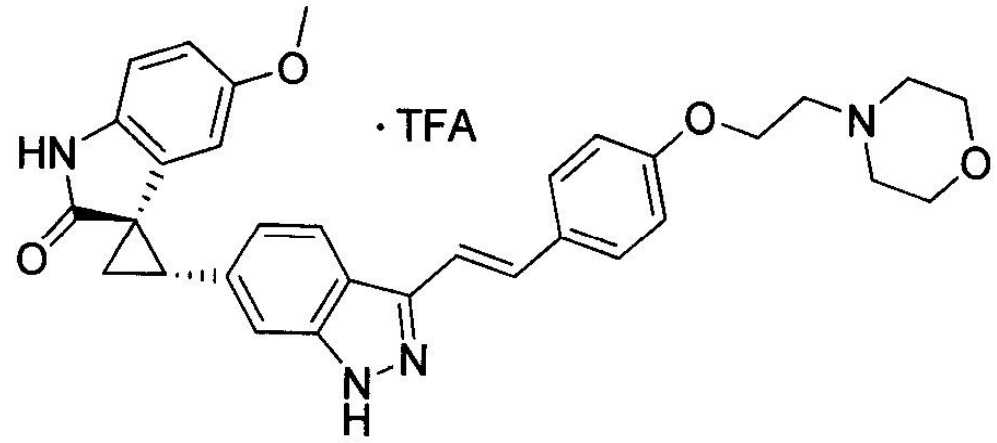
프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0780]

[0781] 타이틀 화합물 (54 mg, 46%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (86.2 mg, 0.2 mmol)과 크루드 (E)-2-메틸-5-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)아이소인도린 (73.0 mg, 0.24 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 엷은 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 3 mL/1.5 mL, 5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.61 (s, 1H, partially overlapping with the peak at 7.60 ppm), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.61 ppm), 7.48-7.37 (m, 4H), 6.90 (d, J=8,4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz,1H), 6.59 (dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.58 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.95-4.80 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 3.50 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.31 (t, 1H, overlapping with MeOH residue), 3.24 (s,3H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 1H);MS ESI 477.3 $[M+H]^{+\cdot}$ calcd for $[C_{30}H_{28}N_4O_2+H]^+$ 477.2.

[0782] 예 A194. (1R, 2S)-(E)-5'-메톡시-2-(3-(4-(2-모르포리노에톡시)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원-2,2,2-트리플로로아세테이트



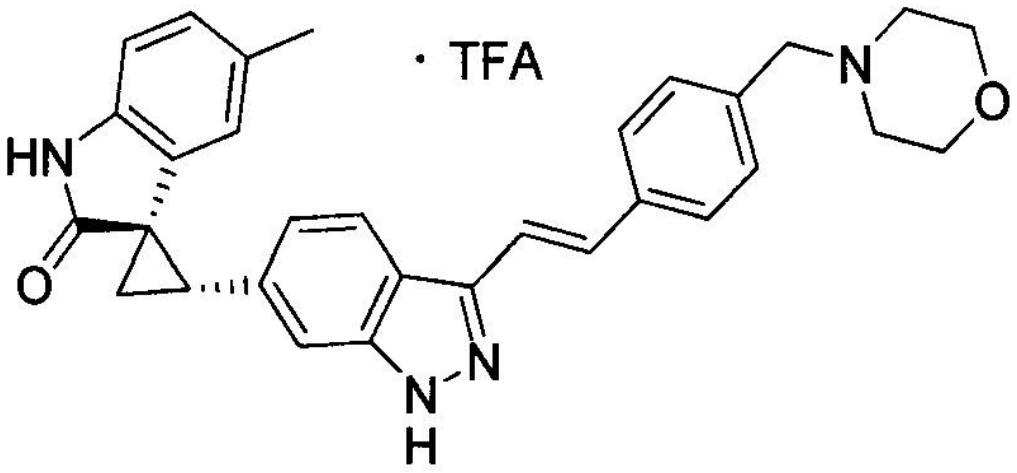
[0783]

[0784] 타이틀 화합물 (431 mg, 66%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (431 mg, 1 mmol) 그리고 ((E)-4-(2-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페녹시)에틸)모르포린 (359 mg, 1 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 4.5 mL/9 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 125 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.22 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.80 (d, J=10.0Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 6.78 ppm), 6.78 (d, J=9.2Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 6.80 ppm), 6.49 (d, J=8,4Hz, 1H), 5.55(s,1H), 4.31 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 4H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 3H; t, J=8.2Hz, 1H,overlapping with m,

2H), 3.12 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H);MS ESI 537.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_4+H]^+$ 537.2.

[0785] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -85° (c 0.24, MeOH).

[0786] 예 A195. (1R, 2S)-(E)-5'-메틸-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

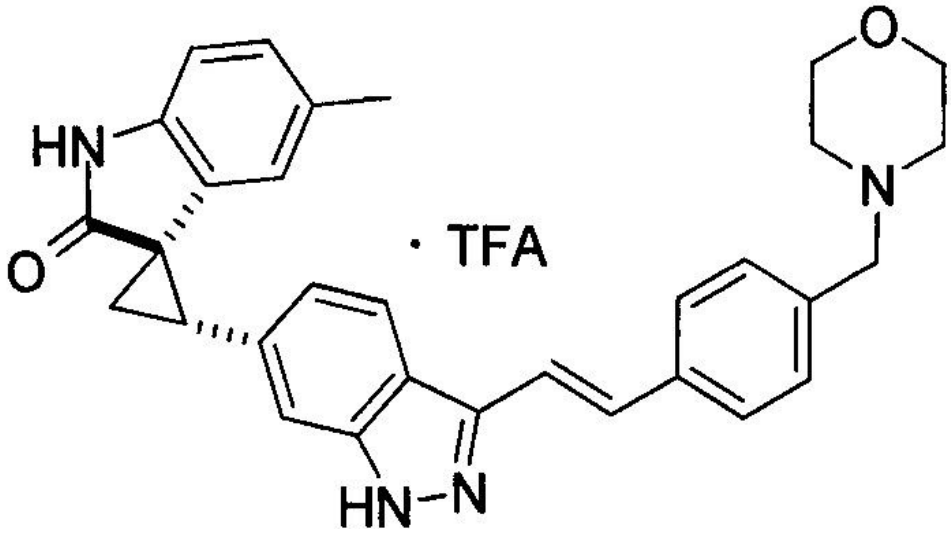


[0787]

[0788] 타이틀 화합물 (470 mg, 78%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (415 mg, 1 mmol) 그리고 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (329 mg, 1 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 4.5 mL/9 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.75 (t,J=11.6Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 2H), 3.21 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.72 (s, 3H);MS ESI 491.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2+H]^+$ 491.2.

[0789] 광학적 로테이션 89° $[\alpha]^{23}_D$= -89° (c 0.28, MeOH).

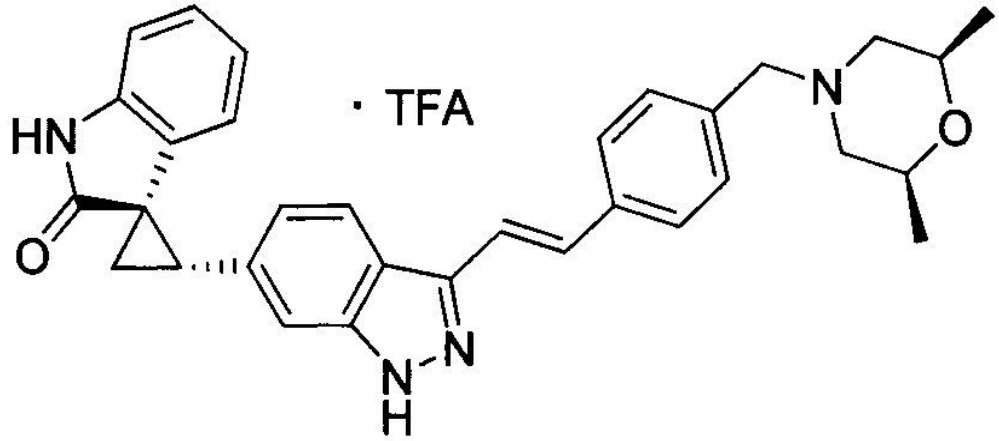
[0790] 예 A196. (1R*, 2S*)-(E)-5'-메틸-2-(3-(4-(모르포리노메틸)스트릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0791]

[0792] 타이틀 화합물 (27 mg, 22%, TFA 염)은 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메틸스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (83 mg, 0.2 mmol) 그리고 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (66 mg, 0.2 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다. 스펙트랄 데이터는 예 A195에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0793] 예 A198. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-시스- 2,6-디메틸모르포리노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

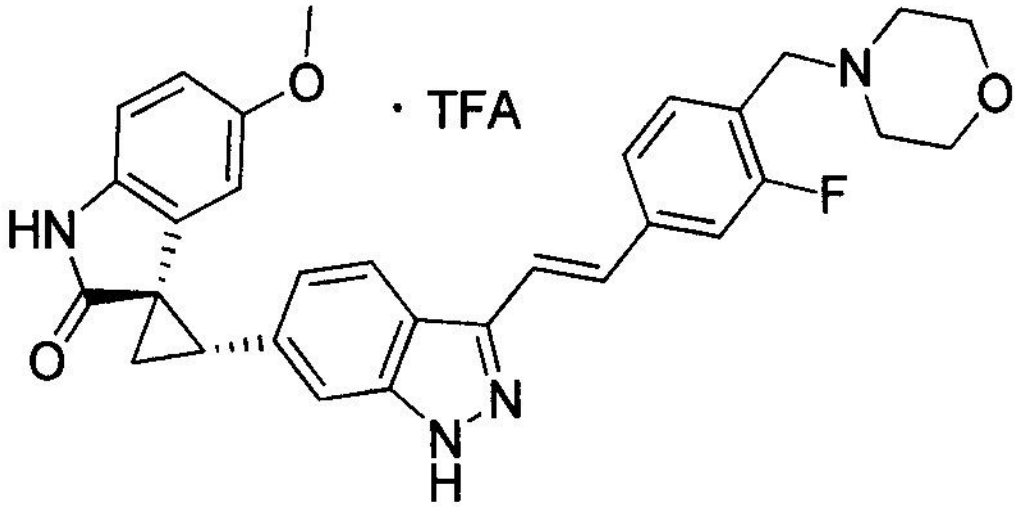


[0794]

[0795] 타이틀 화합물 (284 mg, 57%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (160 mg, 0.4 mmol) 그리고 시스-2,6-디메틸-4-(4-((E)-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (157 mg, 0.42 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 9 mL/4.5 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2.5h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.96-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.40 (t, J=7.4Hz, 1H), 5.89 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.34 (d, J=13.6Hz, 2H, partially overlapping with MeOH residue), 3.24 (t, J=7.6Hz, 1H), 2.70 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.08 (p, J=7.6 Hz, 2H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 6H);MS ESI 505.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{32}H_{32}N_4O_2+H]^+$ 505.3.

[0796] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -134^c (c 0.27, MeOH).

[0797] 예 A199. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(3-플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



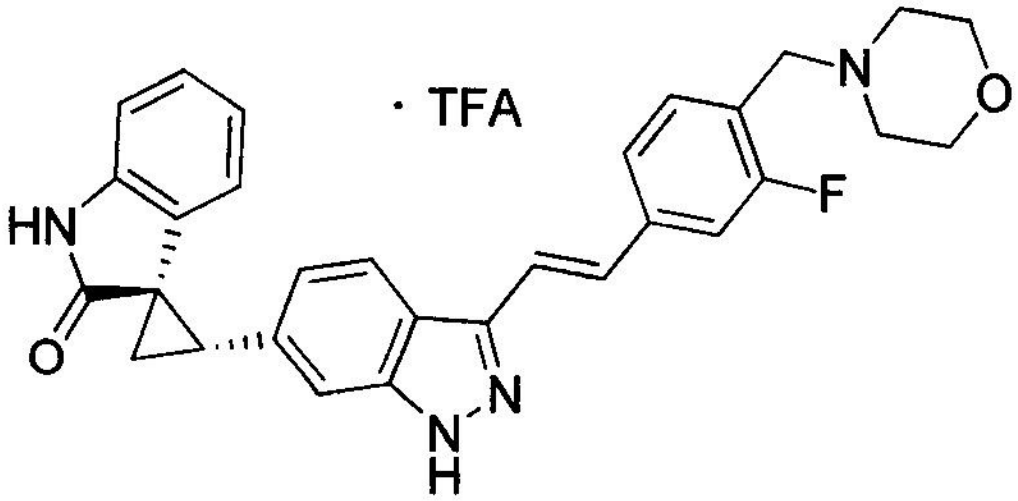
[0798]

[0799] 타이틀 화합물 (154 mg, 60%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로

프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (172 mg, 0.4 mmol) 그리고 (E)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (145 mg, 0.42 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 6 mL/6 mL, 2.5 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.78 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.45-7,35 (m, 4H), 7.29 (d, J=16.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 3.50-3.20 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H); MS ESI 525.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{29}FN_4O_3+H]^+$ 525.2.

[0800] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= 88° (c 0.27, MeOH).

[0801] 예 A200. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(3-플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

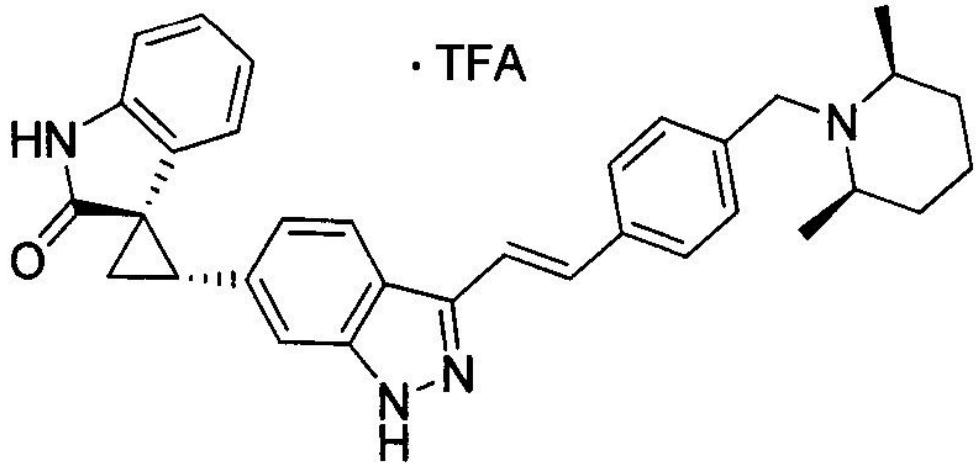


[0802]

[0803] 타이틀 화합물 (228 mg, 75%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (200 mg, 0.5 mmol) 그리고 (E)-4-(2-플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (190 mg, 0.55 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 7 mL/7 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.24 (d, J=16.8 Hz, 1H), 6.97-6.82 (m, 3H), 6.42 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.90 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10-3.70 (m, 4H), 3.50-3.15 (m, 5H), 2.12-2.03(m, 2H);MS ESI 495.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{30}H_{27}FN_4O_2+H]^+$ 495.2.

[0804] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -130° (c 0.40, MeOH).

[0805] 예 A201. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((시스-2,6-디메틸파이페린-1-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

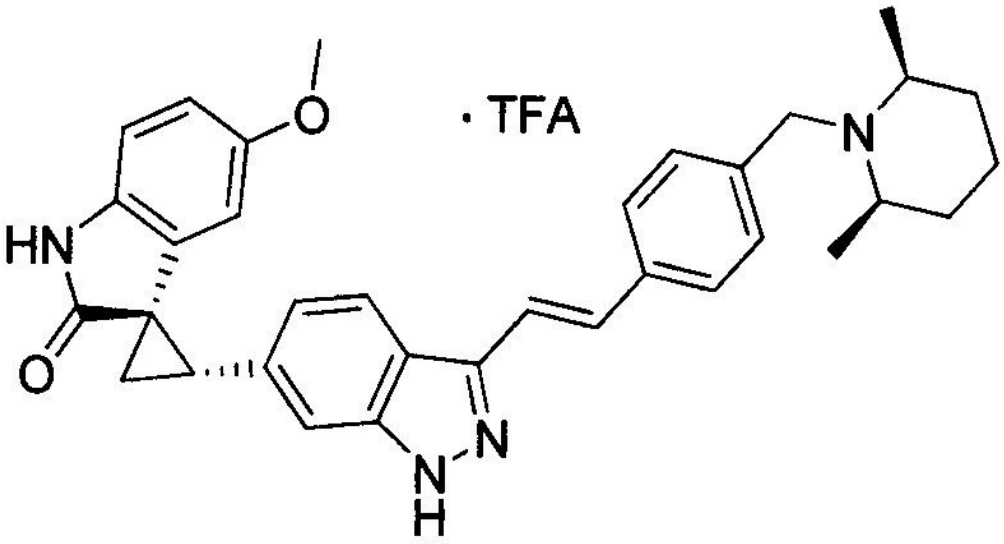


[0806]

[0807] 타이틀 화합물 (91 mg, 74%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (80.2 mg, 0.2 mmol) 그리고 시스-2,6-디메틸-1-(4-((E)-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (78.5 mg, 0.22 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 1.5 mL/3 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.68-7.60 (s, 1H at 7.51 ppm and d, J=16.8 Hz, 1H at 7.50 ppm overlapping, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 7.66 ppm), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.00 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H);6.50 (t, J=7.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.54 (s, 1.2H), 4.26 (s, 0.8H), 3.60-3.50 (m, 0.7H), 3.28 (t, J=8.0Hz, 1H, partially overlapping with MeOH residue), 3.20-3.10 (m, 1.2H) 2.20-2.08 (m, 2H), 1.96-1.35 (m, 12H);MS ESI 503.3 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{33}H_{34}N_4O+H]^+$ 503.3

[0808] 광학적 로테이션 $[\alpha]_D^{23}$= -133^c (c 0.22, MeOH).

[0809] 예 A203. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((시스-2,6-디메틸)파이페리딘-1-일)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



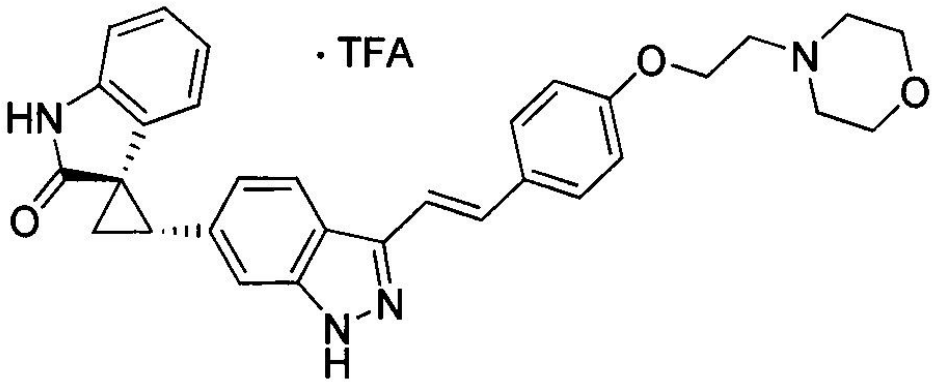
[0810]

[0811] 타이틀 화합물 (78 mg, 60%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (86.2 mg, 0.2 mmol) 그리고 시스-2,6-디메틸-1-(4-((E)-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)파이페리딘 (78.5 mg, 0.22 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 백색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 1.5 mL/3 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400

MHz, CD_3OD) δ7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.68-7.63 (s, 1H at 7.66 ppm and d, J=16.4Hz, 1H at 7.66 ppm overlapping, 2H), 7.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.50-7.40(m, 4H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.82(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.56 (s, 1.2H), 4.28(m, 0.8H), 3.60-3.50 (m, 0.7H), 3.31(t, 1H, overlapping with MeOH residue), 3.23-3.13 (m, 4.3H; OMe and 1.3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.00-1.35 (m, 12H);MS ESI 533.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{34}H_{36}N_4O_2+H]^+$ 533.3.

[0812] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -93^c (c 0.27, MeOH).

[0813] 예 A204. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

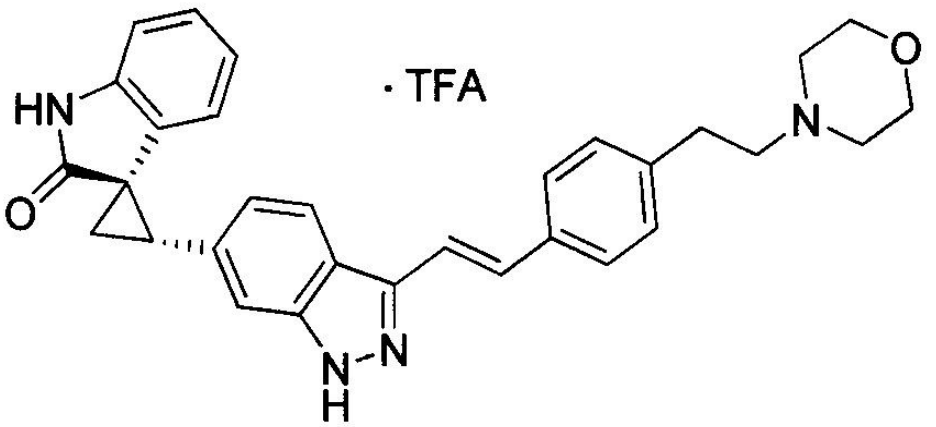


[0814]

[0815] 타이틀 화합물 (94 mg, 74%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (80 mg, 0.2 mmol) 그리고 (E)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페녹시)에틸)모르포린(72 mg, 0.2 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 1.5 mL/3 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 3H), 6.91 (d, J=7.2 Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 6.89 ppm), 6.89 (d, J=8.0Hz, 1H, partially overlapping with the peak at 6.91 ppm), 6,48 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.36 (t, J=4.0Hz, 2H), 4.10-3.76 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.30-3.50 (m, 4H), 3.30-3.18 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H);MS ESI 507.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_3+H]^+$ 507.2.

[0816] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -139^c (c 0.29, MeOH).

[0817] 예 A205. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-(2-모르포리노에틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



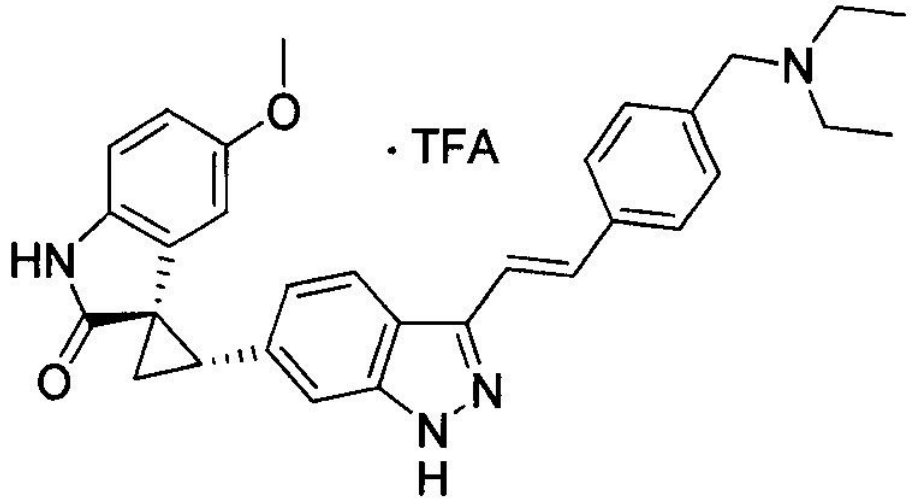
[0818]

[0819] 타이틀 화합물 (89 mg, 74%, TFA 염)은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-

1,3'-인도린]-2'-원 (80 mg, 0.2 mmol) 그리고 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페네틸)모르포린(69 mg, 0.2 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법을 이용하여 가벼운 노란색 고형물로서 얻어졌다 ($PhCH_3$/EtOH = 1.5 mL/3 mL, 2 mol % $Pd(PPh_3)_4$, 110 ℃, 2h). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50(d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=16.4 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.97 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6,49 (t, J=7.4Hz, 1H), 5.94 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.04 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.80 (t, J=11.8 Hz, 2H), 3.54 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J=8.8Hz, 2H), 3.27 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.15 (t, J=11.0Hz, 2H), 3.05 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H);MS ESI 491.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{30}N_4O_2+H]^+$ 491.2.

[0820] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_D$= -141^c (c 0.22, MeOH).

[0821] 예 A206. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디에틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2, 2, 2-트리플로로아세테이트



[0822]

[0823] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (700 mg, 1.62 mmol) 그리고 (E)-N-에틸-N-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)에탄아민(588.5 mg, 1.86 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (448 mg, 46%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.75(d, J=8.0Hz, 2H), 7.54- 7.49 (m, 5H), 7.04 (s, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.36 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.31-3.18 (bm, 7H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 6H);MS ESI 493.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{32}N_4O_2+H]^+$ 493.26.

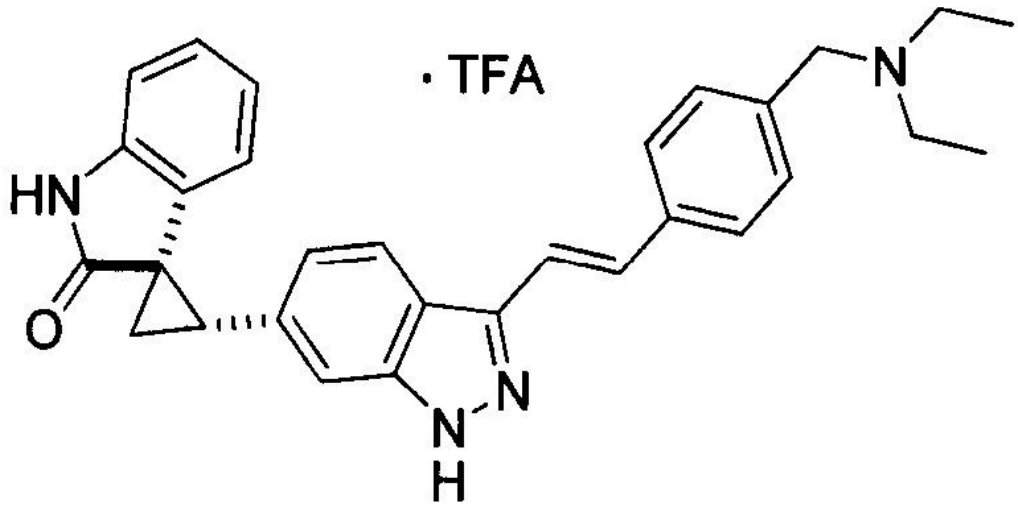
[0824] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{22}_D$= -80^c (c 0.286, 메탄올).

[0825] 예 A208. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-플로로스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

[0826] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-5'-플로로-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (75 mg, 0.178 mmol) 그리고 (E)-N, N-디메틸-1-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)메탄아민(63.9 mg, 0.222 mmol)으로부터 예 A51B를 준비하는 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (42 mg, 41.4%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.56-7.50 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 5.77 (dd, J=8.8 Jz, J=2.4Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H);MS ESI 453.2 $[M+H]^{+,}$ calcd for

$[C_{28}H_{25}FN_4O+H]^+$ 453.2.

[0827] 예 A211. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((디에틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0828]

[0829] *A. N-에틸-N-(4-에티닐벤질)에탄아민*

[0830] 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.22 g, 5.76 mmol)은 상온에서 1,2-디클로로에탄 (18.75 mL)에 녹은 4-에티닐벤즈알데하이드 (0.50 g, 3.84 mmol) 용액에 첨가되었다. 디에틸아민 (0.61 mL, 5.76 mmol)과 아세틱산(0.12 mL, 1.92 mmol)이 이어서 상온 N_2 대기 조건에서 혼합물에 첨가되고 18시간동안 교반되었다. 반응은 포화 소디움 바이카르보네이트 용액 (10 mL)로 쿠엔치되고 혼합물은 15분간 교반되었다. 디클로로메탄 (18.75 mL)이 이어서 첨가되고 층들은 분리되었다. 액상 층은 디클로로메탄 (10 mL)로 추출되고 모아진 유기층은 브린으로 세척되고 소디움 썰페이트에 대하여 건조되었다. 용매는 이어서 진공조건 40 ℃/200 mbar 하에서 제거되었다. 생성되는 오일 잔류물은 디클로로메탄:메탄올 (100 to 90:10)d을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제되어 엷은 노란색 농후한 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (0.455 g, 63.2 %). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.76(d, J=7.6Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.72-2.66 (m, 4H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 6H);MS ESI 187.9 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{13}H_{17}N+H]^+$ 187.14.

[0831] B. (E)-N-에틸-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)에탄아민

[0832] 예 A42A 합성 과정에 따라서, N-에틸-N-(4-(에티닐벤질)에탄아민 (0.70 g, 3.73 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (1.62 mL, 11.21 mmol)을 이용하여 노란색을 띠는 오렌지색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.02 g, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.35 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.12 (d, J=18.4Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.32 (s, 12H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 6H);MS ESI 316.1 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{29}H_{30}BNO_2+H]^+$ 316.24.

[0833] 이 중간체는 하기 방법에 의해서 또한 준비될 수 있다.

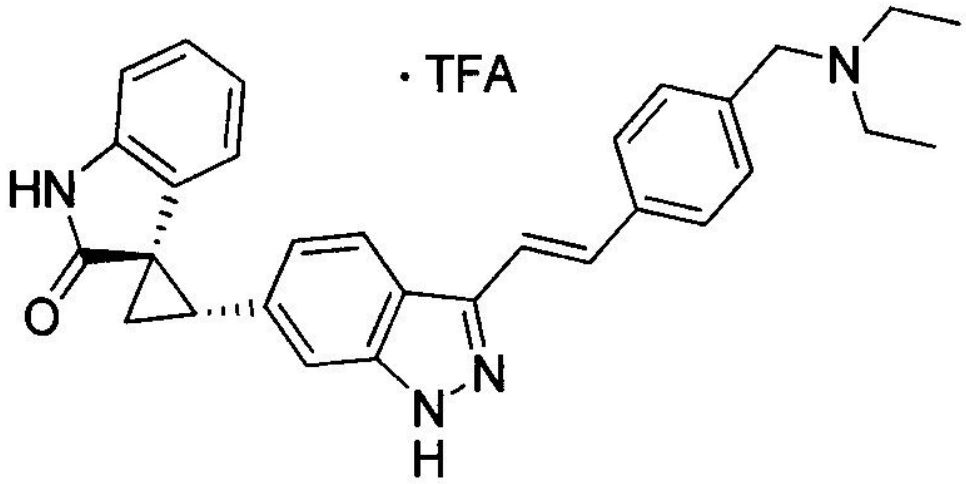
[0834] 예 A211A 합성법에 따라서, (E)-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-도옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드 (1.93 g, 7.48 mmol), 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.38 g, 11.22 mmol) 그리고 디에틸아민 (1.16 mL, 11.22 mmol)을 이용하여, 헥세인:에틸아세테이트 (100 부터 72:25)로 SNAP 25 g 컬럼 Biotage을 이용한 정제후에 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.55 g, 66%).

[0835] D. *(1R*, 2S*)-2-(3-(4-((디에틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로-[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트*

[0836] 타이틀 화합물은 예 A51B 방법에 따라서 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인

-1,3'-인도린]-2'-원 (70.0 mg, 0.174 mmol)과 (E)-N-에틸-N-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2일)비닐)벤질)에탄아민 (68.76 mg, 0.218 mmol)을 이용하여 합성되었다. 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (29 mg, 29%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.93 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.58 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.29-3.17 (m, 5H), 2.25 (t, J=4.8 Hz, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 6H);MS ESI 463.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{30}H_{30}BN_4O+H]^{+}$ 463.25.

[0837] 예 A212. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디에틸아미노)메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로-[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

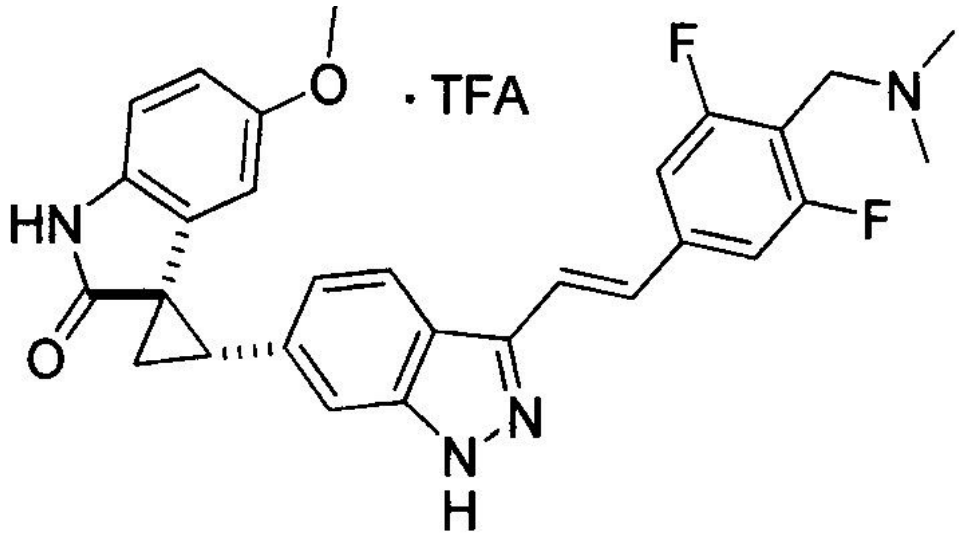


[0838]

[0839] 타이틀 화합물은 예 A51B 방법에 따라서, (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (600 mg, 1.50 mmol)과 (E)-N-에틸-N-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)에탄아민 (598.3 mg, 1.87 mmol)을 이용하여 합성되었다. 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (360 mg, 42%). 스펙트랄 데이터는 예 A211D에서 얻어진 결과와 일치하였다.

[0840] 광학적 로테이션 $[\alpha]^{23}_{D}$= -194^{c} (c 0.577, 메탄올).

[0841] 예 A215. (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(4-((다메틸아미노)메틸)3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

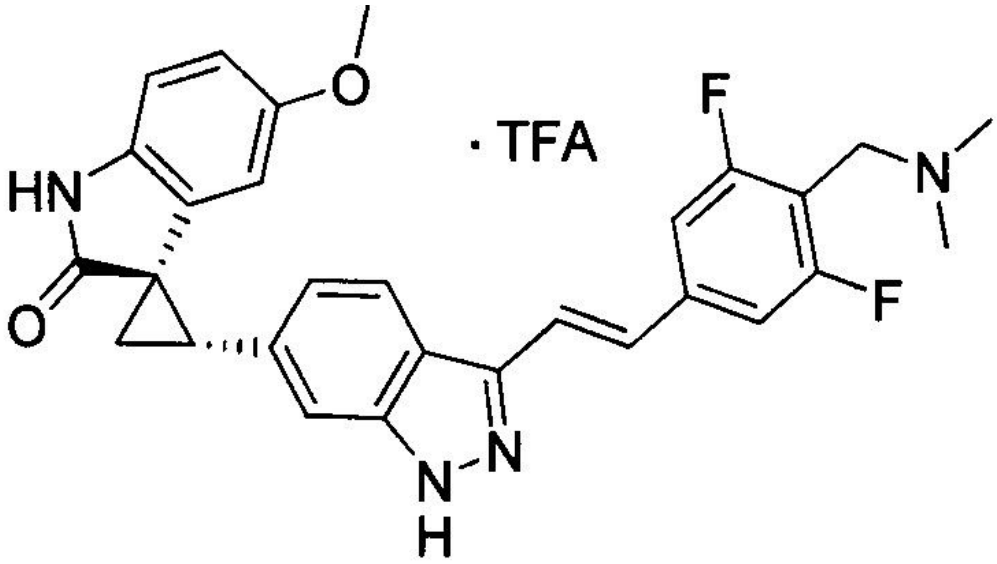


[0842]

[0843] DMF (1.0 mL)에 녹은 (1R*, 2S*)-5'-메톡시-2-(3-비닐-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (50.0 mg, 0.15 mmol), 1-(4-브로모-2,6-디플로로페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (41.51 mg, 0.165

mmol), $Pd(OAc)_2$ (1.69 mg, 0.0075 mmol), $P(oTol)_3$ (5.0 mg, 0.016 mmol) 그리고 DIPEA (39.0 mg, 0.30 mmol)의 혼합물은 밀봉되고 마이크로웨이브 조사 하에서 125℃에서 2시간동안 교반되면서 가열되었다. 반응은 이어서 에틸 아세테이트 (20 mL)와 물 (5 mL)로 희석되고 층들은 분리되었다. 액상층은 에틸아세테이트 (10 mL)을 이용하여 추출되고모아진 에틸아세테이트 층은 브린 (4.0 mL)로 세척되고 소디움 썰페이트에 대하여 건조되고 이어서 40 ℃/100 mbar 진공상태에서 농축되어 엷은 노란색 잔류물을 생성하였다. 이 크루드 화합물은 프렙-HPLC에 의해 정제되어 엷은 노란색 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (9.5 mg, 10%). ^{1}H NMR (400 MHz CD_3OD) δ7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.87 (d, J=8,4Hz, 1H), 6.79 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.28 (t, J=10.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.18-2.12 (m, 2H);MS ESI 501.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{29}H_{26}F_2N_4O_2+H]^+$ 501.21.

[0844] 예 A216. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0845]

[0846] A. (E)-1-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)-N,N-디메틸메탄아민

[0847] 이 중간체는 다른 두 방법들 통해서 준비되었다.

[0848] 방법 1.

[0849] a. 1-(4-브로모-2,6-디플로로페닐)-N,N-디메틸메탄아민

[0850] 예 A211A 합성 과정에 따라서, 4-브로모-2,6-디플로로벤즈알데하이드 (500 mg, 2.26 mmol), 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (959 mg, 4.52 mmol) 그리고 2M 디메틸아민 용액 (2.626 mL, 4.52 mmol)을 이용하여 무색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (452 mg, 79%). ^{1}H NMR (400 MHz,CD_3OD) δ7.09 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.26 (s, 6H);MS ESI 249.9 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_9H_{10}BrF_2N+H]^+$ 249.0.

[0851] b. 1-(4-에티닐-2,6-디플로로페닐)-N,N-디메틸메탄아민

[0852] DMF (3.0 mL)에 녹은 1-(4-브로모-2,6-디플로로페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (0.45 g, 1.79 mmol), 트리메틸실일아세틸렌 (0.356 mL, 2.24 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (50.49 mg, 0.071 mmol), CuI (3.42 mg, 0.017 mmol) 그리고 DIPEA (0.46 mL, 2.69 mmol) 혼합물은 아르곤 대기 조건에서 밀봉되고 마이크로웨이브 조사 하에서 100 ℃에서 2시간동안 교반하면서 가열되었다. 반응은 메탄올 (9 mL)로 희석되고 생성되는 침전물은 여과되었다. 머더 리쿼(mother liquor)는 45℃/ 75 mbar 진공상태에서 농축되어 갈색, 농후한 오일을 제공하였다. 잔류물은 Biotage에서 SNAP 25 g 컬럼에서 헥세인:에틸 아세테이트 구배(100 부터 80:20)로 정제되어 트리메틸실릴 에테르 (0.250

g, 52%)로서 노란색 오일을 제공하였다. ; MS ESI 268.0 $[M+H]^+$, calcd for $[C_{14}H_{19}F_2NSi + H]+$ 268.13

[0853] 상기 트리메틸실릴 에테르의 드프로텍션은 상온에서 1.5 시간동안 메탄올 (10 mL)과 10% K_2CO_3 용액 (1.67 mL)에서 수행되었다. 용매는 진공 40℃ 이하에서 제거되었고 이어서 물 (5 mL)이 상온에서 첨가되었다. 산물은 디클로로메탄 (2 x 15 mL)을 이용하여 추출되고 모아진 유기층은 브린으로 세척되고 소디움 썰페이트에 대하여 건조되었다. 용매는 40 ℃/200 mbar 진공상태에서 제거되어 갈색 오일을 제공하였고, 이것은 Biotage에서 SNAP 25 g 컬럼에서 헥세인:에틸 아세테이트 구배(100 부터 75:75)로 정제되어 트리메틸실릴 에테르 (98 mg, 54%)로서 노란색 오일을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.04 (d, J=6.8 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.35 (s, 6H);MS ESI 195.8 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{11}H_{11}F_2N+H]^+$ 195.09.

[0854] c. (E)-1-(2, 6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)-N,N-디메틸메탄아민

[0855] 예 A42A 합성 과정에 따라서, 1-4-(에티닐-2,6-디플로로페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (97 mg, 0.496 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (0.21 mL, 1.488 mmol)을 이용하여 헥세인:에틸 아세테이트 (100 부터 50:50) 구배로 KPNH SNAP 25 g 컬럼을 이용한 Biotage 정제 후에 갈색 세미 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (67 mg, 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.24 (d, J=18.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.13 (d, J=18.4Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.32 (s, 12H);MS ESI 324.2 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{17}H_{24}BrF_2NO_2+H]^+$ 323.19.

[0856] 방법 2

[0857] a. (E)-2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드

[0858] 예 A51A 합성 과정에 따라서, 4-브로모-2,6-디플로로벤즈알데하이드 (1.10 g, 4.98 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보로레인 (0.97 mL, 5.72 mmol)을 이용하여 무색 세미 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.10 g, 76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ10.31 (s, 1H), 7.05 (d, J=9.6 Hz, 12), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.28 (d, J=18.8Hz, 1H), 1.33 (s, 12H);MS ESI 295.1 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{15}H_{17}BrF_2O_3+H]^+$ 295.13.

[0859] d. (E)-1-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)-N, N-디메틸메탄아민

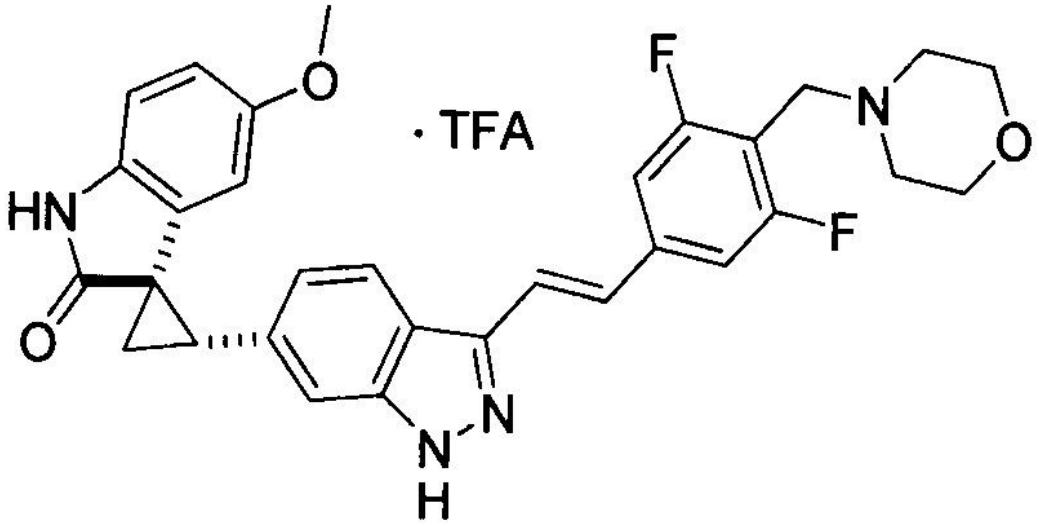
[0860] 예 A211A 합성 과정에 따라서, (E)-2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드 (1.10 g, 3.74 mmol), 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.19 g, 5.61 mmol) 그리고 2M 디메틸아민 용액 (3.74 mL, 7.48 mmol)을 이용하여 무색 농후한 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (0.571 g, 47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.24 (d, J=18.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.13 (d, J=18.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.32 (s, 12H); MS ESI 324.2 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{17}H_{24}BrF_2NO_2+H]^+$ 323.19.

[0861] B. (1R, 2S)-2-(3-(4-((디메틸아미노)메틸)-3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

[0862] 타이틀 화합물은 예 A51B 방법에 따라서 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (500 mg, 1.15 mmol)과 (E)-1-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)페닐)-N,N-디메틸메탄아민 (393.4 mg, 1.21 mmol)을 이용하여 합성되었다. 프레퍼러터리 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 화합물을 제공하였다 (400 mg, 56.1%). 스펙트랄 데이터는 예 A215에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0863] 광학 로테이션: $[\alpha]^{22}_D$=-88° (c 0.354, 메탄올).

[0864] 예 A217 (1R*, 2S*)-(E)-2-(3-(3,5-디플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴-1H-인다졸-6-일)-5'-매톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0865]

[0866] A. 1-(4-브로모-2,6-디플로로페닐)-모르포린

[0867] 예 A211A 합성법에 따라서 4-브로모-2,6-디플로로벤즈알데하이드 (1.0 g, 4.52 mmol), 소디움트리아세톡시보로하이드라이드 (1.438 g, 6.78 mmol) 그리고 모르포린 (0.59 mL, 6.78 mmol)을 이용하여 엷은 노란색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.30 g, 98.4%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.69 (d, J=4.4 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.49 (bm, 4H); MS ESI 292.1 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{11}H_{12}BrF_2NO+H]^+$ 293.0.

[0868] B. 1-(4-에티닐-2,6-디플로로페닐)모르포린

[0869] 예 A216A의 방법 1b의 합성을 위한 절차에 따라서 1-(4-브로모-2,6-디플로로페닐)-모르포린 (1.32 g, 4.51 mmol)을 이용하여 가벼운 갈색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (0.65 g, 60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.71-3.67 (m, 6H), 3.16 (s, 1H), 2.50 (bm, 4H); MS ESI 238.0 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{13}H_{13}F_2NO+H]^+$ 238.10.

[0870] C. (E)-4-(2.6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2일)비닐)벤질)모르포린

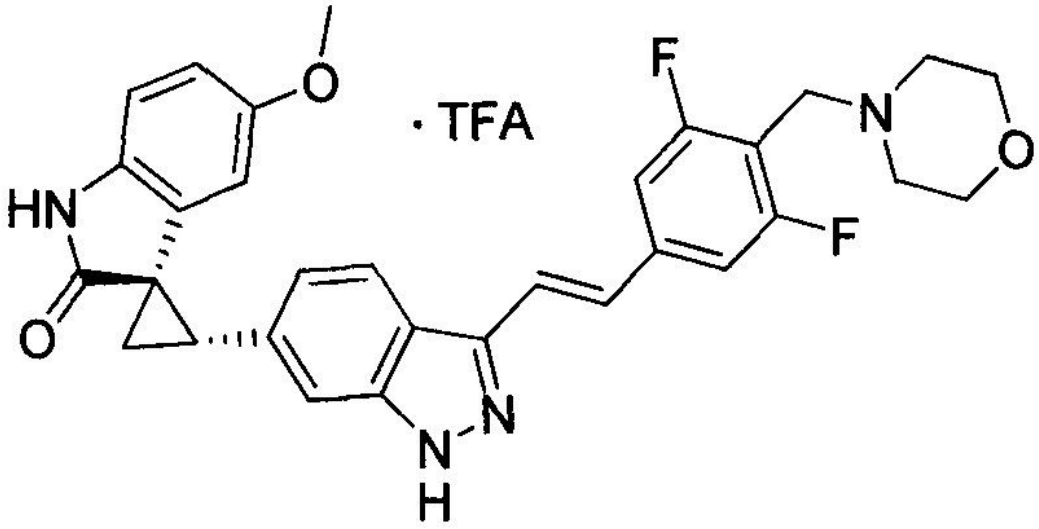
[0871] 예 A42A 방법에 따라서 1-(4-에티닐-2,6-디플로로페닐)-모르포린 (0.97 g, 4.08 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (1.78 mL, 12.24 mmol)을 이용하여 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (1.21 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J=18.4Hz, 2H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.13 (d, J=18.4Hz, 1H), 3.59-3.66 (m, 6H), 2.51 (bm, 4H), 1.32 (s, 12H) ; MS ESI 366.1 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{19}H_{26}BF_2NO_3+H]^+$ 366.2

[0872] D. (1R*, 2S*)-2-(3-(3,5-티플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

[0873] 타이틀 화합물은 예 A51B 방법에 따라서 (1R*, 2S*)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (60 mg, 0.139 mmol)과 (E)-4-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)모르포린(58.44 mg, 0.16 mmol)을 이용하여 합성되었다. 프레퍼버러티브 HPLC에 의한 정제에 의해 크림 고형물로서 타이틀 화합물이 제공되었다 (29 mg, 27%). ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.8Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.06 (s, J=8.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.10-3.72 (bm, 4H), 3.47-3.42 (bm,5H), 3.26 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H);MS ESI 543.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{31}H_{28}F_2NO_3+H]^+$ 543.22.

[0874] 예 A218 (1R, 2S)-(E)-2-(3-(3,5-디플로로-4-(모르포리노메틸)스티릴)-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸

이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

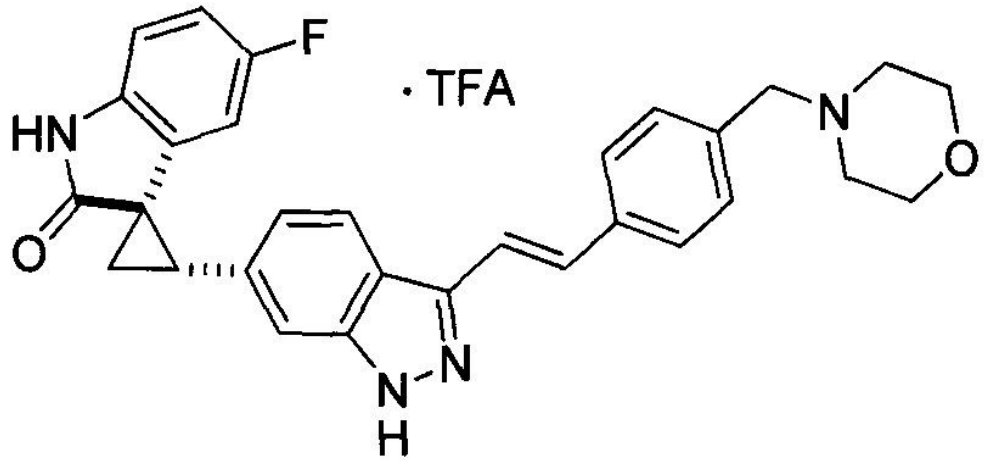


[0875]

[0876] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-5'-메톡시스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (600 mg, 1.50 mmol)과 (E)-4-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (579.6 mg, 1.06 mmol)으로 대체함을 제외하고 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼버러티브 HPLC에 의한 정제에 의해 크림 고형물로서 타이틀 화합물이 제공되었다 (345 mg, 40%). 스펙트랄 데이터는 예 A217에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0877] 광학적 로테이션: $[\alpha]_D^{22}$=-74° (c 0.34, 메탄올).

[0878] 예 A219. (1R*, 2S*)-(E)-5'-플로로-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

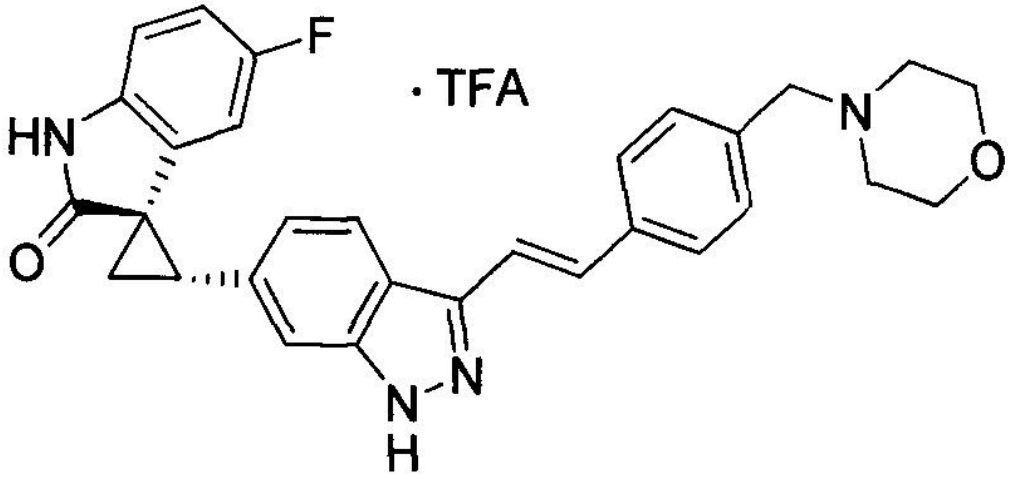


[0879]

[0880] 타이틀 화합물은 (1R*, 2S*)-5'-플로로-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (60.0 mg, 0.139 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (54.83 mg, 0.173 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (31.0 mg, 37%). ^{1}H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.59-7.52 (m, 5H), 7.05 (s, J=8.0Hz, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.79 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.08-4.05 (bm, 2H), 3.76-3.70 (bt, 2H), 3.42-3.35 (m,3H), 3.26-3.23 (bm, 2H), 2.30 (t, J=5.6Hz, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H);MS ESI 495.3 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{30}H_{27}FN_4O_2+H]^+$ 495.22.

[0881] 예 A220. (1R, 2S)-(E)-5'-플로로-2-(3-(4-모르포리노메틸)스티릴-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-

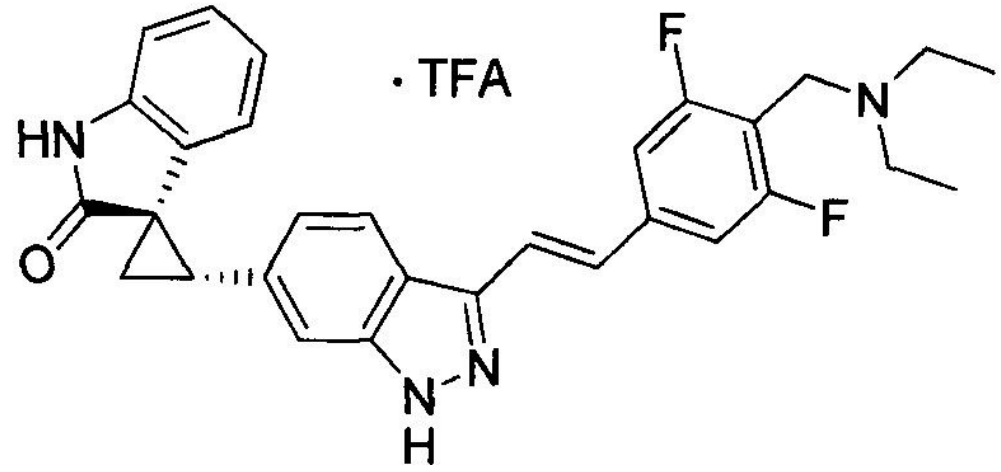
1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0882]

[0883] 타이틀 화합물은 (1R, 2S)-5'-플로로-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (240 mg, 0.571 mmol)과 (E)-4-(4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)모르포린 (216.7 mg, 0.658 mmol)을 이용하여 예 A51B 방법에 따라서 합성되었다. 프레퍼러티브 HPLC에 의한 정제는 크림 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (230 mg, 66%). 스펙트랄 데이터는 예 A219에서 얻어진 것과 동일하였다.

[0884] 예 A221. (1R, 2S)-(E)-2-(3-(4-((디에틸아미노)메틸)3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트



[0885]

[0886] A. N-(4-브로모-2,6-디플로로벤질)-N-에틸렌아민

[0887] 예 A211 합성법에 따라서, 4-브로모-2,6-디플로로벤즈알데하이드 (610 mg, 2.76 mmol), 소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (888.35 mg, 4.15 mmol)와 디에틸아민 (425.21 mL, 4.15 mmol)을 이용하여 무색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (660 mg, 86%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.06 (d, J=6.4Hz, 2H),3.61 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 1.07 (t, J=6.8Hz, 6H);MS ESI 279.9 $[M+H]^{+\cdot}$ calcd for $[C_{11}H_{14}BrF_2N+H]^+$ 278.03.

[0888] B, N-에틸-N-(4-에티닐-2,6-디플로로벤질)에탄아민

[0889] 예 A216A 방법 1b의 합성을 위한 절차에 따라서, N-(4-브로모-2,6-디플로로벤질-)-N-이탄아민 (660 mg, 2.37 mmol)을 이용하여 가벼운 갈색 오일로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (252 mg, 48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ6.99 (d, J=7.2Hz, 2H),3.67 (s, 2H), 3.13(s, 1H), 2.57-2.51 (m, 4H),1.08 (t, J=7.2Hz, 6H);MS ESI 224.0 $[M+H]^{+\cdot}$ calcd for $[C_{13}H_{15}F_2N+H]^+$ 224.12.

[0890] C. (E)-N-(2,6-디플로로-(4-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)N-에틸에탄아민

[0891] 예 A42A 합성 과정에 따라서, N-에틸-N-(4-에티닐-2,6-디플로로벤질)에탄아민 (252 mg, 1.12 mmol)과 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로레인 (0.493 mL, 3.36 mmol)을 이용하여 크림 세미 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (410 mg, 90%). ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ7.24 (d, J=13.2Hz, 1H),6.97 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.12 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.58-2.52 (m, 4H), 1.32 (s, 12H), 1.08 (t, J=6.8Hz, 6H);MS ESI 352.2 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{27}H_{26}N_6O_2+H]^{+}$ 351.22.

[0892] 이 중간체는 또한 하기 방법에 따라서 준비될 수 있다.

[0893] 예 A211A 합성 과정에 따라서, (E)-2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤즈알데하이드 (1.10 g, 3.74 mmol),소디움 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.19 g, 5.61 mmol)와 디에틸아민 (0.58 mL, 5.61 mmol)을 이용하여 크림 무색의 고형물로서 타이틀 화합물을 제공하였다 (0.54 g, 41%).

[0894] C.(1R, 2S)-2-(3-(4-디에틸아미노)메틸)-3,5-디플로로스티릴)-1H-인다졸-6-일)스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 2,2,2-트리플로로아세테이트

[0895] 타이틀 화합물은 예 A51B 방법에 따라서 (1R, 2S)-2-(3-아이오도-1H-인다졸-6-일)-스파이로[싸이클로프로페인-1,3'-인도린]-2'-원 (125 mg, 0.311 mmol) 그리고 (E)-N-(2,6-디플로로-4-(2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)비닐)벤질)-N-에틸에탄아미 (131.4 mg, 0.373 mmol)을 이용하여 합성되었다. ^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) δ7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=16.4Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 4H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.55 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.46 (s,2H), 3.35-3.28 (m, 5H), 2.24-2.21(m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.42 (t, J=6.8Hz, 6H);MS ESI 499.4 $[M+H]^{+,}$ calcd for $[C_{30}H_{28}F_2NO_4+H]^{+}$ 499.23.

[0896] 광학적 로테이션:$[\alpha]^{22}_{D}$=-126° (c 0.46, 메탄올)

[0897] **예B. PLK4 억제 에세이**

[0898] 활성있는 PLK4는 사람 PLK4의 1-391 잔기를 아미노산 말단 GST와 융합하여 *E.coli* 발현 시스템으로부터 정제되었다. 단백질은 15 ℃에서 종야동안 유도후에 얻어진 세포 추출물로부터 글루타치온 세파로즈, 겔 퍼미에이션 크로마토그레피 (gel permeation chromatography), 그리고 이온 교환 (Resource Q)를 이용하여 정제되었다. 생성되는 단백질은 람다 탈인산화 효소 (lambda phosphatase; NEB cat #P0753)으로 탈인산화되었고, 글루타치온 세파로즈를 이용하여 탈인산화 효소로부터 분리되었다. 탈인산화된 GST-PLK4는 사용전까지 -80 ℃에서 분주되어 보관되었다.

[0899] PLK4 활성은 간접 ELISA 검출 시스템을 이용하여 측정되었다. 탈인산화된 GST-PLK4 (4nM)은 15μM ATP (Sigma cat #A7699), 50 mM HEPES-Na^{+} pH7.4, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% Brij 35 (Sigma cat # 03-3170)의 존재하에 MBP (Millipore cat # 30-011)으로 미리 코팅된 96 well 마이크로플레이트에서 배양되었다. 반응은 30분동안 진행되었고, 이어서 세척 버퍼 (50 mM TRIS-Cl pH 7.4 그리고 0.2% Tween 20)로 5 차례 세척되었고 1:3000 희석으로 1차 항체 (Cell Signaling cat #9381)를 30분간 배양되었다. 플레이트는 세척 버퍼로 5 차례 세척되고, horse peroxidase (BioRad cat # 1721019, 1:3000 농도)가 부착된 2차 항체 존재하에 30분간 배양되었고, 세척 용액으로 추가로 5차례 세척되고, TMB 기질 (Sigma cat #T0440) 존재하에서 배양되었다. 발색 반응은 5분간 계속되었고 이어서 반응 정지 용액 (0.5N 황산)이 첨가되었고, 모르크로마틱 또는 필터 기반 플레이트 리더 (각각, Molecular Device M5 또는 Beckman DTX880)를 이용하여 검출후 정량되었다.

[0900] 화합물에 의한 억제는 고정된 (10 μM) 또는 다양한 억제제 농도 (전형적으로 10 포인트 도즈 반응 타이트레이션으로 50 μM 부터 0.1 μM)에서 결정되었다. 화합물은 ATP 첨가전 효소 존재하에 15분간 전 배양되었고 잔류 활성은 상기 기술된 활성 측정법에 의해 정량화되었다. 화합물의 % 억제 하기 식에 의해서 결정되었다; % 억제= 100 x (1-(실험값-백그라운드 값)/(고활성 대조군-백그라운드 값). IC_{50}는 하기 식으로 비-선형 4 포인트 로지스틱 커브 핏 (XLfit4, IDBS)을 이용하여 결정되었다; (A+(B/(1+((x/C)^D)))), 여기서 A는 백그라운드 값, B= 범위, C=감염 포인트, D=커브 핏 파라미타.

[0901] **예 C-E 삭제:**

[0902] **예 F: Aurora A 억제 에세이**

[0903] Aurora A 억제 에세이는 Invitrogen으로 확보된 Z-Lyte 에세이 키트를 이용하여 결정되었다. 상기 에세이는 20 μM ATP 그리고 12 nM Aurora A (Invitrogen cat #PV3612)로 제조자의 추천을 이용하여 수행되었다. % 억제 값은 제조자의 지시에 따라 결정되었고 IC_{50} 값은 비-선형 4 포인트 로지스틱 커브 핏 (XLfit4, IDBS)을 이용하여 얻어졌다.

[0904] **예 G: Aurora B 억제 에세이**

[0905] Aurora B 억제 에세이는 Invitrogen으로 확보된 Z-Lyte 에세이 키트를 이용하여 결정되었다. 상기 에세이는 128 μM ATP 그리고 28 nM Aurora B (Invitrogen cat #PV3970)로 제조자의 추천을 이용하여 수행되었다. % 억제 값은 제조자의 지시에 따라 결정되었고 IC_{50} 값은 비-선형 4 포인트 로지스틱 커브 핏 (XLfit4, IDBS)을 이용하여 얻어졌다.

[0906] 표 1에서, PLK4, Aurora A 그리고 Auroa B 인산화 효소에 대한 IC_{50} 값은 이들에 대한 "A", "B" 그리고 "C"는 각각, 0.1μM보다 적거나 동일; 0.1μM 보다 크고 1μM보다 적거나 동일; 그리고 1μM보다 높은 것이다. 1μM의 도즈에서 상대적인 억제 퍼센티지는 50% 억제와 동일하거나 큰것과 50% 억제보다 낮은 것은 각각 "X" 그리고 "Y"로서 표시되었다. 표1에서 제시되듯이, 다양한 본 발명의 화합물들는 효과적인 PLK4 억제제이다. PLK1, PLK2, 그리고 PLK3와 비교해서, 예 A22와 A23은 10μM에서 50% 억제보다 높은 양상을 보여주지 않았다. 추가로, 본 발명의 다수의 화합물들은 또한 Aurora kinase, 구체적으로 Aurora B kinase를 억제하였다.

[0907] 표 1.PLK4, Aurora A 그리고 Aurora B kinases 억제능 데이타

[0908] **화합물 # IC50 범위**

[0909] **PLK4 Aurora A Aurora B**

[0910] 예 A1

[0911] C -- --

[0912] 예 A2 C Y C

[0913] 예 A3 C -- --

[0914] 예 A4 B -- --

[0915] 예 A5 C -- --

[0916] 예 A6 A Y B

[0917] 예 A7 A Y B

[0918] 예 A8 C -- --

[0919] 예 A9 B Y B

[0920] 예 A10 B Y B

[0921] 예 A11 C Y C

[0922] 예 A23 A A A

[0923] 예 A24 A X A

[0924] 예 A25 B X B

[0925] 예 A26 A X A

[0926] 예 A34 A X A

[0927] 예 A35 A B A

[0928] **화합물 #** **IC50 범위**

[0929] **PLK4** **Aurora A** **Aurora B**

[0930] 예 A36 A X A

[0931] 예 A40 B Y B

[0932] 예 A41 A X A

[0933] 예 A42 A X A

[0934] 예 A51 A A A

[0935] 예 A54 A X B

[0936] 예 A51 A A A

[0937] 예 A55 A X A

[0938] 예 A56 A A A

[0939] 예 A57 A X B

[0940] 예 A58 A X A

[0941] 예 A59 A X A

[0942] 예 A60 A X B

[0943] 예 A61 A X A

[0944] 예 A64 A X A

[0945] 예 A65 A X A

[0946] 예 A66 A X A

[0947] 예 A70 A Y A

[0948] **화합물 #** **IC50 범위**

[0949] **PLK4** **Aurora A** **Aurora B**

[0950] 예 A71 A Y A

[0951] 예 A72 A X A

[0952] 예 A73 A X A

[0953] 예 A74 A X A

[0954] 예 A75 A X A

[0955] 예 A76 A Y A

[0956] 예 A78 A X A

[0957] 예 A79 A X A

[0958] 예 A80 A X B

[0959] 예 A81 A X A

[0960] 예 A82 A X A

[0961] 예 A83 A X A

[0962] 예 A84 A X B

[0963] 예 A87 A X A

[0964] 예 A89 A X A

[0965] 예 A90 A X A

[0966] 예 A91 A X A

[0967] 예 A92 A X A

[0968] **화합물 # IC50 범위**

[0969] **PLK4 Aurora A Aurora B**

[0970] 예 A94 A X A

[0971] 예 A95 A X A

[0972] 예 A102 A X A

[0973] 예 A106 A X A

[0974] 예 A109 A X A

[0975] 예 A112 A X A

[0976] 예 A91 A X A

[0977] 예 A113 A X --

[0978] 예 A115 A Y --

[0979] 예 A116 A X A

[0980] 예 A131 A X A

[0981] 예 A132 A B A

[0982] 예 A133 A X A

[0983] 예 A134 A B A

[0984] 예 A135 A X A

[0985] 예 A146 A Y A

[0986] 예 A147 A X B

[0987] 예 A151 A A A

[0988] **화합물 # IC50 범위**

[0989] **PLK4 Aurora A Aurora B**

[0990] 예 A152 A X B

[0991] 예 A160 A X A

[0992] 예 A162 A X A

[0993] 예 A164 A X A

[0994] 예 A165 A X A

[0995] 예 A167 A X A

[0996] 예 A169 A X A

[0997] 예 A174 A X A

[0998]	예 A175	A	Y	A
[0999]	예 A177	A	X	A
[1000]	예 A178	A	A	A
[1001]	예 A179	A	A	A
[1002]	예 A180	A	A	A
[1003]	예 A182	A	X	A
[1004]	예 A185	A	X	A
[1005]	예 A186	A	X	A
[1006]	예 A187	A	X	A
[1007]	예 A188	A	X	A
[1008]	**화합물 #**	IC50 범위		
[1009]		**PLK4**	**Aurora A**	**Aurora B**
[1010]	예 A189	A	X	A
[1011]	예 A190	A	X	A
[1012]	예 A194	A	X	A
[1013]	예 A195	A	X	--
[1014]	예 A196	A	X	A
[1015]	예 A198	A	X	A
[1016]	예 A199	A	X	A
[1017]	예 A196	A	X	A
[1018]	예 A200	A	X	A
[1019]	예 A201	A	X	A
[1020]	예 A203	A	X	A
[1021]	예 A204	A	X	A
[1022]	예 A205	A	X	A
[1023]	예 A206	A	X	A
[1024]	예 A208	A	X	A
[1025]	예 A211	A	X	A
[1026]	예 A212	A	X	A
[1027]	예 A215	A	A	A
[1028]	**화합물 #**	IC50 범위		
[1029]		**PLK4**	**Aurora A**	**Aurora B**
[1030]	예 A216	A	X	A
[1031]	예 A217	A	X	A
[1032]	예 A218	A	X	A
[1033]	예 A219	A	X	A

[1034] 예 A220 A X A

[1035] 예 A221 A X A

[1036] **예 H: FLT3 억제 에세이**

[1037] FLT3의 효소 활성은 Invitrogen (Invitrogen cat #PV3191)으로 확보된 Z-lyte 에세이 키트를 이용하여 결정되었다. 상기 에세이는 117.5μM ATP와 1 nM FLT3 (Invitrogen ca #PV3182)로 제조사의 추천 지침에 따라서 수행되었다. % 억제 값은 제조자의 지시에 따라 결정되었고 IC_{50} 값은 비-선형 4 포인트 로지스틱 커브 핏 (XLfit4, IDBS)을 이용하여 얻어졌다. 표 2에서, FLT3에 대한 IC_{50} 값은 이들에 대한 "A", "B" 그리고 "C"는 각각, 0.1μM보다 적거나 동일; 0.1μM 보다 크고 1μM보다 적거나 동일; 그리고 각각 선택된 본 발명의 화합물들에 대하여 1μM보다 높은 것이다.

표 2

[1038] Flt3의 억제 데이타

화합물 #	IC50 범위	화합물 #	IC50 범위
예 A24	A	예 A131	C
예 A42	A	예 A132	A
예 A56	A	예 A134	A
예 A58	A	예 A175	A
예 A71	B	예 A185	B
예 A112	B	예 A217	A

[1039] **예 I: 인산화효소 선택성 에세이**

[1040] 본 발명의 선택된 화합물들의 억제 활성은 CREB (프랑스)에 의해 45개의 서로 다른 인산화 효소 패널에 대하여 평가되었다. 에세이는 Abl kinase, Akt1/PKBa, AMPKa, BMX kinase (Etk), BrK, CaMK2a, CaMK4, CDC2/CDK1 (cycB),CHK1, CHK2, c-Met kinase, CSK, EphB4 kinase, ERK1, ERK2 (p42 mapk), FGFR2 kinase, FGFR4 kinase, FLT-1 kinase (VEGFR1), FLT-3 kinase, Fyn kinase, IGF1R kinase, IRK (InsR), JNK2, KDR kinase (VEGFR2), Lck kinase, Lyn kinase, MAPKAAPK2, MEK1/MAP2K1, p38a kinase, p38d kinase, p38g kinase, PDGFRb kinase, PDK1, PKA, PKCa, PKCb1, PKCb2, PKCg, Ret kinase, ROCK2, RSK2, Src kinase, Syk kinase 그리고 TRKA (표 3)의 사람 오르토로스에 대하여 CREB에 의해서 문헌화된 HTRF 에세이 방법을 이용하여 수행되었다; % 억제= 100 x (1-(실험값-백그라운드 값)/(고활성 대조군-백그라운드 값)).

[1041] 표 3. 10 μM 농도에서 예 A2와 A26에 대한 퍼센트 억제 값

[1042]	예A2	예A26
[1043] 인산화	% 억제 @ 10 μM	% 억제 @ 10 μM
[1044] 효소		
[1045] Abl	3	100
[1046] Akt1/PKBalpha	-2	-4
[1047] AMPKalpha	57	69
[1048] BMX (Etk)	-3	39
[1049] 인산	예A2	예A26
[1050] 효소	% 억제 @ 10 μM	% 억제 @ 10 μM
[1051] BrK	1	53
[1052] CaMK2alpha	41	9

[1053]	CaMK4	7	-4
[1054]	CDC2/CDK1	57	60
[1055]	CHK1	-4	43
[1056]	CHK2	-10	-3
[1057]	c-Met	15	61
[1058]	CSK	9	75
[1059]	EphB4	11	65
[1060]	ERK1	4	1
[1061]	ERK2 (p42 mapk)	9	2
[1062]	FGFR4	0	-12
[1063]	FLT-1(VEGFR1)	1	30
[1064]	FLT-3	62	102
[1065]	Fyn	7	55
[1066]	IGF1R	20	0
[1067]	IRK (InsR)	4	5
[1068]	JNK2	-2	5
[1069]	인산화	예A2	예A26
[1070]	효소	% 억제 @ 10 μM	% 억제 @ 10 μM
[1071]	KDR (VEGFR2)	14	58
[1072]	Lck	17	100
[1073]	Lyn	26	86
[1074]	MAPKAAPK2	-4	2
[1075]	MEK1/MAP2K1	4	-2
[1076]	p38alpha	6	-22
[1077]	p38delta	-10	5
[1078]	p38gamma	4	-5
[1079]	PDGFRbeta	4	-59
[1080]	PDK1	4	2
[1081]	PKA	0	-7
[1082]	PKCalpha	-2	6
[1083]	PKCbeta1	1	-2
[1084]	PKCbeta2	4	26
[1085]	PKCgamma	7	10
[1086]	Ret	14	86
[1087]	ROCK2	39	32
[1088]	RSK2	17	22

[1089] 인산화 예A2 예A26

[1090] 효소 % 억제 @ 10 μM % 억제 @ 10 μM

[1091] Src -10 51

[1092] Syk -- --

[1093] TRKA 54 101

[1094] 상기 표3은 10 μM에서 예 A2와 A24의 퍼센트 억제 값을 나타낸다. 이 억제 데이터로부터 어떤 인산화 효소들(예. Abl, CSK, FLT-3, Lck, Lyn, Ret 그리고TARA 인산화 효소)은 본 발명의 화합물에 의해서 억제됨이 분명하다. 이러한 활성들은 이들 화합물들에 의한 추가의 치료효과를 제공할 수 있다.

[1095] 본 발명의 선택된 화합물들의 억제 활성은 Millipore Corpoaration에 의해 제공되는 284개의 서로 다른 인산화 효소 패널에 대하여 평가되었다. % 억제= 100 x (1-(실험값-백그라운드 값)/(고활성 대조군-백그라운드 값)).

[1096] 표 4. 0.1μM 농도에서 예 A2와 A26에 대한 퍼센트 억제 값

[1097] 인산화 0.1μM 에서 % 억제

[1098] 효소

[1099] Abl 77

[1100] Abl (m) 92

[1101] Abl (H396P) 93

[1102] Abl (Q351T) 91

[1103] Abl (@252H) 83

[1104] 인산화 0.1μM 에서 % 억제

[1105] 효소

[1106] Abl (T315I) 98

[1107] Abl (Y253F) 75

[1108] ALK 64

[1109] Arg 89

[1110] Arg (m) 90

[1111] ARK5 86

[1112] Aurora-A 100

[1113] Aurora-B 101

[1114] Bmx 92

[1115] EphA1 61

[1116] EphB1 54

[1117] FGFR1 96

[1118] FGFR1 (V561M) 91

[1119] FGFR2 88

[1120] FGFR2(N549H) 87

[1121] FGFR3 90

[1122] Flt3 54

[1123] GCK 80

[1124] 인산화 0.1μM 에서 % 억제

[1125] 효소

[1126] IRAK1 52

[1127] Itk 82

[1128] Lck 77

[1129] Lck activated 90

[1130] MuSK 90

[1131] Ret (V804L) 60

[1132] Ron 62

[1133] Ros 93

[1134] Tie2 98

[1135] Tie2(R849W) 83

[1136] Tei2 (Y897S) 92

[1137] TrkA 100

[1138] TrkB 101

[1139] 표4는 0.1μM 농도에서 예 A42를 위하여 얻어진 퍼센트 억제 값을 보여준다. 284 인산화 효소 패널로부터, 0.1μM 농도에서 50%이상 억제를 보이는 예들이 표4에 보고되었다. 이 억제 데이터들로부터 어떤 인산화 효소들(예, Abl, Arg, AurA, AurB, FGFR3, TrkA 그리고 TRKB 인산화 효소)이 본 발명의 화합물에 의해 억제되는 것은 분명하다. 이들 활성들은 이들 화합물에 대한 추가의 치료적 베네핏을 제공할 것이다.

[1140] 예 J: 본 발명 화합물들의 종양 세포주 데이터

[1141] 유방암 세포주 (MCF-7, MDA-MB-468, HCC1954), 대장암 세포주 (SW620) 그리고 폐 종양 세포 (A549), 사람 유방 상피 일차 세포 (HMEC)들은 화합물이 첨가되기 24 시간 전에 96 well 플레이트에 씨딩되었다 (세포성장 속도에 따라 80㎕에 1000 부터 4000). 화합물들은 100% DMSO에 10mM 스톡 용액으로 준비되었고 10% FBS를 포함하는 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 세포 배양 미디멈 (Invitrogen, Burlington, ON, Canada)에 50 nM부터 250μM 범위의 농도로 희석되었다. 96 웰 플레이트에 각 농도로부터 분주 (20 ㎕)는 미리 씨딩된 80 ㎕ 세포에 올려져서 최종 10 nM 부터 50μM 농도로 만들어졌다. 세포들은 5일 동안 배양되었고 이어서 썰포로다민 B 에세이 (Sulforhodamine B assay (SRB))이 화합물의 억제활성을 결정하기 위해 수행되었다.

[1142] 썰포로다민 B (Sigma , Oakville, ON, Canada 구입됨)은 세포내 단백질의 염기성 아미노산에 결합하는 수용성 염색제이다. 따라서, 결합된 염색제의 컬러리메트릭 검출은 세포 숫자와 연관된 전체 단백질 질량의 추정치를 제공한다. 세포들은 인시튜로 배양액을 아스페레이션에 의해 제거한 다음 고정되고 각 well에 50 ㎕ 아이스 콜드 10% Trichloroacetic acid (TCA)이 첨가되고 4 ℃에서 30-60분에서 배양되었다. 플레이트는 물로 5차례 세척되고 5분간 공기 중에서 건조되었다. 1% (v/v) 아세틱 산에 녹은 50 ㎕ 0.4% SRB 용액이 각 웰에 첨가되고 상온에서 30분동안 배양되어 염색 반응이 종결되었다. 염색 후에 플레이트들은 1% 아세틱 산으로 4차례 세척되어 결합하지 않는 염색제를 제거하였고 이어서 5분간 공기 중에서 건조되었다. 염색은 100 ㎕의 10 mM Tris pH 10.5으로 녹여졌다. 흡광도는 570 nm에서 읽혀졌다.

[1143] 상대적인 성장 억제 퍼센트 (%)는 DMSO 처리된 세포 (100%)에 비교하여 계산되었다. GI_{50}은 화합물의 세포독성을 위하여 결정되었다. GraphPad PRISM 소프트웨어 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) (성장 저해)을 이용한 GI50는 50% 세포성장 억제를 일으키는 화합물 농도이다.

[1144] 하기의 표 5에서, GI50 값의 범위는 루미널 유방암 세포주 (MCF-7), 두개의 베이절 유방암 세포주 (MDA-MB-

468, HCC1954), 폐 종양 세포주 (A549), 대장암 세포주 (SW-620) 그리고 프라이머리 유방 세포 (HMEC)에 대하여 결정되었다. 예시 화합물들는 루미널 유방암 세포주와 베이절 유방암 세포, 폐종양 세포 그리고 대장암 세포주에 대하여 다양한 성장억제/세포 사멸 활성을 보여준다. 일반적으로, 이들 화합물들은 HMEC에 의해 예시되었듯이 정상 세포에 대하여 활성을 거의 보여주지 않았다. GI_{50} 범위는 "A", "B", "C"와 "D"로 각각, 0.1μM보다 적거나 대등; 0.1μM 보다 크고 1μM보다 적거나 대등; 1μM보다 높거나 10 μM와 대등;10 μM보다 높음을 지시한다.

표 5

[1145]

예 #	세포주 GI_{50} 범위					
	MCF-7	MDA-MB-468	A-549	SW-620	HCC-1954	HMEC
A2	D	D	D	D	D	--
A4	C	C	D	C	C	--
A6	B	B	B	B	B	--
A7	B	B	B	B	B	--
A23	A	A	A	A	C	--
A24	B	A	A	A		D
A25	C	B	B	C	D	--
A26	B	B	B	B	C	--
A34	--	--	--	B	C	--
A35	A	A	A	A	C	D
A41	A	A	A	C	C	--
A42	A	A	A	A	B	D
A51	A	A	A	A	A	--
A55	B	A	A	B	C	--
A56	B	A	A	A	B	D
A57	B	B	B	B	C	--
A58	D	A	A	A	C	D
A59	--	A	A	A	C	D
A60	A	A	A	B		--
A60	B	A	A	A	A	C
A61	C	A	A	A	C	--
A64	A	A	A	A	B	-
A65	B	A	A	A	A	D
A65	A	A	A	A	B	
A70	C	B	B	C	C	-
A71	B	B	B	B	B	-
A72	B	A	A	A	C	--
A73	C	A	A	A	C	--
A74	C	A	A	A	C	-
A75	B	A	A	A	D	-
A76	B	B	B	C	C	-
A78	C	A	A	A	B	--
A79	B	A	A	A	C	--
A83	C	A	A	A	C	--
A87	A	A	A	B	C	--
A89	C	A	A	B	C	--
A90	A	A	A	A	B	--
A91	A	A	A	A	C	--
A92	A	A	A	A	B	D
A94	A	A	A	A	B	--

A95	C	A	A	A	C	--
A102	C	A	A	B	D	--
A106	D	A	A	A	A	C
A109	A	A	A	A	A	--
A112	A	A	A	A	C	--
A115	C	A	A	A	B	--
A116	A	A	A	B	B	--
A119	A	A	A	A	B	
A131	C	A	A	A	B	--
A132	B	A	A	A	C	D

표 51

[1146]

A133	A	A	A	B	D	--
A134	A	A	A	A	B	D
A135	A	A	A	B	D	--
A146	C	A	A	A	C	--
A147	A	A	A	B	C	--
A151	B	A	A	B	C	D
A152	B	A	A	B	C	--
A160	C	A	A	A	A	D
A162	B	A	A	B	C	--
A165	C	A	A	A	C	--
A167	B	A	A	A	C	--
A169	A	A	A		C	--
A174	A	A	A	A	B	--
A175	B	A	A	A	B	C
A177	A	A	A	A	A	--
A178	A	A	A	A	B	--
A179	A	A	A	A	C	
A180	B	A	A	A	B	--
A182	A	A	A	A	A	--
A185	A	A	A	B	A	--
A186	B	A	A	A	C	--
A187	A	A	A	A	B	--
A188	A	A	A	A	B	--
A189	A	A	A	A	A	C
A190	A	A	A	A	A	C
A194	A	A	A	B	D	D
A196	A	A	A	A	B	--
A198	A	A	A	B	A	--
A199	A	A	A	A	D	--
A200	D	A	A	A	C	--
A201	B	A	A	A	B	--
A203	A	A	A	A	C	--
A204	C	A	A	A	D	--
A205	B	A	A	A	B	--
A206	A	A	A	A	C	--
A208	B	A	A	A	B	--
A211	B	A	A	B	C	--

A212	A	A	A	A	C	--
A215	A	A	A	A	A	--
A216	B	A	A	A	C	--
A217	A	A	A	B	B	--
A218	A	A	A	B	A	--
A219	B	A	A	A	B	--
A220	B	A	A	A	D	--
A221	D	A	A	B	C	--

[1147] 상기 기술된 세포주에 추가해서 선택된 화합물들은 확장된 패널에 대하여 에세이되었다. 이 세포주들은 유방암 세포주 (T47D, MDA-MB-231, HS578T, BT474, SKBR3, HCC1954), 폐 종양 세포주 (H358), 뇌종양 세포주 (A172, Hs683, SK-N-SH), 대장종양 세포주 (Colo 205, CT-15, HCT116+/-, HCT 16+/+), 난소암 세포주 (OVCAR-3, SK-OV-3, SW626), 피부암 세포주 (518A2), 전립선 암세포주 (PC-3) 그리고 불멸화된 유방암 세포주 (184A1)을 포함한다. 상기 기술된 썰포로다민 B 에세이 (SRB)는 확장된 패널에 대해서 테스트 화합물을 에세이하기 위해 이용되었다 (표 6). GI_{50} 범위는 "A", "B", "C"와 "D"로 각각, 0.1μM보다 적거나 대등; 1μM 보다 크고 1μM보다 적거나 대등; 1μM보다 높거나 50 μM와 대등;50 μM보다 높음을 지시한다.

표 6

[1148] 세포성장억제 데이터

예 #	GI50 범위
세포주	**A23**
T47D	A
MDA-MD-231	A
HS78T	A
BT474	C
SKBR3	C
H358	A
A172	A
Hs683	A
SK-N-SH	A
Colo 205	A
HCT-15	C
HCT116+/-	C
HCT116+/+	C
OVCAR-3	A
SK-OV-3	C
SW626	C
518A2	A
PC-3	C
184A1	C

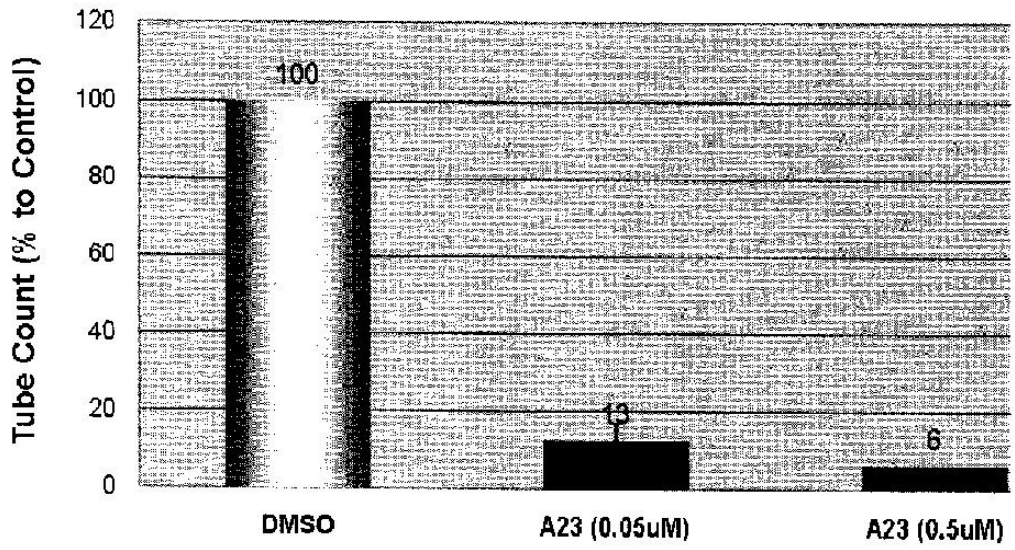
[1149] **예 K: 시험관내 혈관형성 에세이.**

[1150] 본 발명의 어떤 화합물들은 FGFR2, VEGFR1, VEGFR2 그리고 PDGFDbetad와 같은 수용체 타이로신 인산화 효소 (RTKs)에 대하여 마이크모몰라 그리고 서브마이크로몰라 활성을 보였다. 이러한 RTK들에 대한 활성은 종양 성장 그리고/또는 종양 퇴축에 연관된 항혈관형성 활성을 일으킬 수 있다. 본 발명 화합물의 항혈관형성 활성을 측정하기 위해서, 선택된 예들은 하기에 기술된 혈관형성 에세이에서 테스트되었다. 화합물 예 A23은 서브마이크로몰라 농도에서 항혈관형성 효과를 나타내었다.

[1151] HUV-EC-C 세포는 American Type Culture Collection (ATCC, CRL-1730)에서 얻어졌고, 상기 에세이를 위해 초기 패세지들에서 이용되었다. 시험관내 혈관형성 에세이 키트 (Chemicon)는 제조자의 추천에 따라서 이용되었다. ECMatrix의 아이스-콜드 혼합물은 미리 냉각된 96-well 플레이트로 옮겨졌다. 매트릭스 용액은 고

형화 (37 ℃ 1시간 이상 배양)후에, 8,000 세포들이 적정한 억제제 농도 (100 마이크로리터 EGM-2)와 혼합되고 각 well에 플레이트되었다. 임상 항 혈관형성 활성, Sutent는 본 발명 화합물 A13에 대한 비교에서 포지티브 대조군으로 이용되었다. 37℃에서 4시간 배양 후에, 튜브 형성은 조사되었다. 두방법들, 패턴 인식 그리고 브랜치 포인트 카운팅이 혈관 형성의 진행을 정량화화기 위해 이용되었고 대조군 튜브 카운트의 퍼센트로서 표현되었다.

[1152] 본 발명이 구체적으로 보여지고 그것의 예시 실시예에 대한 참고로서 기술될 때, 본 분야의 전문가에게는 형태나 디테일에 있어서 다양한 변화는 부속되는 본 발명의 청구항의 범위를 침해하지 않으면서 행해질 수 있다.

도면

도면1