

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0127371

(43) 공개일자 2023년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/55 (2017.01) A61P 25/28 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 31/422 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7028475(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년11월01일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2019-7015806

원출원일자(국제) 2017년11월01일

심사청구일자 2020년10월28일

(85) 번역문제출일자 2023년08월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/059604

(87) 국제공개번호 WO 2018/102067

국제공개일자 2018년06월07일

(30) 우선권주장

62/415,830 2016년11월01일 미국(US)

(71) 출원인

아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드

미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 원체스터 애비뉴
395 사이언스 파크 5

(72) 발명자

크루, 앤드류, 피.

미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 윈터베리 로드 2

벨린, 미카엘

미국, 뉴저지 08822, 플레밍턴, 헨드릭 로드 14

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

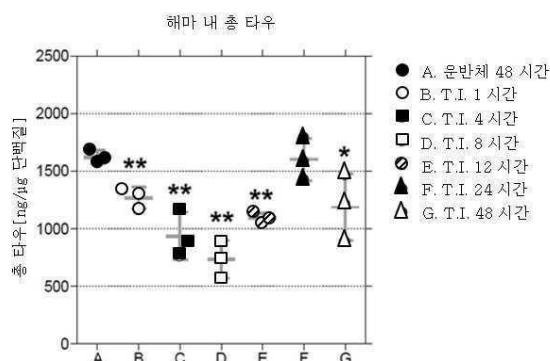
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 타우(Tau)-단백질 표적화 프로탁(PROTAC) 및 관련 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 타우 단백질의 조절제로서 유용성을 갖는 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 타우 단백질이 타우의 분해(및 억제)를 일으키도록 유비퀴틴 리가아제에 인접하여 위치하도록, 일 단부 상에 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 VHL 또는 셀레브론 리간드를 함유하고 다른 단부 상에 타우 단백질에 결합하는 잔기를 함유하는 이작용성 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 타우 단백질의 분해/억제와 관련된 광범위한 약리학적 활성을 나타낸다. 타우 단백질의 응집 또는 축적으로부터 기인하는 질환 또는 장애는 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

플래너건, 존, 제이.

미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 하이 메도우 로드
71

동, 한칭

미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 오프닝 힐 알디.,
248

이첸코, 알렉세이

미국, 메사추세츠 02081, 월폴, 센터 레인 303

명세서

청구범위

청구항 1

화학 구조식, ULM-L-PTM을 갖는 이작용성 화합물,

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체 또는 전구약물.

여기에서, 상기 ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고;

상기 PTM은 타우 단백질 표적화 잔기이고;

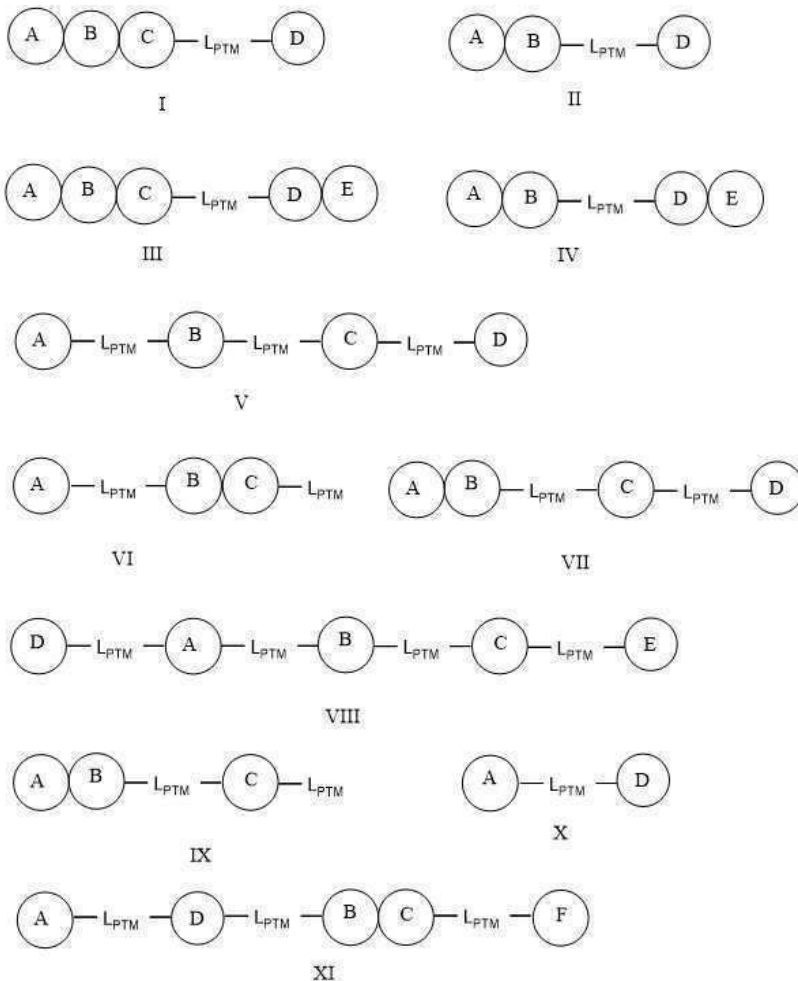
상기 L은 상기 ULM 및 상기 PTM을 연결하는 결합부 또는 화학적 연결 잔기임.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 폰 히펠 린도우(VLM) 및 세레블론(CLM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제를 표적화하는, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PTM은 하기 화학식 I 내지 화학식 XI 중 적어도 하나로 대표되며,



여기에서,

A, B, C, D, E, 및 F는, 고리 사이의 접촉이 고리 융합을 나타내는, 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는

헤테로아릴 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

L_{PTM} 은, 하나 이상의 고리(즉, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴) 또는 $-O-$, $-S-$, $-NR_{PTM}^1$, $-N=N-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHSO_2-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, 또는 $-OC(O)NH-$ 기로부터 선택되는 하나 이상의 작용기에 의해 선택적으로 차단된, 결합부, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택되며, 상기 작용기는 상기 연결기의 양 말단 중 하나에 선택적으로 위치될 수 있고;

R_{PTM}^1 는 H 또는 알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

A, B, C, F, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택되거나;

PTM의 A, B, C, D 및 E의 아릴 및 헤테로아릴 고리는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 플루오로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 내지 8개의 치환기로 선택적으로 치환되거나(상기 알킬 및 알케닐기는 추가적으로 선택적으로 치환됨);

이들의 조합인, 화합물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 PTM은 화학식 I이며,

A, B 및 C 고리는 독립적으로 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

L_{PTM} 은 결합부 또는 알킬로부터 선택되며;

D는 6-원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되며,

여기에서, A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로아미노 또는 시아노로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 PTM은 화학식 I이며,

A 및 C는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;

B는 5-원 헤테로아릴 고리이고;

L_{PTM} 은 결합부이고;

D는 6-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리이며,

여기에서, A, B, C 및 D는 선택적으로 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로 독립적으로 치환되고, A, B, C 및 D 고리 중 임의의 것 중의 하나의 질소 원자는 헤테로원자 또는 다른 헤테로원자가 직접적으로 부착되는 탄소 원자에 직접적으로 연결되지 않는, 화합물.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 PTM은 화학식 III 또는 화학식 IV이며,

A, B 및 C는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

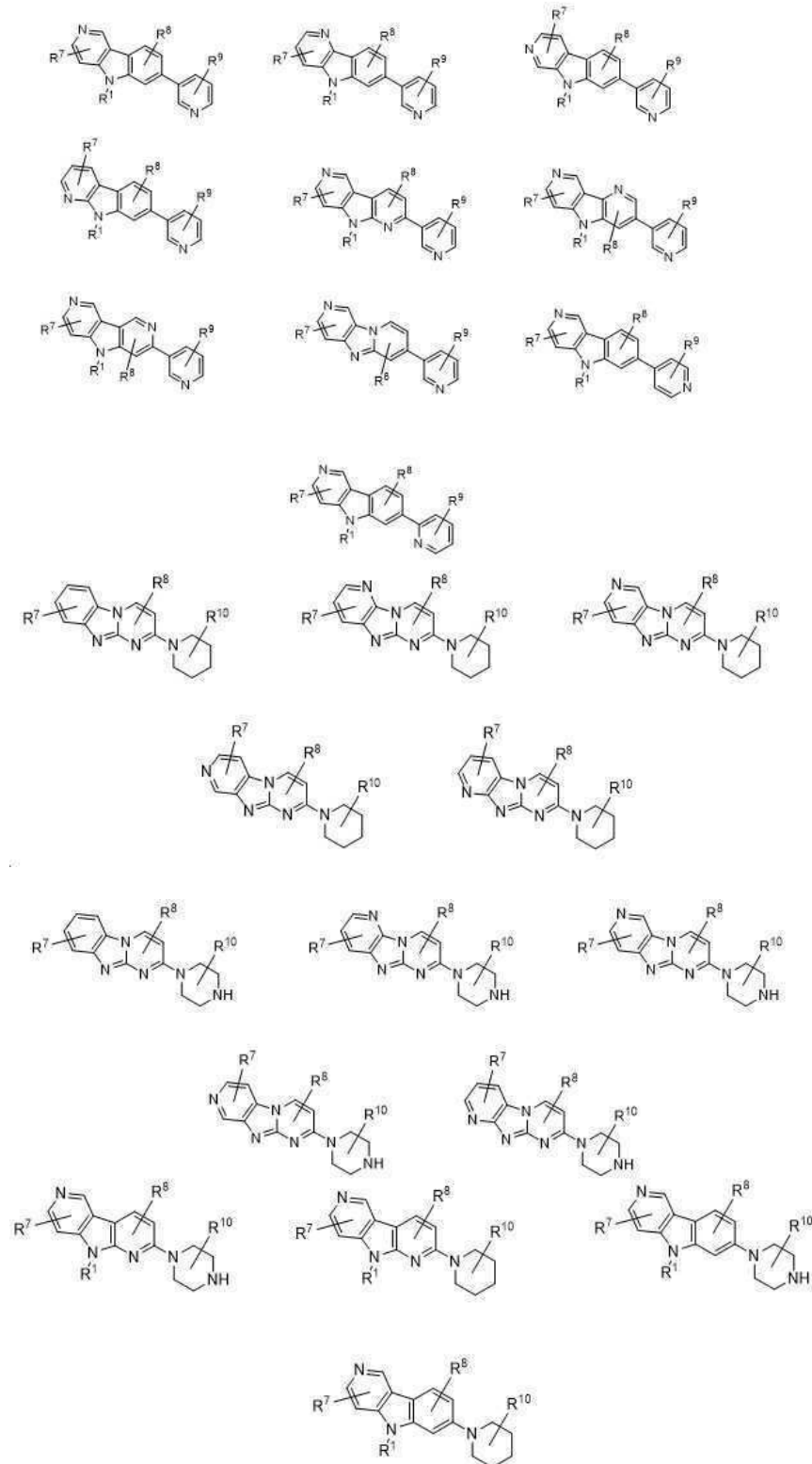
L_{PTM} 은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고;

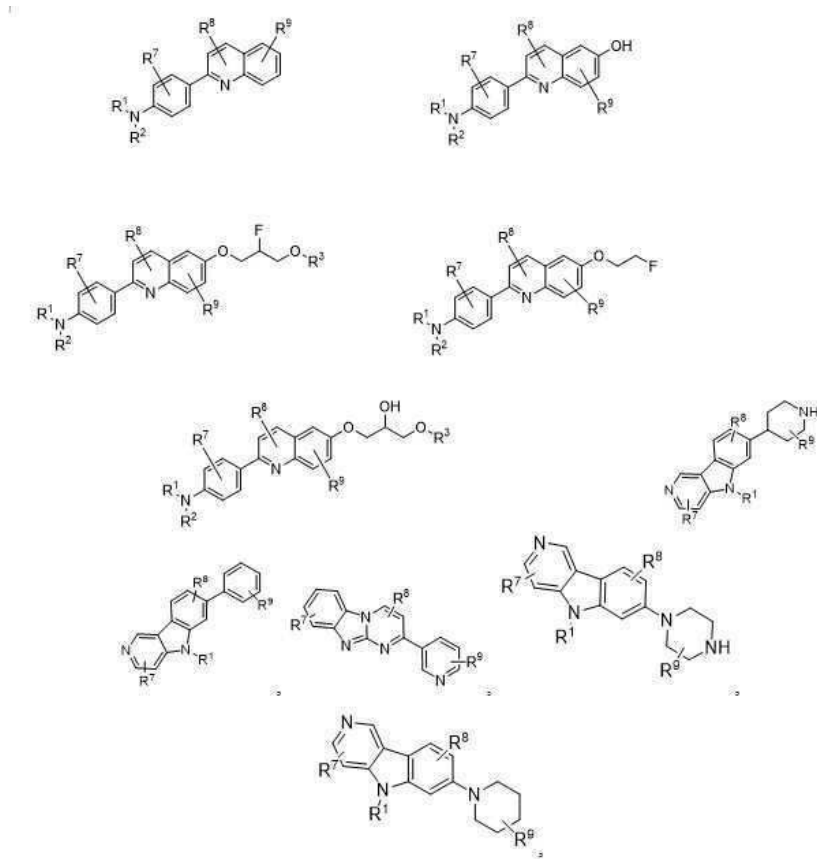
R^4 및 R^5 는 H, 메틸, 에틸 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6 은 H, 메틸, 에틸 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학적 구조로 대표되며,



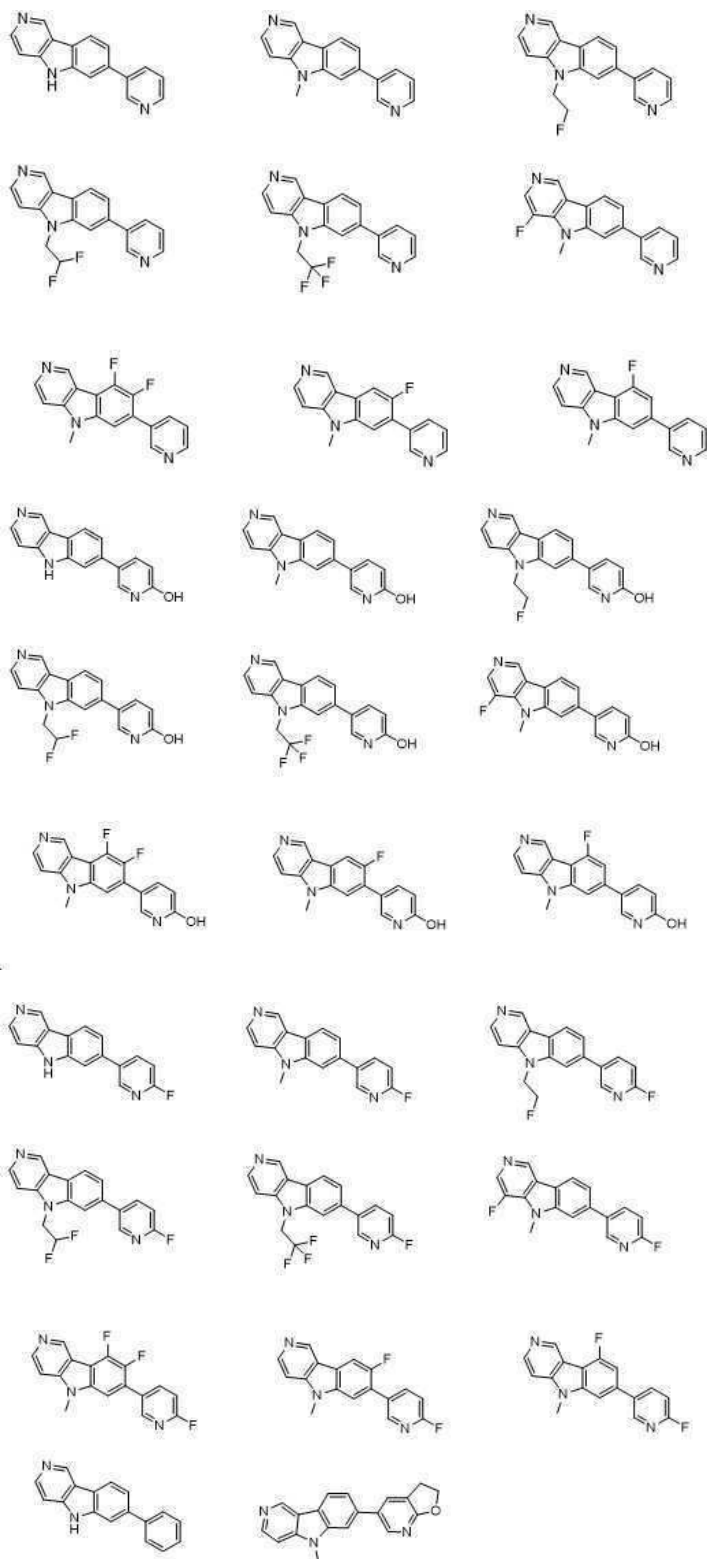


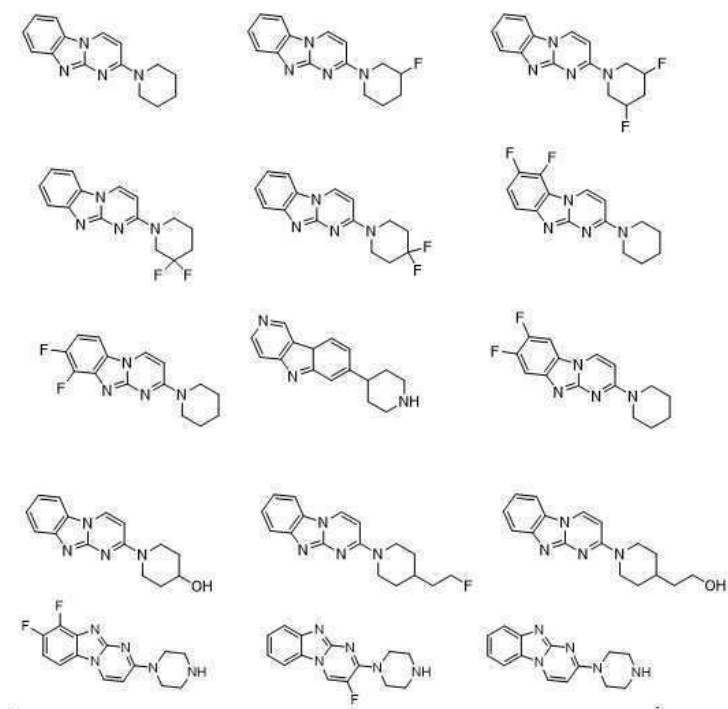
여기에서, R¹, R² 및 R³는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

R⁷, R⁸, R⁹ 및 R¹⁰은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 아세틸아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 8개의 치환기인, 화합물.

청구항 10

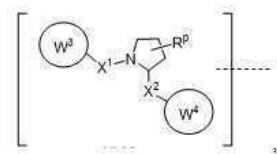
제1항 내지 제3항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학적 구조로 대표되는, 화합물.





청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 다음의 구조로 대표되는 폰 히펠-린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)인, 화합물:



여기에서,

X^1 , X^2 는, 결합부, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3, Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2 의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{Y3} , R^{Y4} 는 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실이고;

R^P 는 H, 할로, -OH, C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기이고;

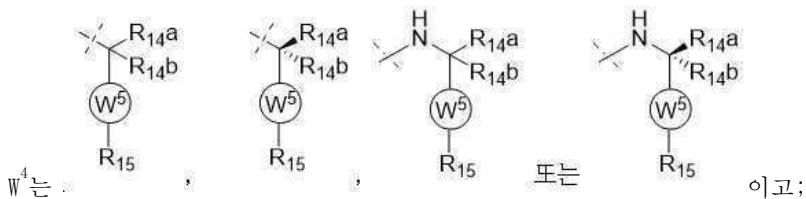
W^3 는, 선택적으로 치환된 -T- $N(R^{1a}R^{1b})$, 선택적으로 치환된 -T- $N(R^{1a}R^{1b})X^3$, -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 - NR^1 -T-아릴, 선택적으로 치환된 - NR^1 -T-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 - NR^1 -T-헤테로고리이고;

X^3 는 C=O, R^1 , R^{1a} , R^{1b} 이고;

R^1 , R^{1a} , R^{1b} 는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3, Y4})C=O$, $N(R^{Y3, Y4})C=S$, $N(R^{Y3, Y4})SO$, 및 $N(R^{Y3, Y4})SO_2$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

T는 선택적으로 치환된 알킬, $-(CH_2)_n-$ 기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 각각의 메틸렌기는 할로젠, 메틸, 1개 이상의 할로젠 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기 또는 선택적으로 치환된 아미노산 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

n은 0 내지 6이고;



R_{14a} , R_{14b} 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

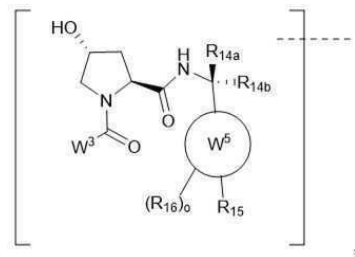
W^5 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , $N R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬의 군으로부터 선택되고,

여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 하기 구조식으로 대표되는 폰 히펠-린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)인, 화합물:

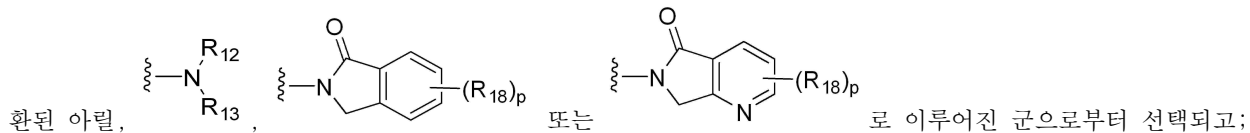


여기에서,

W^3 은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_9 및 R_{10} 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R_9 , R_{10} 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

R_{11} 은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치



R_{12} 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{13} 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{14a} , R_{14b} 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

W^5 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬(각각 독립적으로, 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_{16} 는 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

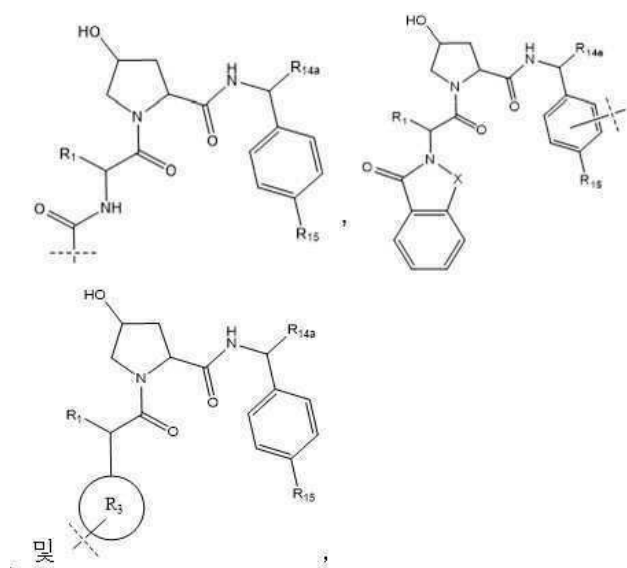
o 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

R_{18} 는 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는, 화합물:



여기에서,

R_1 는 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

R_{14a} 는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X 는 C, CH_2 , 또는 $C=O$ 이고;

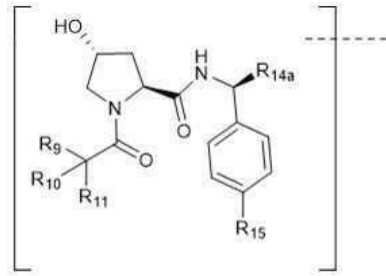
R_3 는 결합부 또는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이며;

여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를

ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식에 따른 군을 포함하는, 화합물:



여기에서,

R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

R₉는 H이고;

R₁₀은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

R₁₁은 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

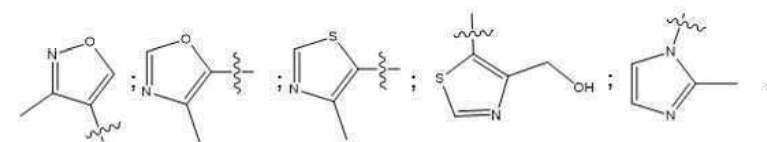
p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R₁₈은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

R₁₂는 H, C=O이고;

R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

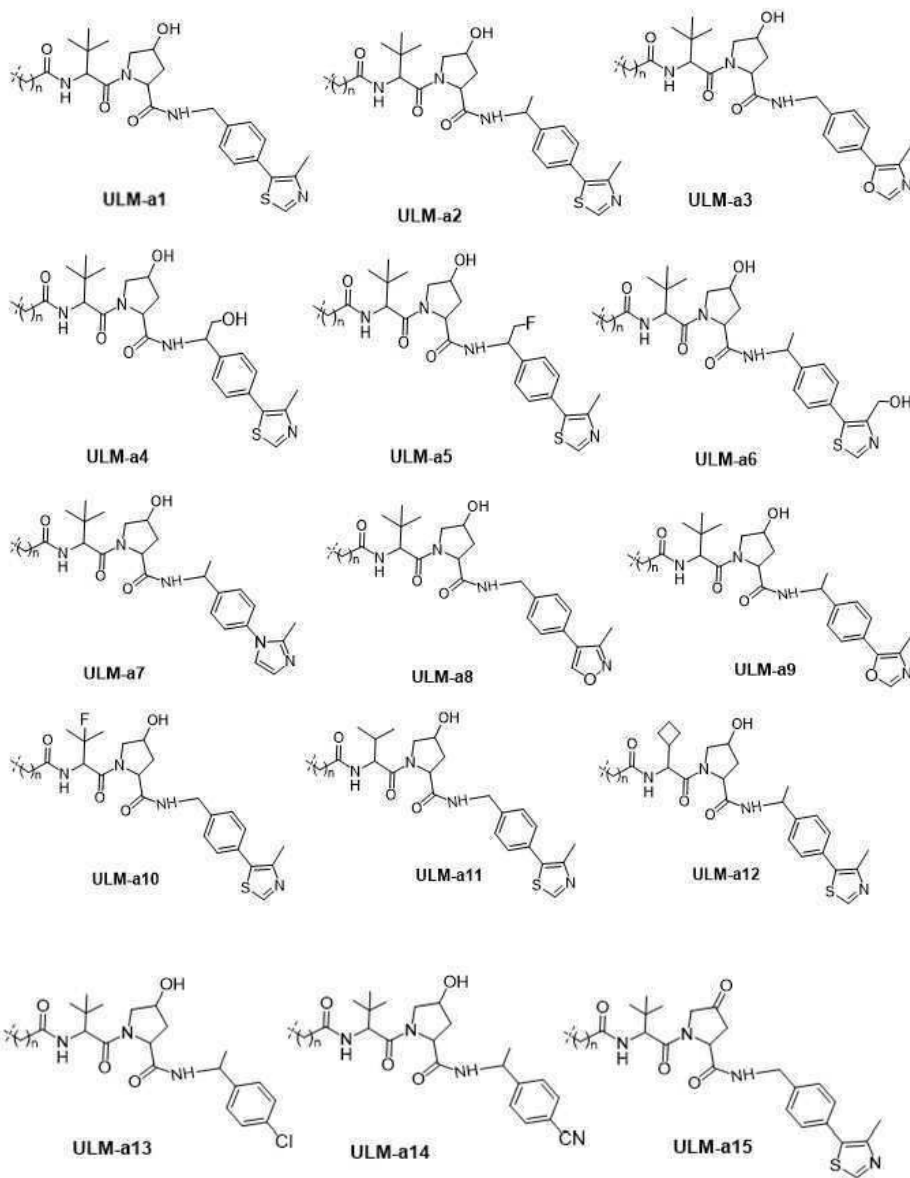
R₁₅는 H, 할로젠, Cl, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

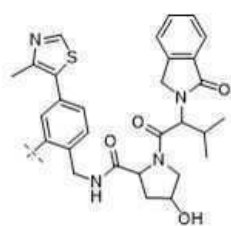


점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

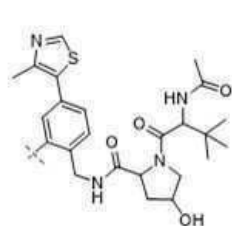
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식으로 이루어진 구조로부터 선택되는 기를 포함하는, 화합물:

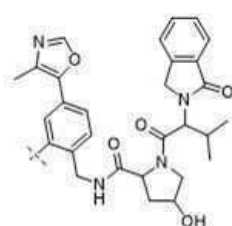




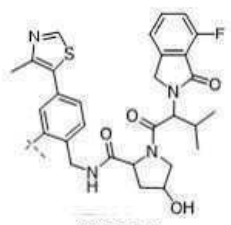
ULM-b1



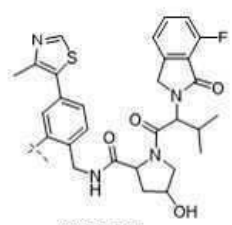
ULM-b2



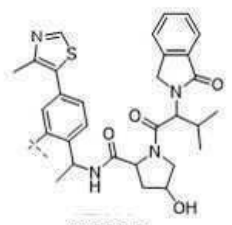
ULM-b3



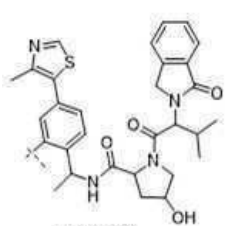
ULM-b4



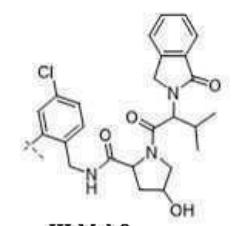
ULM-b5



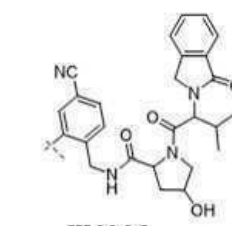
ULM-b6



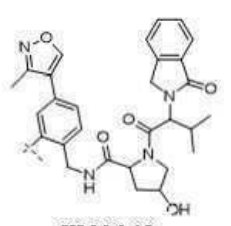
ULM-b7



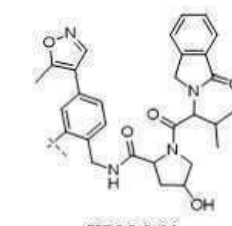
ULM-b8



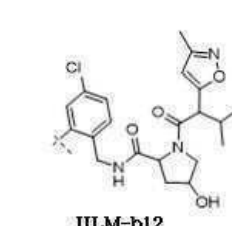
ULM-b9



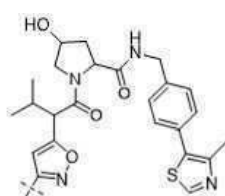
ULM-b10



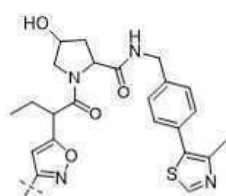
ULM-b11



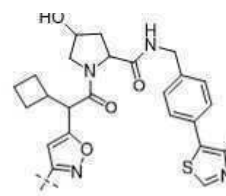
ULM-b12



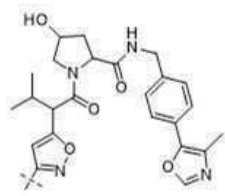
ULM-c1



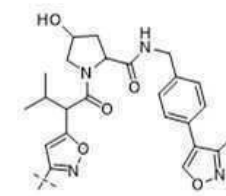
ULM-c2



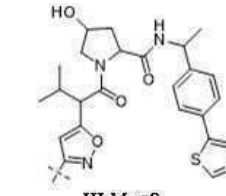
ULM-c3



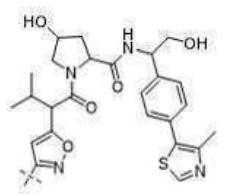
ULM-c4



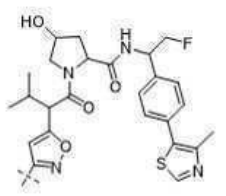
ULM-c5



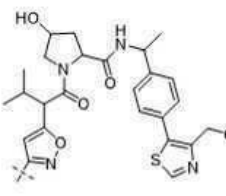
ULM-c6



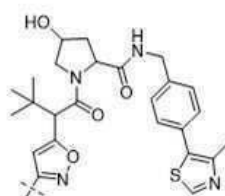
ULM-c7



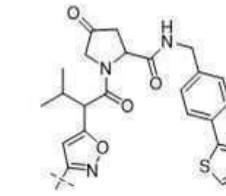
ULM-c8



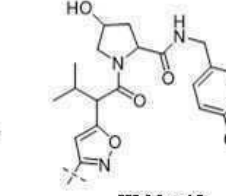
ULM-c9



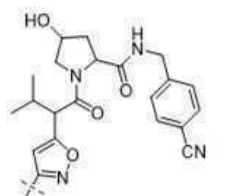
ULM-c10



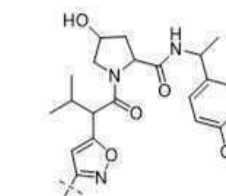
ULM-c11



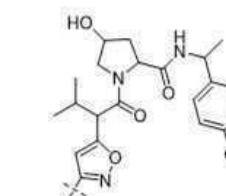
ULM-c12



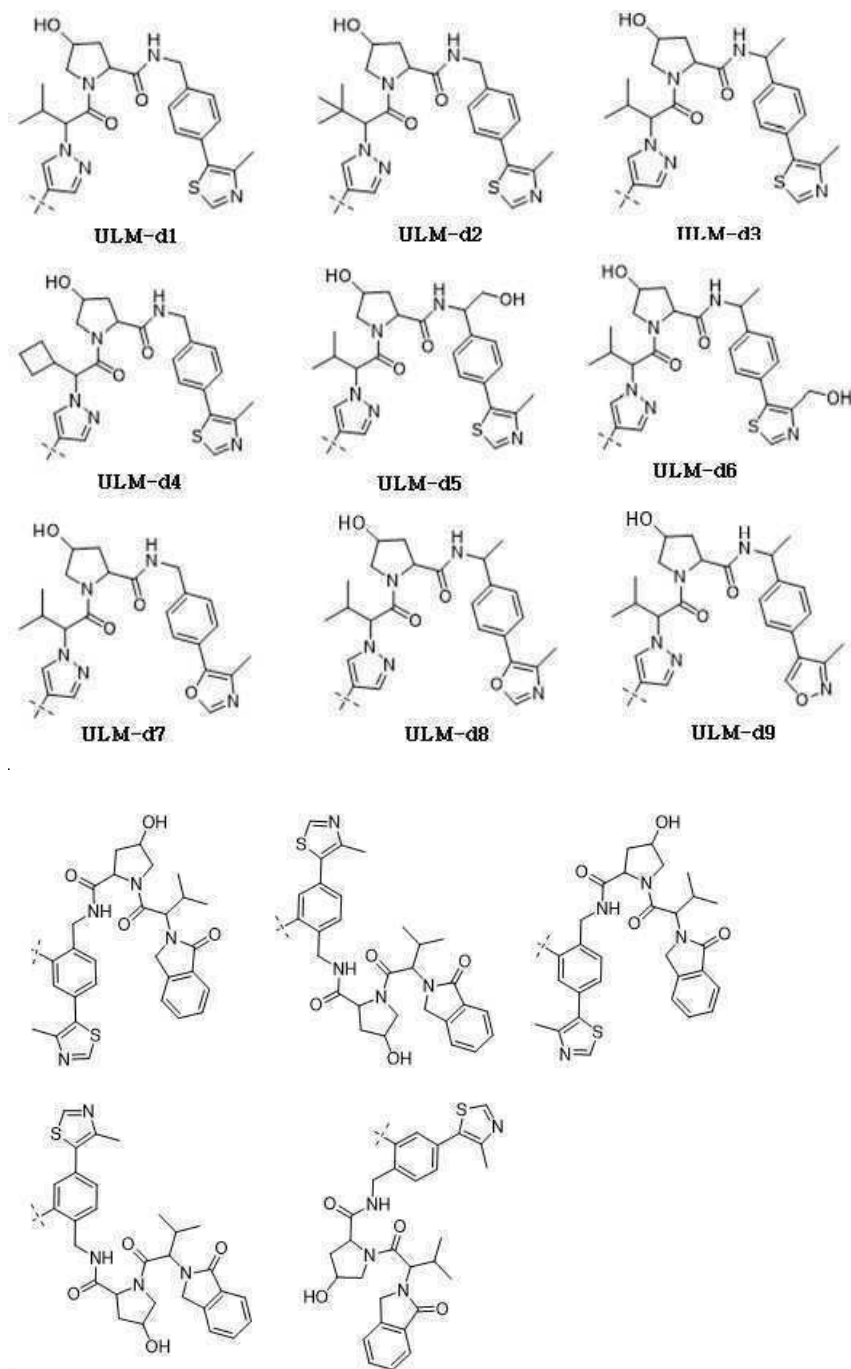
ULM-c13



ULM-c14



ULM-c15



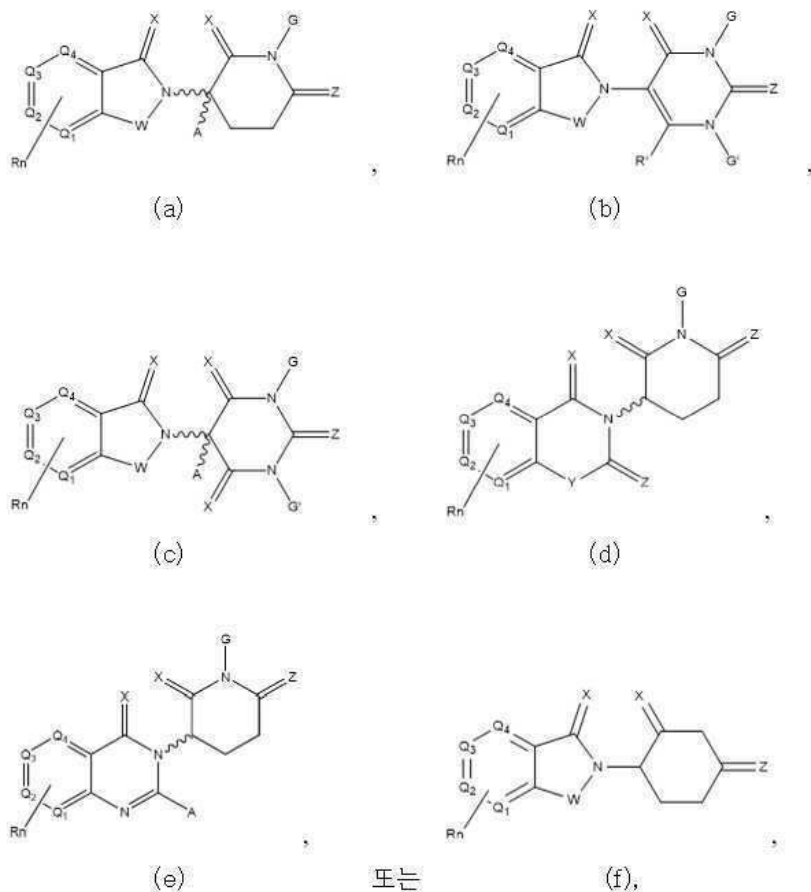
여기에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 불소, 저급 알킬 및 알콕시기로 선택적으로 치환되고, 여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM') 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM-a에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

청구항 16

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이들의 유사체, 이들의 이소체, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 세레블론 E3 리가아제-결합 잔기(CLM)인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항, 또는 제16항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는 화학적 구조를 갖는, 화합물:



여기에서,

W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X는 O, S, 및 H₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y는 CH₂, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 O, S, 및 H₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, R'로 선택적으로 치환된 형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', R'로 선택적으로 치환된 CH₂-헤테로시클릴, 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Q₁, Q₂, Q₃ 및 Q₄는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

A는 H, 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R은, -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R'', -CR'NR'R'', -아릴, -헤테릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형태), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'', -OP(O)R'R'', -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R'', -NR'CONR'R'', -CONR'COR'', -NR'C(=N-CN)NR'R'', -C(=N-CN)NR'R'', -NR'C(=N-CN)R'', -NR'C(=C-NO₂)NR'R'', -SO₂NR'COR'', -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R'', -CR'=CR'R'', -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R'', -SF₅ 또는 -OCF₃를 포함하고;

R' 및 R''은, 결합부, H, N, N-산화물, 알킬(선형, 분지형), 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 또는 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

~~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

$R_n$ 은 작용기 또는 원자를 포함하고,

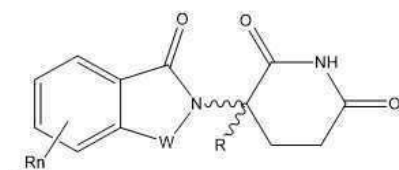
여기에서  $n$ 은 1 내지 4의 정수이고,

$n$ 이 1인 경우,  $R_n$ 은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고,

$n$ 이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의  $R_n$ 은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고, 임의의 다른  $R_n$ 은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 선택적으로 변형됨.

### 청구항 18

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항, 제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는, 화합물:



여기에서,

W는 CH<sub>2</sub>, C=O, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

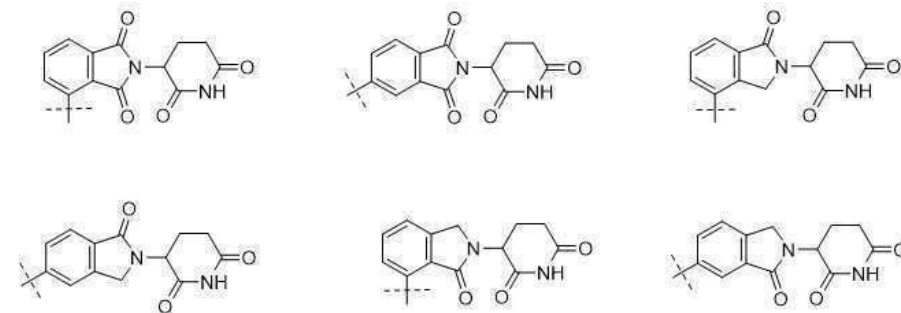
R은 H, 메틸, 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

~~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

R_n 은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, PTM, 화학적 연결기(L), CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형됨.

청구항 19

제1항 내지 제10항, 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는, 화합물:



여기에서, 점선은 연결기 부착 지점을 나타냄.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 대표되는 화학적 구조 유닛을 포함하는, 화합물:

$-(A)_q-$,

여기에서,

A는 ULM 또는 PTM 잔기에 연결된 기이고;

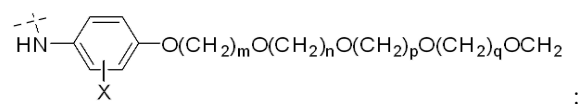
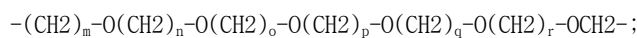
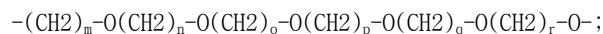
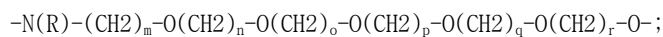
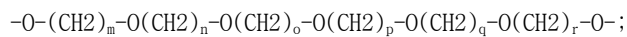
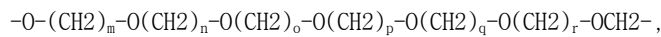
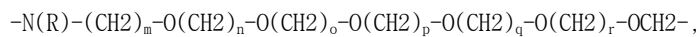
q는 1 이상의 정수이고,

여기에서 A는, 결합부, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2 , NR^{L3} , SO_2NR^{L3} , $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, $C\equiv C$, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, O 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 시클로알킬, O 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 헤테로시클릴, O 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 로 선택적으로 치환된 아릴, O 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2} 각각은 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, O 내지 4개의 R^{L5} 기로 선택적으로 치환됨);

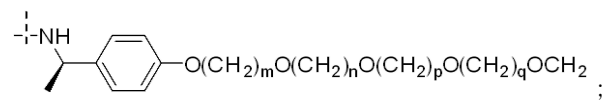
R^{L1} , R^{L2} , R^{L3} , R^{L4} 및 R^{L5} 은 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8} 알킬, OC_{1-8} 알킬, SC_{1-8} 알킬, NHC_{1-8} 알킬, $N(C_{1-8}$ 알킬)₂, C_{3-11} 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11} 헤테로시클릴, OC_{1-8} 시클로알킬, SC_{1-8} 시클로알킬, NHC_{1-8} 시클로알킬, $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)₂, $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)(C_{1-8} 알킬), OH, NH_2 , SH, SO_2C_{1-8} 알킬, $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)(C_{1-8} 알킬), $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)₂, $CC-C_{1-8}$ 알킬, CCH, $CH=CH(C_{1-8}$ 알킬), $C(C_{1-8}$ 알킬)= $CH(C_{1-8}$ 알킬), $C(C_{1-8}$ 알킬)= $C(C_{1-8}$ 알킬)₂, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$ 알킬)₃, $Si(OH)(C_{1-8}$ 알킬)₂, COC_{1-8} 알킬, CO_2H , 할로젠, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , NO_2 , SF_5 , SO_2NHC_{1-8} 알킬, $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)₂, $SONHC_{1-8}$ 알킬, $SON(C_{1-8}$ 알킬)₂, $CONHC_{1-8}$ 알킬, $CON(C_{1-8}$ 알킬)₂, $N(C_{1-8}$ 알킬)CONH(C_{1-8} 알킬), $N(C_{1-8}$ 알킬)CON(C_{1-8} 알킬)₂, $NHCONH(C_{1-8}$ 알킬), $NHCON(C_{1-8}$ 알킬)₂, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$ 알킬)SO₂NH(C_{1-8} 알킬), $N(C_{1-8}$ 알킬)SO₂N(C_{1-8} 알킬)₂, $NHSO_2NH(C_{1-8}$ 알킬), $NHSO_2N(C_{1-8}$ 알킬)₂, $NHSO_2NH_2$ 임.

청구항 21

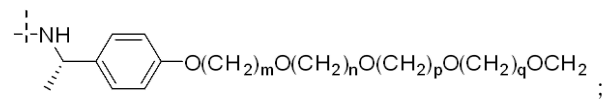
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함하는, 화합물.



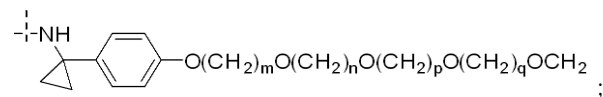
;



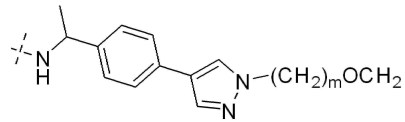
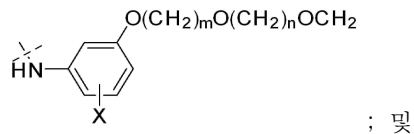
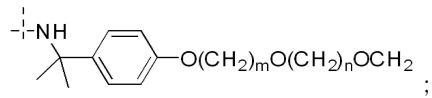
;



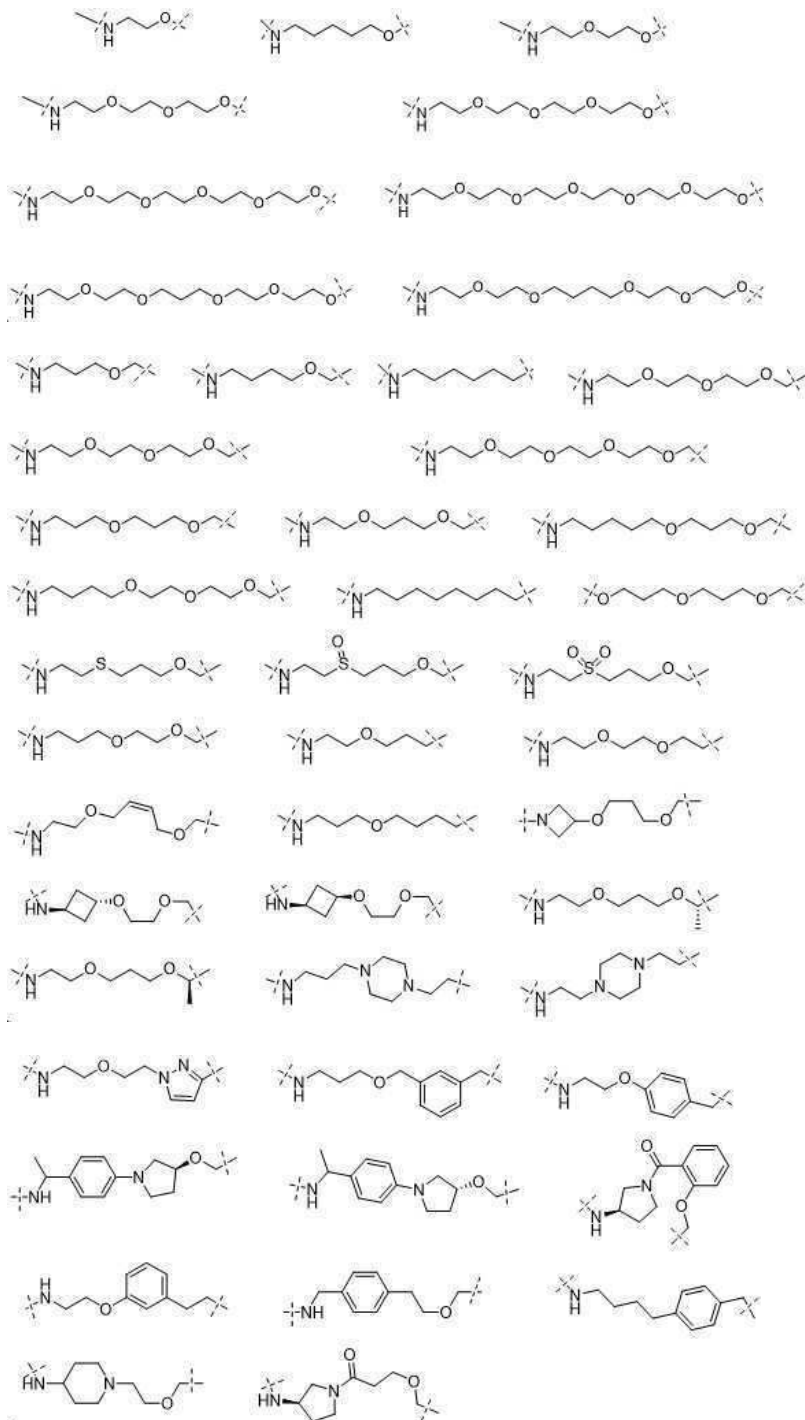
;

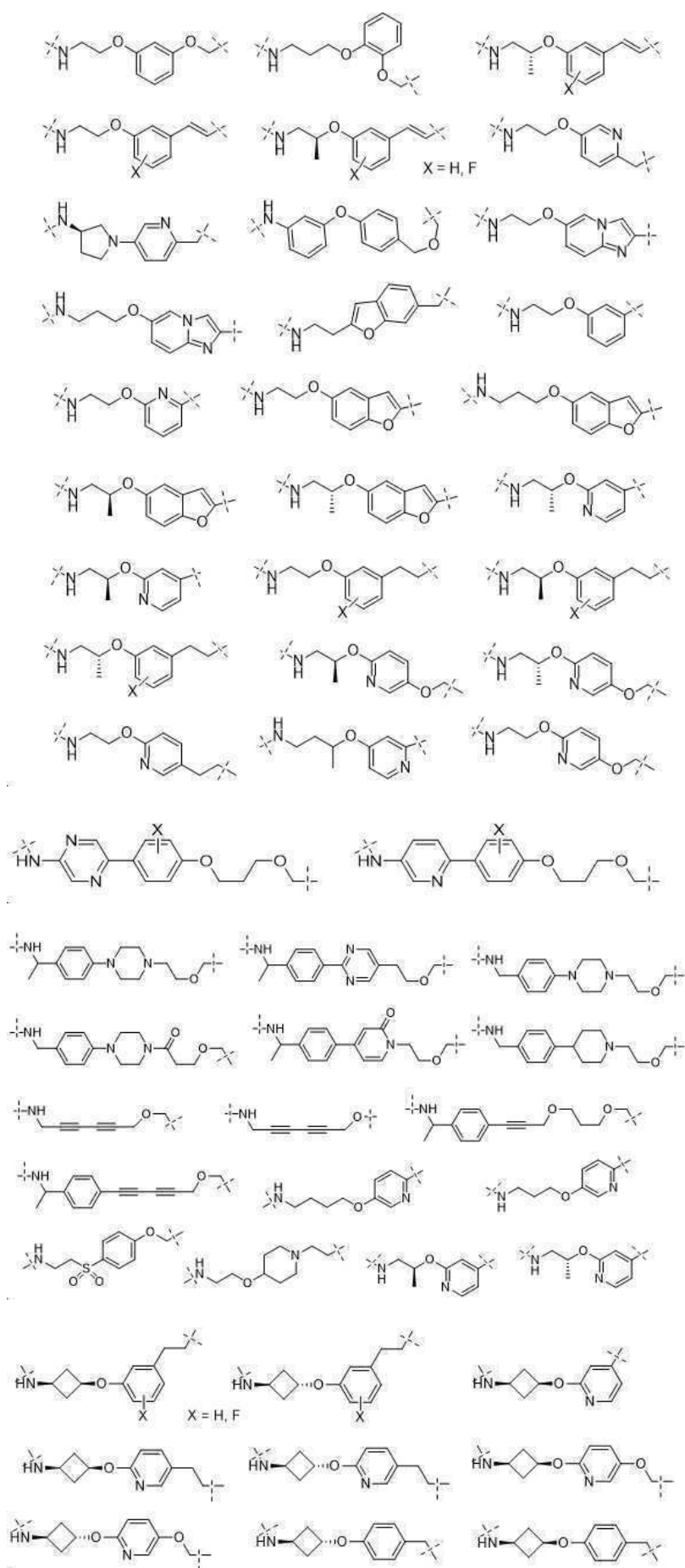


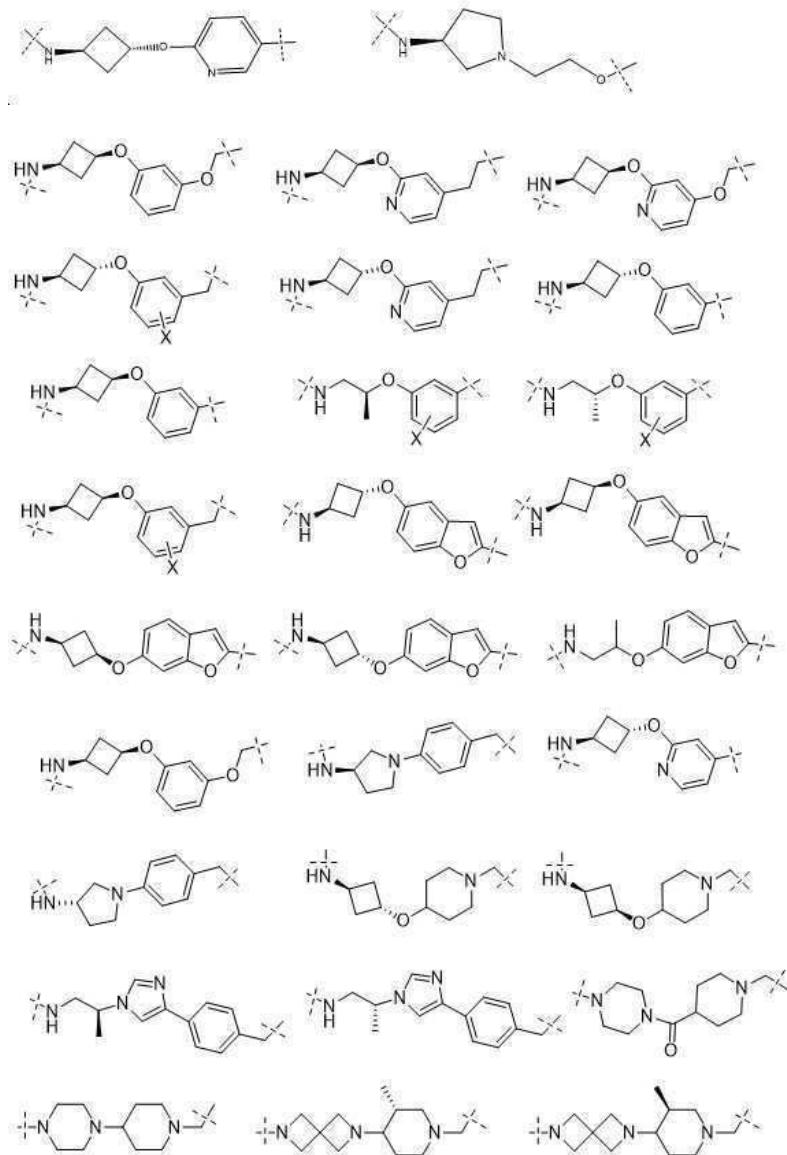
;

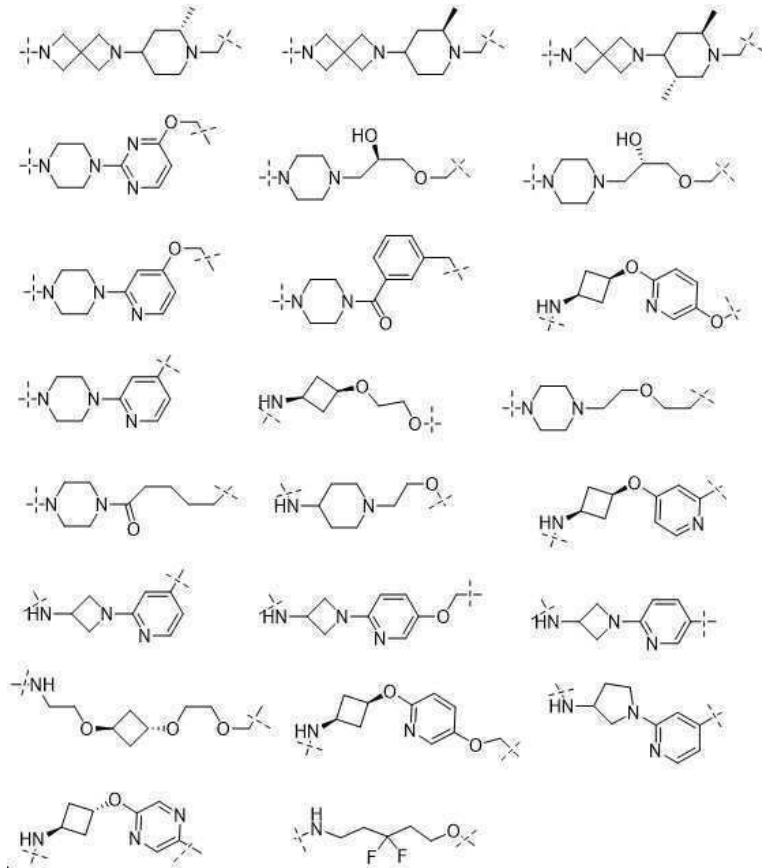


(각각의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고, 상기 숫자가 0일 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없고; R은 H, 메틸 또는 에틸로부터 선택되고, X는 H 또는 F의 군으로부터 선택됨)



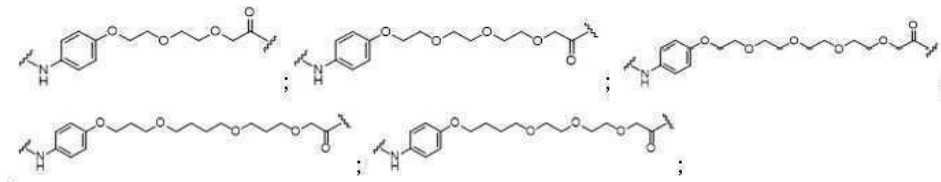


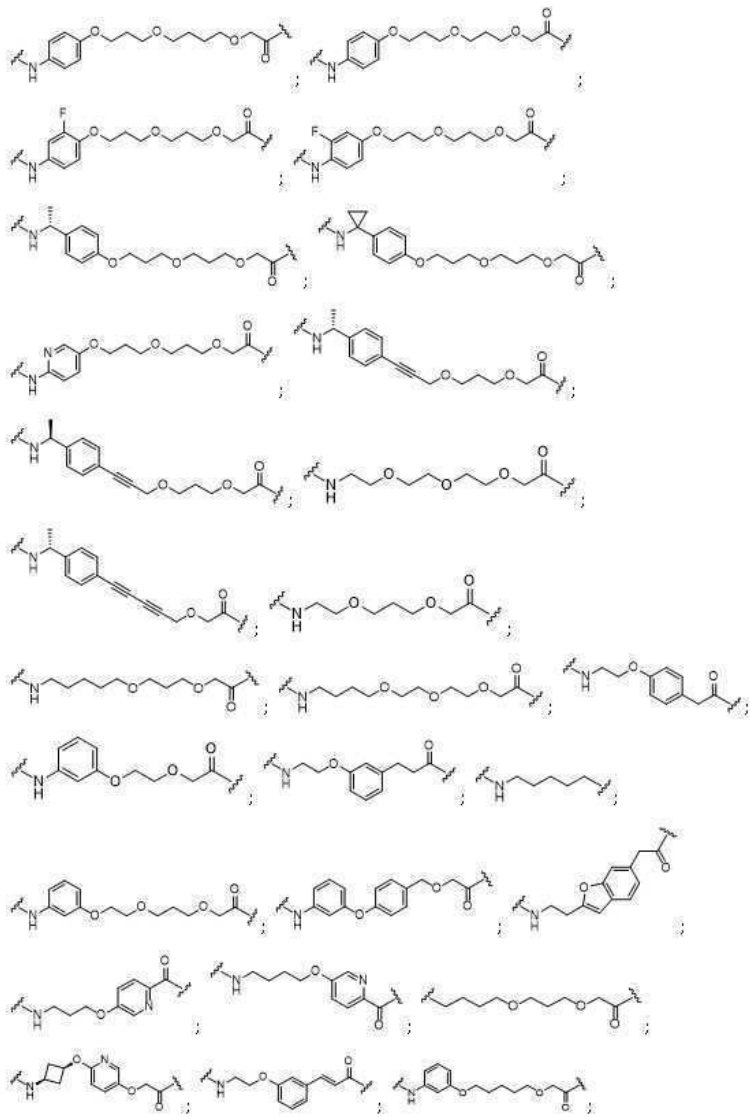


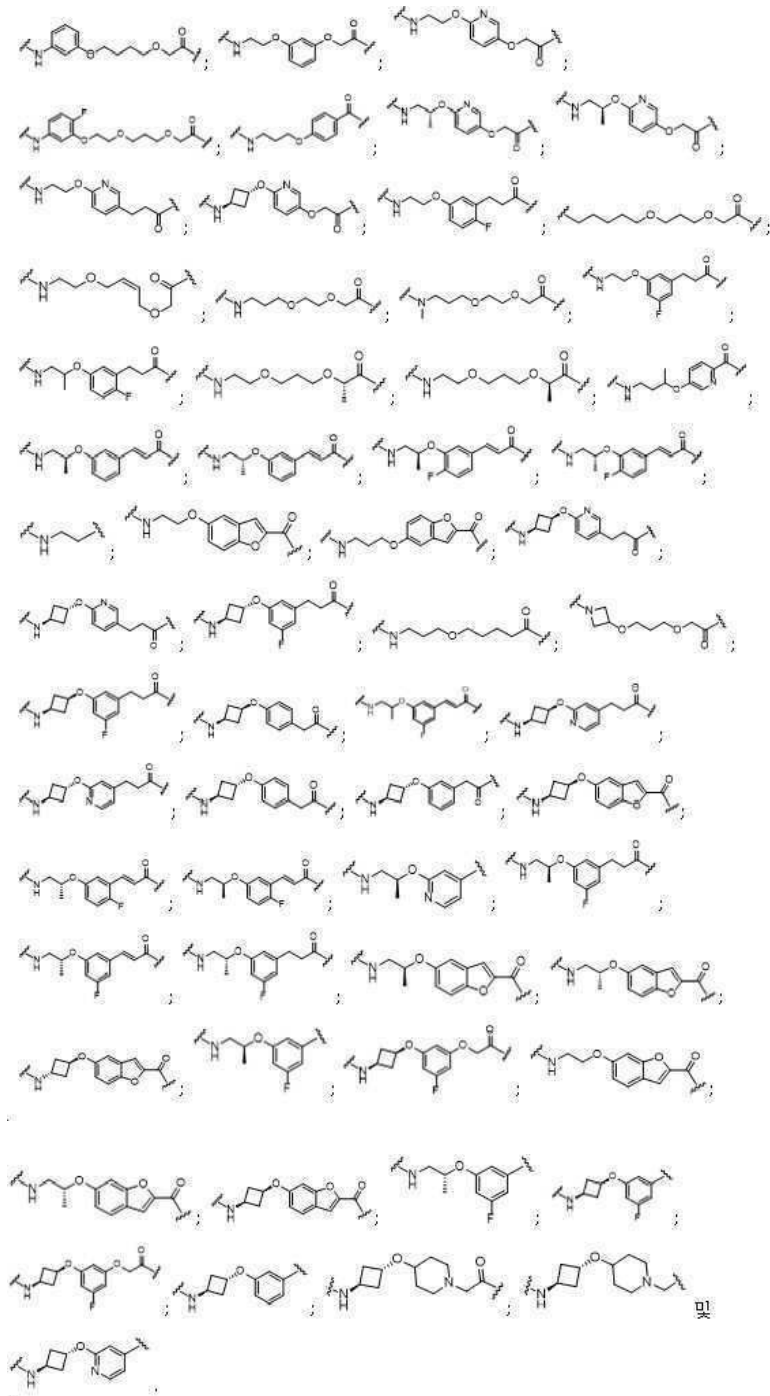


청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물:

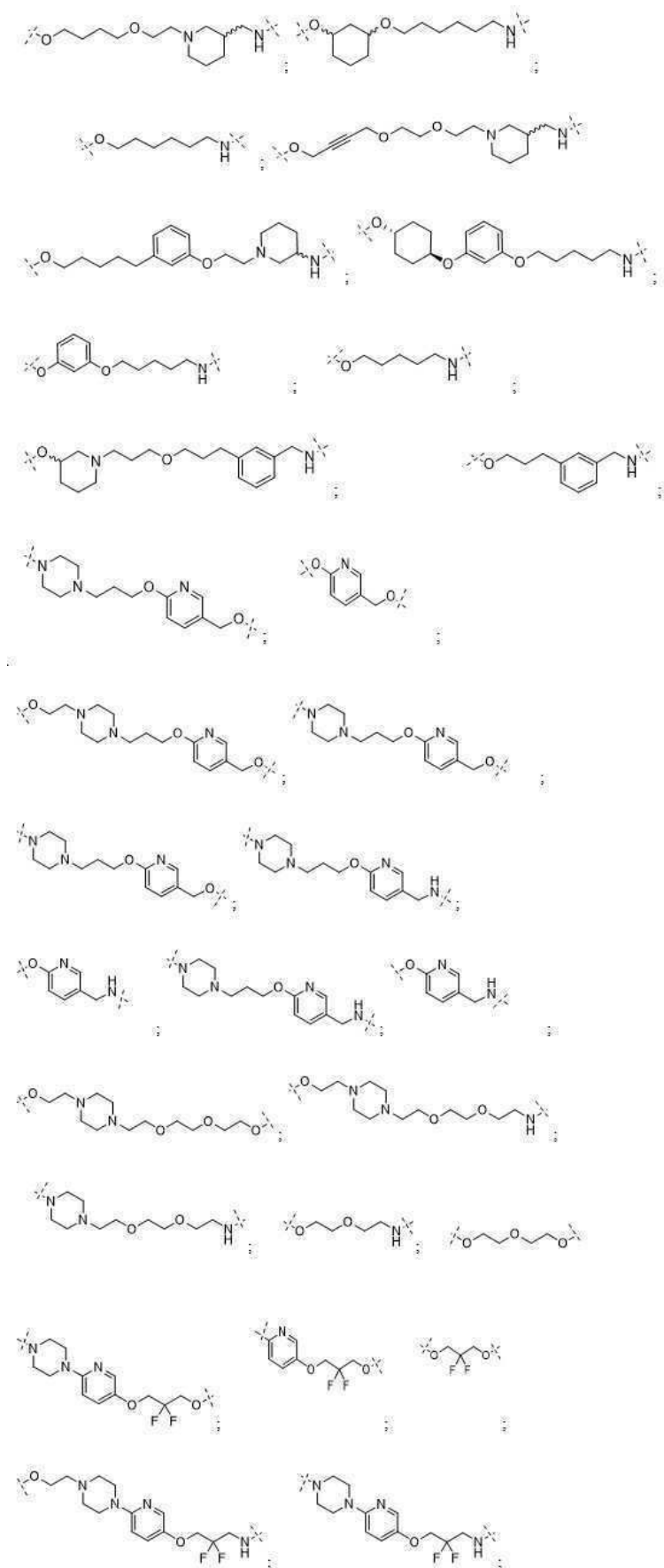


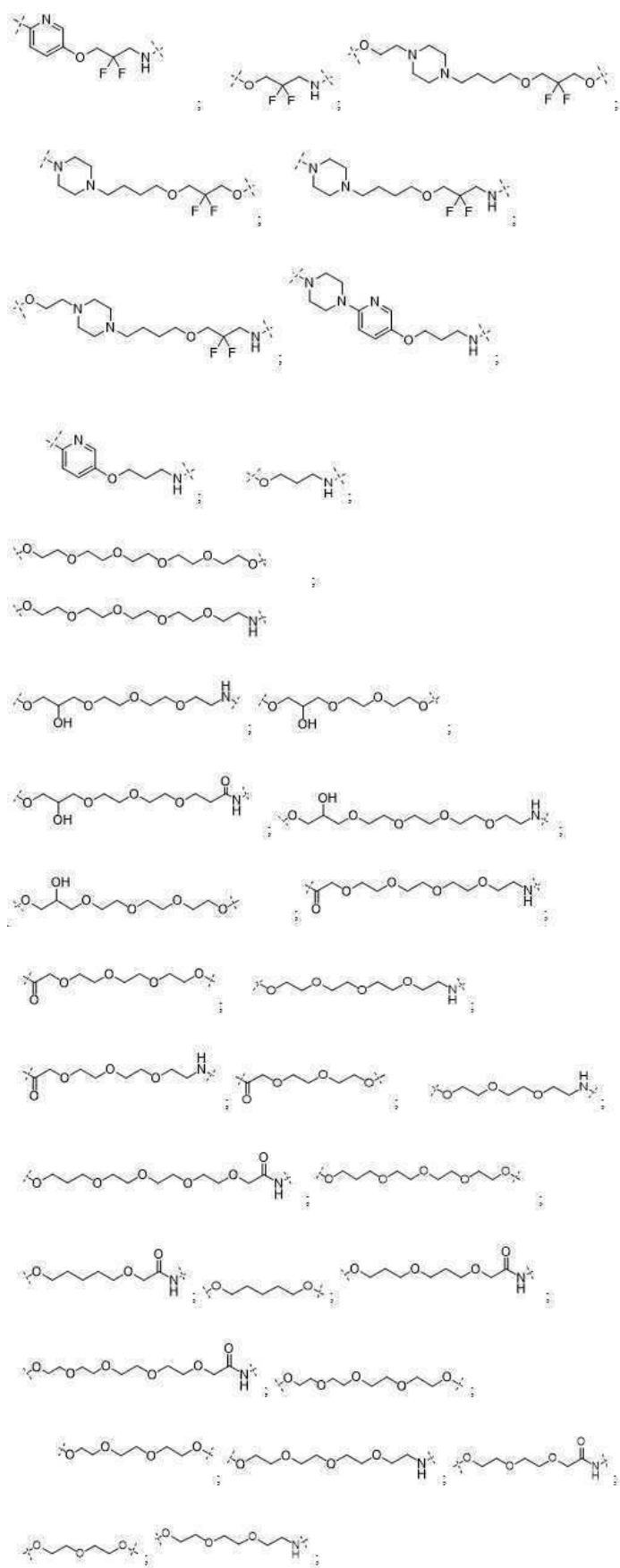


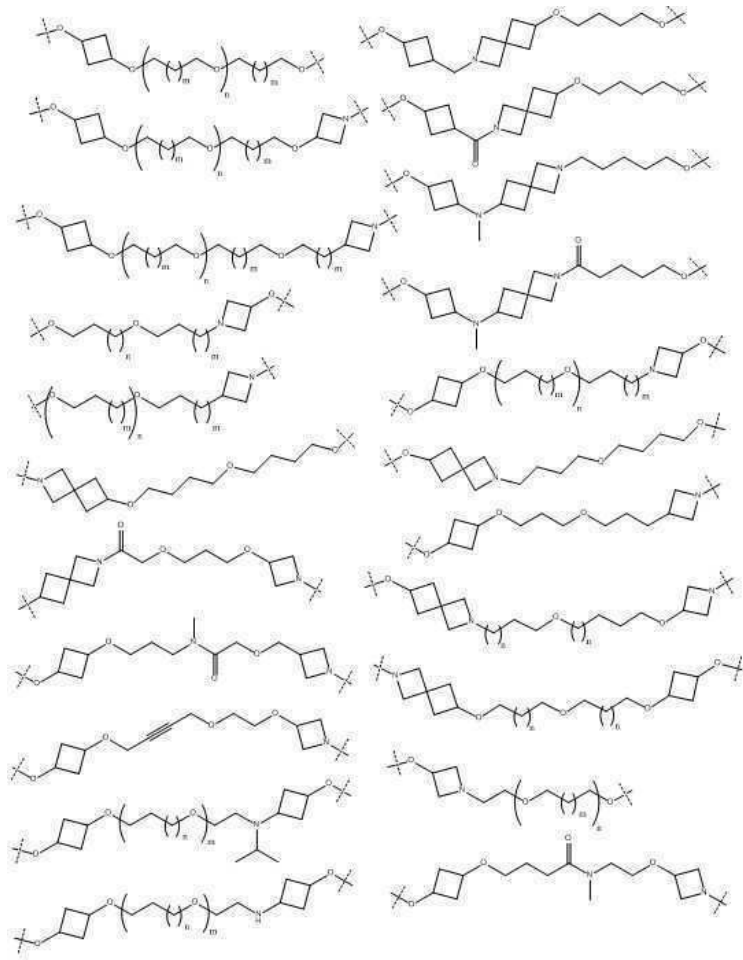


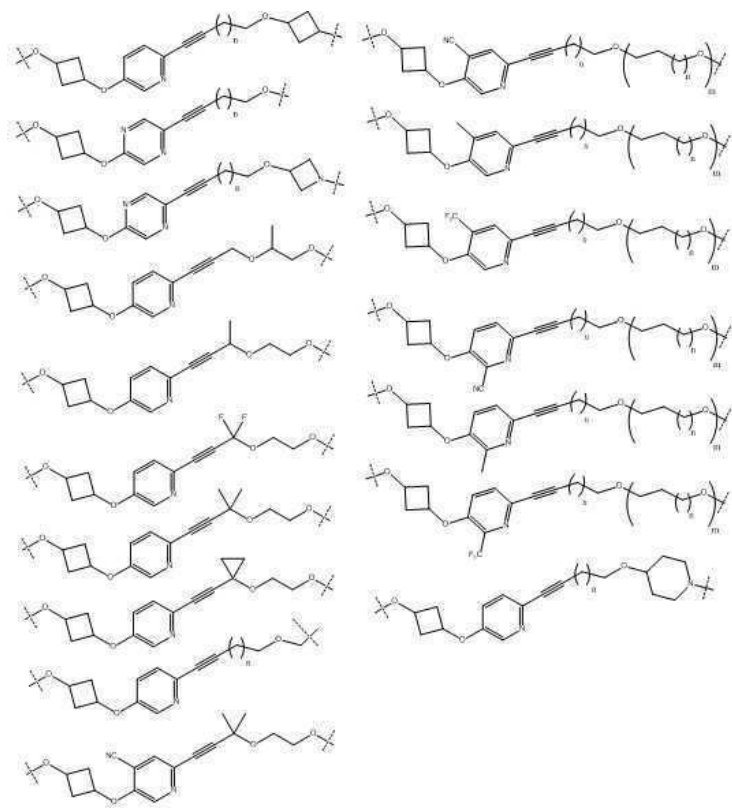
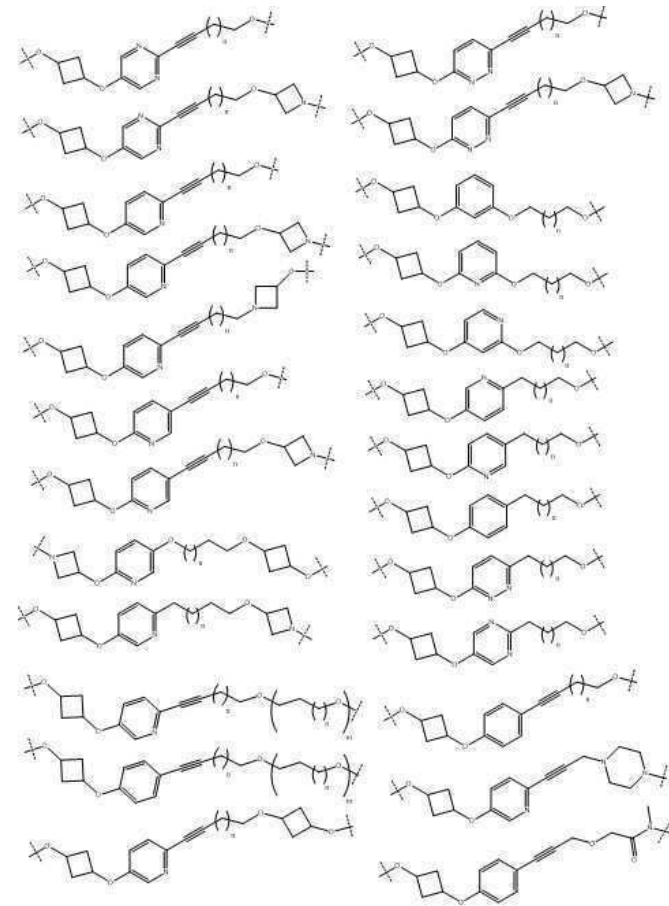
청구항 23

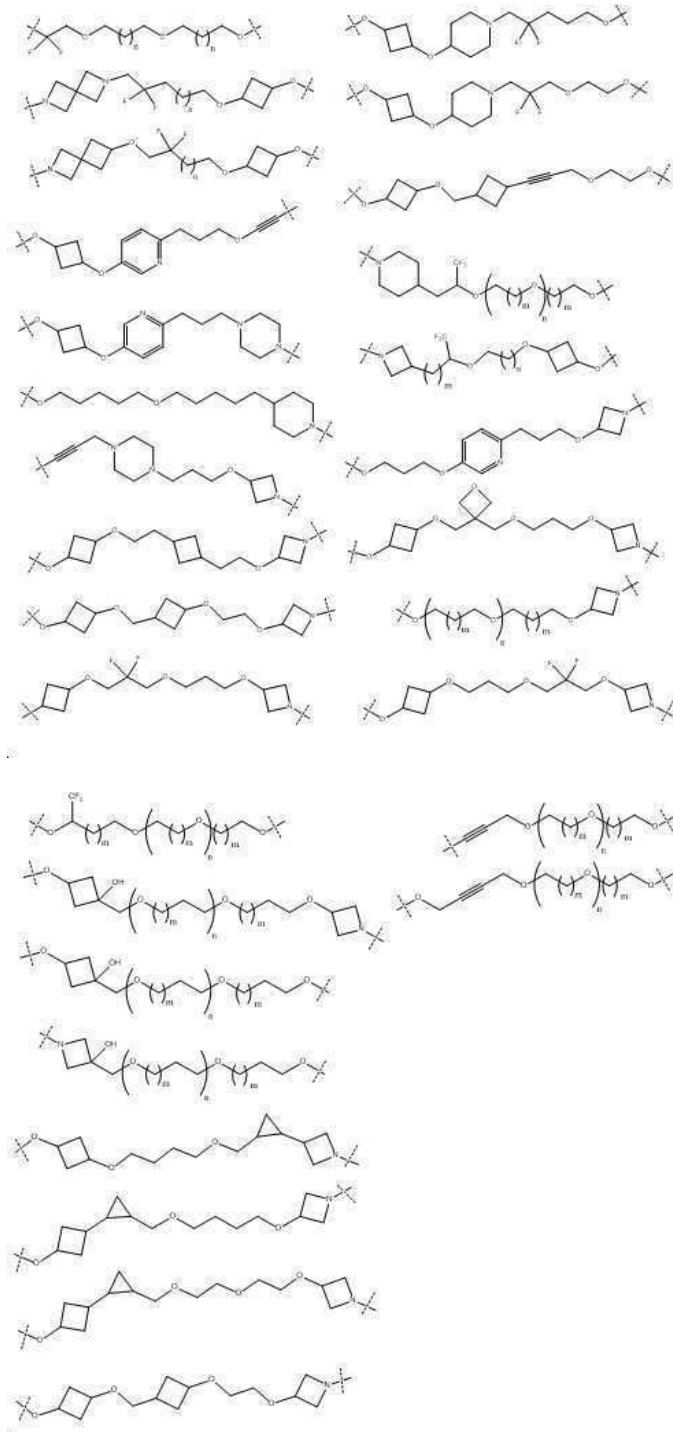
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 화합물:

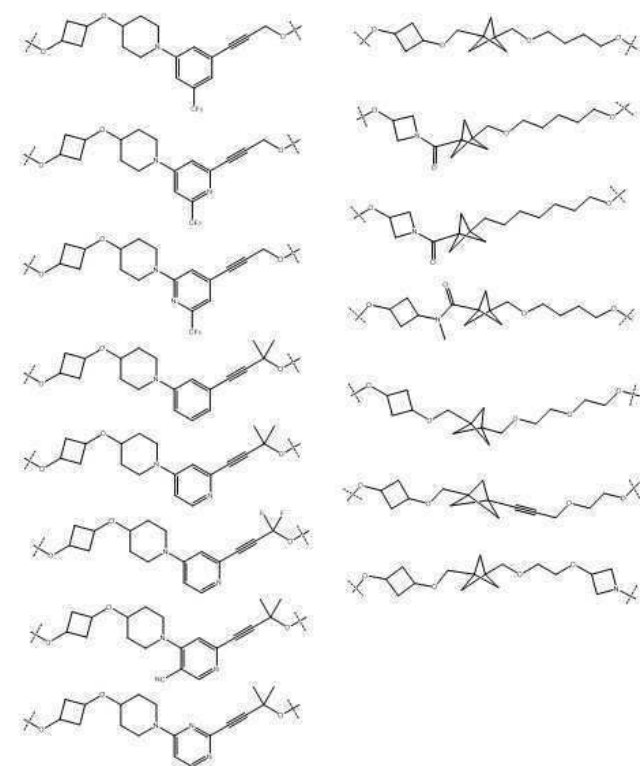
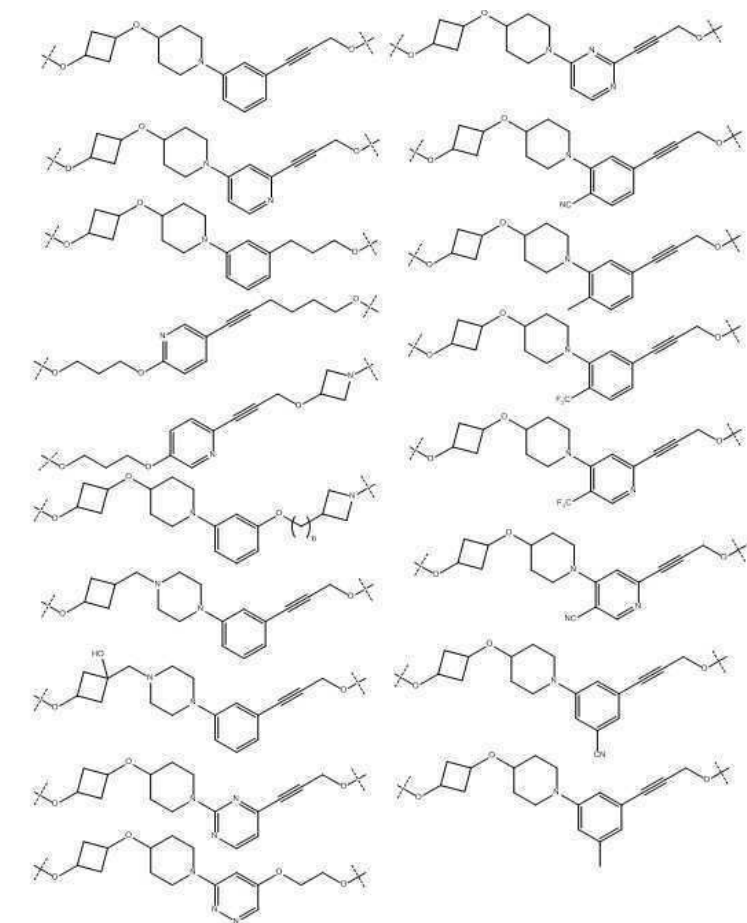


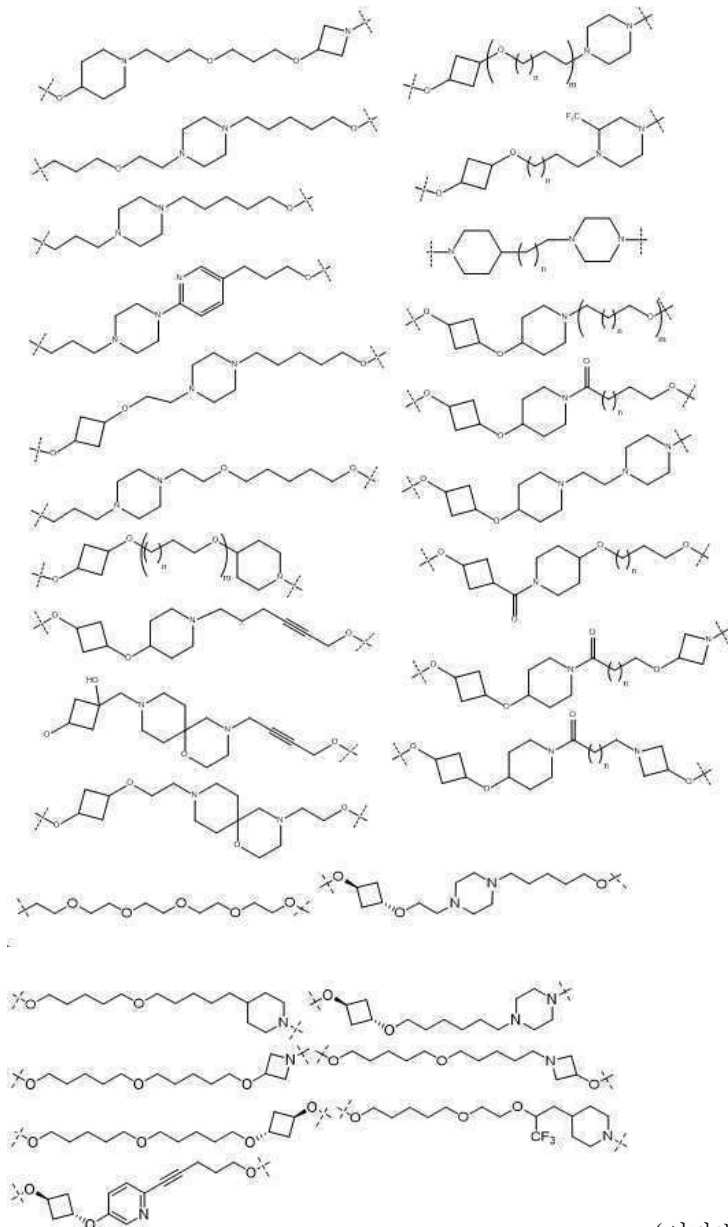








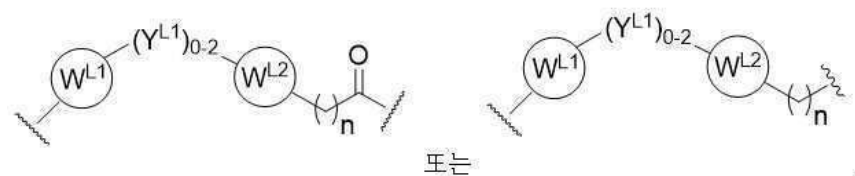




(여기에서, 각각의 n 및 m 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임).

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L은 하기 화학 구조식을 포함하는, 화합물:



여기에서,

W^{L1} 및 W^{L2} 각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 RQ로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리로서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고(각각의 RQ는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 RQ기임);

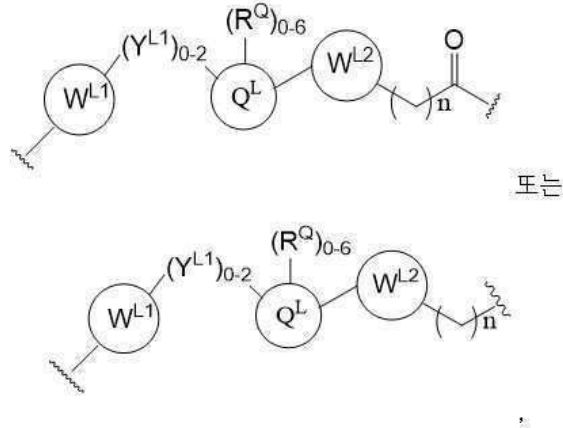
Y^{L1} 은 각각 독립적으로, 결합부, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상

의 C 원자는 O 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알콕시로 치환되며;

점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, L은 하기 화학 구조식을 포함하는, 화합물:



여기에서,

W^{L1} 및 W^{L2} 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C₁₋₆ 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각 R^Q 로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^Q 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF₃, 히드록실, 니트로, C≡CH, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알킬닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC₁₋₃알킬, OH, NH₂, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 R^Q 기;

Y^{L1} 은 각각 독립적으로 결합부, NR^{YL1} , O, S, NR^{YL2} , $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO₂, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알콕시로 치환되고;

Q^L 은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의 R^Q 와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^Q 는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알콕실로 선택적으로 치환된) C₁₋₆ 알킬, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의 R^Q 기이고;

R^{YL1} , R^{YL2} 는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C₁₋₆ 알콕실로 선택적으로 치환된) C₁₋₆ 알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 R^1 , R^2 로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

n은 0-10이고;

점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 26

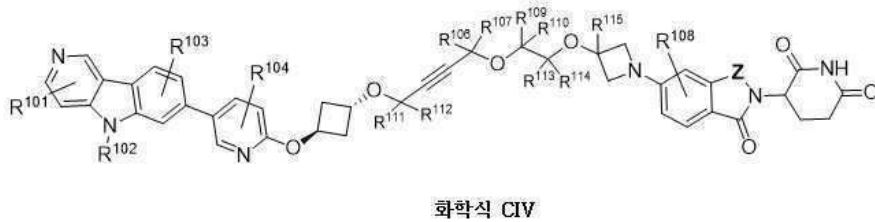
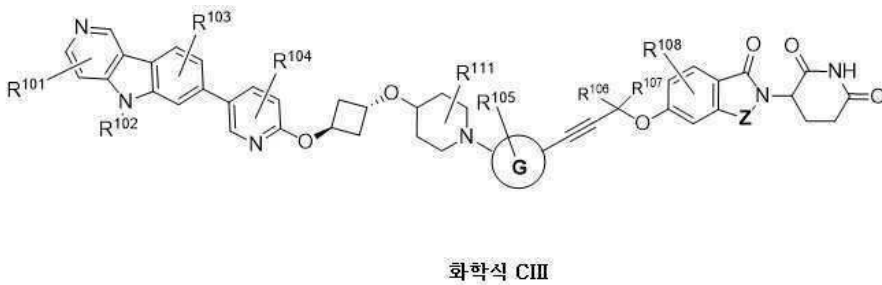
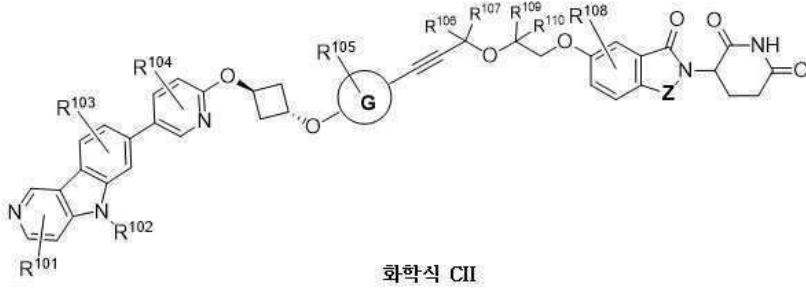
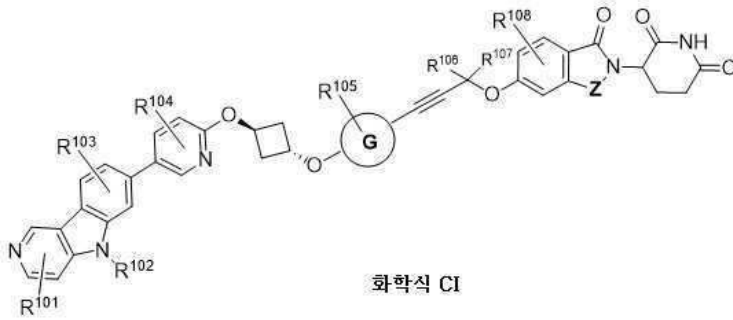
제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, L은 1개 내지 10개의 에틸렌 글리콜 유닛을 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌옥시기인, 화합물.

청구항 27

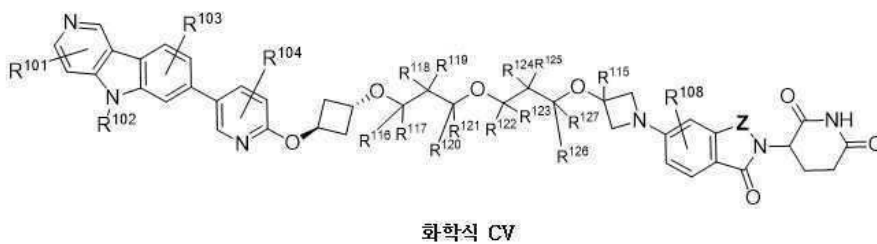
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 1 내지 화합물 330(표 1 및 표2)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이작용성 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 화학식 CI 내지 화학식 CV로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는 화합물:



또는



여기에서,

R^{101} 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기이고;

R^{102} 는 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R^{103} 는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환기이고;

R^{104} 는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

R^{105} 는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

R^{106} , R^{107} , R^{109} , R^{110} , R^{111} , R^{112} , R^{113} , R^{114} , R^{116} , R^{117} , R^{120} , R^{121} , R^{126} , R^{127} , R^{122} 및 R^{123} 각각은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^{108} 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

R^{115} 는 H, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

R^{118} 및 R^{119} 은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진 R^{118} 및 R^{119} 는 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;

R^{124} 및 R^{125} 은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진 R^{124} 및 R^{125} 는 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;

G는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;

Z는 CH_2 또는 $C=O$ 임.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 이작용성 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 추가적인 생리활성제, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 또 다른 이작용성 화합물, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 추가적인 생리활성제는 항-신경퇴행제인, 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 추가적인 생리활성제는 P-gp 억제제인, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 P-gp 억제제는 아미오다론, 아지스로마이신, 카프토프릴, 클라리트로마이신, 시클로스포린, 피페린, 케르세틴, 퀴니딘, 퀴닌, 레세르핀, 리토나비르, 타리퀴다르, 엘라크리다르 또는 베라파밀인, 조성물.

청구항 34

대상체에서 타우-관련 질환 및 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위해 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항

내지 제28항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 타우 단백질의 분해를 유발하여 상기 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 또는 완화시키는 것인, 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 타우 축적 및 응집과 연관된, 조성물.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 타우 축적 및 응집과 연관된 신경퇴행성 질환인, 조성물.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는, 투명중격 부재증, 획득 간질성 실어증, 급성 파종뇌척수염, ADHD, 에이디 동공, 에이디 증후군, 부신백질이영양증, 뇌량 무발생증, 에카르디 증후군, AIDS-신경학상 합병증, 알렉산더병, 알파병, 교대성 편마비, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증, 무뇌증, 동맥류, 안젤만증후군, 혈관중증, 산소결핍증, 실어증, 행위상실증, 거미막낭종, 지주막염, 아놀드키아리 기형, 뇌동정맥기형, 아스퍼거 증후군, 운동실조, 모세혈관확장증, 운동실조 및 소뇌/척수소뇌변성증, 주의력결핍 과다행동장애, 자폐증, 자율신경 실조증, 요통, 바쓰 증후군, 바텐병, 베커 근육긴장증, 베체트병, 벨마비, 양성본태성안검경련, 양성국소근위축증, 양성두개내고혈압, 베른하르트-로스 증후군, 빈스완거병, 본태성 안검연축, 블로크슬쓰베르거 증후군, 완신경총 출산 손상, 완신경총 손상, 브래드부리-글리스틴 증후군, 뇌 및 척추 종양, 뇌동맥류, 뇌손상, 브라운 세커드 증후군, 연수척수 근위축증, 카나반병, 수근관 증후군 작열통, 해면종, 해면상 혈관종, 해면상 혈관기형, 중심척수 경추 증후군, 중심척수 증후군, 중추통증 증후군, 두부장애, 소뇌장애, 소뇌저형성, 뇌동맥 파리, 뇌동맥 경화증, 뇌 위축, 뇌각기형, 대뇌성거인증, 뇌저산소증, 뇌성마비, 뇌-눈-얼굴-골격 증후군, 샤르코마리투스병, 키아리 기형, 무도병, 가시세포증가무도병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 만성 기립성조절장애, 만성 통증 코케인 증후군(Type II), 코핀-로우리 증후군, COFS, 거대후두각, 뇌사 및 지속성식물상태, 복합부위 통증 증후군, 선천성 안면마비, 선천성 근무력증, 선천성 근육병증, 선천성 혈관성 동맥류, 기형, 피질기저핵변성, 두개동맥염, 두개골 조기유합증, 크로이즈펠트-야콥병, 누적외상성장애, 쿠싱 증후군, 거대세포포방입체증, 거대세포바이러스 감염, 춤추는 눈-춤추는 발 증후군, 덴디-워커 증후군, 도슨병, 안구신경형성부전, 파킨슨 병으로 인한 뇌 심부 자극, 데저린-클럼케 마비, 치매, 다발경색성 치매, 의미치매, 피질하 치매, 루이소체 치매, 치아상 소뇌성 운동 실조증, 치열 돌기 위축, 피부근염, 발달적 실행장애, 데빅 증후군, 당뇨병성말초신경염, 광범위경화증, 자율신경실조증, 난필증, 난독증, 연하곤란, 통합운동장애, 마이오글로누스성 소뇌근실조증, 진행성 소뇌근실조증, 근육 긴장 이상, 조기 유아기 간질, 뇌병증, 빈안장 증후군, 기면성 뇌염, 뇌류, 뇌병증, 뇌척수막 혈관 종증, 뇌전증, 에르브-뒤시엔스 및 데저린-클럼케 마비, 에르브 마비, 파브리병, 파르 증후군, 실신발작, 가족성 자율신경이상증, 가족성 간혈관종, 가족성 특발성 기저핵 석회화, 가족성 주기성 마비, 가족성 경련성 마비, 열선 경련, 피셔 증후군, 영아 저긴장 증후군, 프리드라이히 실조증, 전두측두엽 치매, 고세병, 게르스트만 증후군, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 거대세포동맥염, 거대세포 포함 질환, 공세포백색질장애, 설인신경통, 갈랭-바레 증후군, 할리포르텐-스파츠병, 두부 외상, 두통, 지속성 편두통, 반측 안면경련, 편측 마비, 유전성 신경병증, 유전성 연속성대마비, 레프섬병, 대상포진, 귀 대상포진, 히라야마 증후군, 홀메스-아디 증후군, 전전뇌증, HTLV-1 관련 척수증, 헌팅턴병, 수두무뇌증, 수두증, 정상뇌압 수두증, 척수공동증, 과잉행동증, 고코르티솔증, 수면과다증, 고긴장증, 영아 근긴장저하, 저산소증, 면역매개성 뇌척수염, 포합체 근육염, 색소실조증, 영아 긴장감퇴, 영아 신경축삭 퇴행 위축, 영아 피탄산축적병, 영아 레프섬병, 영아 경련, 염증성 근육병증, 대후두공뇌 탈출기형, 장내 지방영양장애, 두개 낭종, 두개내 고혈압, 이삭 증후군, 주버트 증후군, 킨스-세이어 증후군, 케네디병, 킨스번 증후군, 클라인-레빈 증후군, 클리펠-파일 증후군, 클리펠-트레노네이 증후군(KTS), 클뤼바-뷰시 증후군, 코르사코프 기억상실 증후군, 크라베병, 쿠겔베르그-웰란더병, 쿠루, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 랜도-크레프너 증후군, 외측 대퇴부 피부신경 포착증, 연수외측 증후군, 학습장애, 라이병, 레눅스가스토 증후군, 레쉬 니한 증후군, 대뇌백질위축증, 레빈-크리클리 증후군, 루이체 치매, 지질축적병, 무뇌이랑증, 락트-인 증후군, 루게릭병, 신경계 루푸스 후유증, 라임병-신경계 합병증, 마카도 조셉병, 대뇌증, 조광증, 거뇌증, 멜케르손-로젠탈 증후군, 뇌수막염, 수막염 및 뇌염, 멘케스병, 지각이상성 대뇌신경통, 변색성 백혈구 감소증, 수두증, 편두통, 밀러-피셔 증후군, 미니스트로크, 미토콘드리아 근병증, 뫼비우스 증후군, 단일사지 근위축증, 운동 뉴런증, 모야모야병, 점액지질증, 뮤코다당증, 다초점성 운동신경병증, 다경색치매, 다발성 경화증, 다계통위축, 기립성 저혈압

성 다계통위축, 근위축증, 선천성 근무력증, 중증 근무력증, 골수강직성 확산성 경화증, 영아 근간대성 뇌병증, 근육간대경련, 근육병, 선천성 근육병, 갑상샘중독성 근질환, 근육긴장증, 선천성 근육긴장증, 기면증, 유극적 혈구신경증, 뇌내 철분 축적성 신경퇴화, 신경섬유종증, 신경이완제 악성 증후군, AIDS의 신경학상 합병증, 라임병의 신경학상 합병증, 거대세포바이러스 감염의 신경학상 결과, 폐폐병의 신경학상 증상, 루푸스의 신경학상 후유증, 시속척수염, 신경근긴장증, 신경세포 연쇄구균증, 신경세포 이동장애, 유전성 신경장애, 신경독증, 헤면모반증, 니만피크병, 정상압수두증, 후두부 신경통, 비만증, 잠재 척추 파열증 단계, 오타하라 증후군, 올리브교소뇌 위축증, 안구간대경련 근간대경련, 기립성 저혈압, 오설리반-맥러드 증후군, 운동과다 증후군, 만성통증, 통증, 판토텐네이트 키나아제 결핍 신경퇴화, 부수종양성 증후군, 지각이상증, 파킨슨병, 발작성 무도무정 위운동, 발작성 편두통, 패리-롬버그병, 펠리제우스-메르츠바하병, 페나-쇼키어 II 증후군, 척추주위 낭종, 주기성 마비, 말초신경병증, 뇌실주위 백질연화증, 지속성 식물상태, 전반적 발달장애, 피탄산축적병, 피크병, 신경근병증, 이상근증후군, 뇌하수체선종, 다발성근염, 폐폐병, 공뇌증, 대상포진 후 신경통, 급성파종성 뇌척수염, 폴리오 후 증후군, 체위성 저혈압, 체위성 기립 빈맥증후군, 체위성 빈맥증후군, 일차성 치아위축증, 일차성 측삭경화증, 일차성 진행성 실어증, 프리온병, 진행성 안면위축증, 진행성 보행성 운동실조증, 진행성 다초점백질 뇌병증, 진행성 경화성 회백질위축증, 진행성 핵상성 마비, 안면실인증, 가성뇌종양, 람세이 헌트 증후군 I(이전 명칭), 람세이 헌트 증후군 II(이전 명칭), 라스무센 뇌염, 복합부위 통증 증후군, 레프숨병, 영아 레프숨병, 반복성 운동 장애, 반복성 긴장 장애, 하지불안 증후군, 레트로바이러스 관련 골수증, 레트 증후군, 라이 증후군, 릴리-데이 증후군, 천골신경 뿌리 낭종, 성 비투스병, 침샘질환, 잔트호프병, 설더병, 분열뇌증, 자이텔버거병, 발작장애, 의미적 치매, 중격-시신경 형성이상, 흔들린아이 증후군, 대상포진 샤이-드래거 증후군, 쇼그렌 증후군, 수면무호흡증, 수면병, 소토스 증후군, 강직증, 이분척추, 척수경색, 척수손상, 척수종양, 척수성 근위축증, 척수소뇌 위축증, 척수소뇌 변성증, 스틸-리처드슨-울스제브스키 증후군, 강직인간 증후군, 강직성 변성증, 뇌일혈, 스티지-웨버 증후군, 아급성 경화성 범뇌염, 뇌피질 동맥경화성 뇌증, 돌발성 편측 신경통 유사 결막 충혈 눈물 두통(SUNCT) 삼킴장애, 시테남 무도병, 실신, 매독성 척수경화증, 뇌 호중구 감소증, 동결혈류증, 전신 홍반 루푸스, 척수 매독성 지연운동이상증, 탈로프 낭종, 테이-삭스병, 측두동맥염, 묶인 척수 증후군, 톰슨 근육긴장증, 흉곽출구 증후군, 갑상선중독 근질환, 동통성 틱, 토트 마비, 투렛 증후군, 일과성 허혈성 발작, 전달성 해면상 뇌증, 횡단성 척수염, 외상성 뇌손상, 수전증, 삼차 신경통, 열대성 경성대마비, 결절성 경화증, 혈관성 발기 장애, 일시적 동맥염을 포함하는 혈관염, 폰 에코노병, 폰 히펠-린다우병(VHL), 폰 레클링하우젠병, 발렌버그 증후군, 베르드니히-호프만병, 베르니케-코르사코프 증후군, 웨스트 증후군, 편타증, 휘플씨병, 윌리엄스 증후군, 윌슨병, X-연관성 척수구근 위축증, 또는 젤웨거 증후군인, 조성물.

청구항 38

제33항 또는 제34항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는, 헌팅톤병, 근육위축증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 바텐병, 척수 및 뇌에 대한 상해, 경련장애, 간질, 뇌종양, 뇌수막염, 다발성 경화증과 같은 자가면역질환, 신경섬유종증, 우울증, 근위축성 측삭경화증, 동맥맥 기형, 뇌동맥류, 경질동정맥루, 두통, 기억 장애, 말초신경증, 포진후 신경통, 척수 종양 및 뇌졸중 중 적어도 하나의 신경장애인, 조성물.

청구항 39

제35항 또는 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이나 장애는 알츠하이머병인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 발명은, 그 전문이 본원에 참조로 원용되는, 2016년 11월 1일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/415,830호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003]

참조로서 포함되는 관련 출원

[0004]

2016년 8월 5일자로 출원된 미국 특허출원 제15/230,354호; 2016년 10월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제62/406,888호; 미국 특허출원 공보 제2015/0291562호로서 공개된 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 특허출원 제14/686,640호; 미국 특허출원 공보 제2016/0058872호로서 공개된 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 특허출원 제

14/792,414호; 미국 특허출원 공보 제2014/0356322호로서 공개된 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제 14/371,956호; 및 미국 특허출원 공보 2016/0272639호로서 공개된 2016년 3월 18일자로 출원된 미국 특허출원 제15/074,820호의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 또한, 본원에서 인용된 모든 참조 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0005] 발명 분야

[0006] 본 발명은 세포 내 유비퀴틴의 변형 및 표적 폴리펩티드와 단백질, 특히 타우 단백질의 후속 분해를 변형시키는 데 유용한 이기능 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 타겟 단백질/폴리펩티드를 위치시켜 타우 단백질의 유비퀴틴화 및 분해(및 억제)에 영향을 미친다.

배경 기술

[0007] 대부분의 소분자 약물은 밀착되고 윤곽이 분명한 포켓 내에서 효소 또는 수용체를 결합시킨다. 반면, 단백질-단백질 상호작용은 큰 접촉면 및 얇은 홈 또는 이와 관련된 평면형 계면으로 인해 소분자를 사용하여 표적화하기에는 매우 어렵다. E3 유비퀴틴 리가아제(수백 개가 인체에 알려져 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여하며, 특정 단백질 기질에 대한 특이성으로 인해 일반적인 프로테아좀 억제제보다 더 각광받는 치료 표적이다. E3 리가아제의 리간드의 개발은, 부분적으로 단백질-단백질 상호작용을 파괴해야 한다는 사실 때문에, 어려운 것으로 입증되었다. 그러나, 최근의 개발은 이들 리간드에 결합하는 특정 리간드를 제공하였다. 예를 들어, 최초의 소분자 E3 리가아제 억제제인 뉴트린(nutlin)의 발견 이후, E3 리가아제를 표적으로 하는 추가적인 화합물이 보고되었지만, 그 분야는 아직 미개발 상태로 남아있다.

[0008] 흥미로운 치료 잠재력을 갖는 하나의 E3 리가아제는 E3 리가아제 복합체 VCB의 기질 인식 서브유닛인 폰 히펠 린도우(VHL, von Hippel-Lindau) 종양 억제제이며, 이는 또한 엘롱긴(eleongin) B 및 C, Cul2 및 Rbx1으로 구성된다. VHL의 주요 기질은, 전구 혈관 형성 성장 인자(VEGF) 및 적혈구와 같은 유전자를 상향 조절하여, 저산소 레벨에 반응하여 이토키인 에리스로포이에틴(cytokine erythropoietin)을 유도하는 전사 인자인, 저산소증 유도성 인자 1 α (HIF-1 α)이다. E3 리가아제의 기질 인식 서브유닛에 대한 폰 히펠 라도우(VHL)의 제1 소분자 리간드가 생성되었고, 그 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1 α 의 결합 모드를 모방한다는 것을 확인하는 결정 구조를 얻었다.

[0009] 세레블론은 인체 내에서 CRBN 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. CRBN 오르소로그는 주로 식물로부터 인체 내로 보존되며, 이는 CRBN 오르소로그의 생리학적 중요성을 강조한다. 세레블론은 손상된 DNA 결합 단백질 1(DDB1), 쿨린(cullin)-4A(CUL4A), 및 쿨린 1의 조절체(ROC1)와 함께 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성한다. 이 복합체는 다수의 다른 단백질을 유비퀴틴화한다. 완전히 규명되지 않은 기구를 통해, 표적 단백질의 세레블론 유비퀴틴화는 섬유아세포 성장 인자 8(FGF8) 및 섬유아세포 성장 인자 10(FGF10)의 레벨을 증가시킨다. FGF8은 결국 사지 및 청각적 소포 형성과 같은 다수의 발달 과정을 조절한다. 최종적인 결과는 이 유비퀴틴 리가아제 복합체가 배아에서의 사지 성장에 중요하다는 것이다. 세레블론의 부재 시, DDB1은 DNA 손상 결합 단백질로서 기능하는 DDB2와 복합체를 형성한다.

[0010] 타우는 중추 신경계의 다른 세포에서 더 낮은 수준으로 발현되지만, 타우 단백질은 중추 세포에서 주로 발견되는 중추 신경계에서 풍부한 단백질이다. 건강한 신경 세포에서, 타우는 미세소관(microtubules)에 결합하고 미세소관 안정성을 조절하며, 이는 축삭 성장 및 신경 가소성에 중요하다. 병리학적으로 변형될 경우, 타우 분자는 미세소관을 안정화할 수 없으며, 불용성 응집체를 형성하기 쉽다. 타우 단백질이 세포 내에서 불용성 응집체를 형성하면, 세포 기능 부전이 발생하며, 축삭수송이 이루어지고, 신경세포 손실이 일어난다. 신경 세포에서의 비정상적인 타우 응집체의 축적은 알츠하이머병을 포함하는 다발성 신경 퇴행성 장애에서 중요한 병리학적 특징이다. 특정 병리학적 조건에서, 타우 응집은 쌍나선형 필라멘트(paired-helical filament, PHF), 직선형 필라멘트(straight filament, SF) 및/또는 신경섬유성 집선(neurofibrillary tangles, NFT)을 초래한다. 신경 세포에서의 PHF 및 NFT의 축적은 미세소관 기능 장애 및 신경부 퇴화와 직접적으로 상관관계가 있다. 타우 PHF, SF 및/또는 NFT를 함유하는 신경 세포는 비정상적인 단백질 응집체의 세포를 시도하고 제거하기 위한 다양한 세포 기구를 활성화시킨다.

[0011] 보다 최근 연구는, 큰 불용성 필라멘트들 대신에, 가용성 타우 올리고머가 PHF- 또는 NFT-유도 신경 독성의 발생 이전에 질환의 발병 및 진행에 대해 보다 중요한 역할을 할 수 있음을 제시한다. 타우의 올리고머 종은 천연 타우의 응집을 위한 시드로서 작용하여, 신경 독성 타우 응집을 촉진한다. 축적된 증거는 타우 응집체가 프리온형 방식으로 전파됨으로써 하나의 세포에서 다른 세포로 전달될 수 있음을 제안하고 있다.

- [0012] 타우의 변형과 기능 장애 및 광범위한 신경 세포 손실은 현재 총괄적으로 타우병증(tauopathy)으로 지칭되는 여러 신경 퇴행성 질환과 연관되어 왔다.
- [0013] "타우병증"이라는 용어는, 본원에서 인간 뇌의 신경 섬유성 또는 글리오 섬유성 접목에서 타우 단백질의 병리학 적 응집과 연관된 신경 퇴행성 질환의 부류를 지칭한다. 타우병증의 예로는 AD, 다운증후군, 전두엽 소엽성 치매(FTLD), 피질 기저 퇴행(CBD) 및 진행성 핵상 마비(PSP)가 포함되나 이에 국한되지 않는다.
- [0014] 다수의 신경 퇴행성 질환에서의 병리학적 중요성으로 인해, 타우는 중요한 치료 목표이다. 타우 응집을 예방하는 것은 타우와 관련된 신경 퇴행성 장애를 치료하기 위한 잠재적인 방법이 된다. 지금까지, 타우 응집의 분자 기구를 식별하고 신경 퇴행의 진행을 중단시키는 치료제를 찾기 위한 많은 노력이 이루어졌다.
- [0015] 유망한 임상 전 데이터를 나타내는 타우 응집 억제제는 다양한 타우병증의 치료를 위한 최근의 임상 시험에서 비효과적인 것으로 입증되었다. 따라서, 타우병증과 같은 신경 퇴행성 장애에서 타우의 응집과 관련된 질환 및 상태의 효과적인 치료에 대한 필요성이 당 업계에 존재한다.

발명의 내용

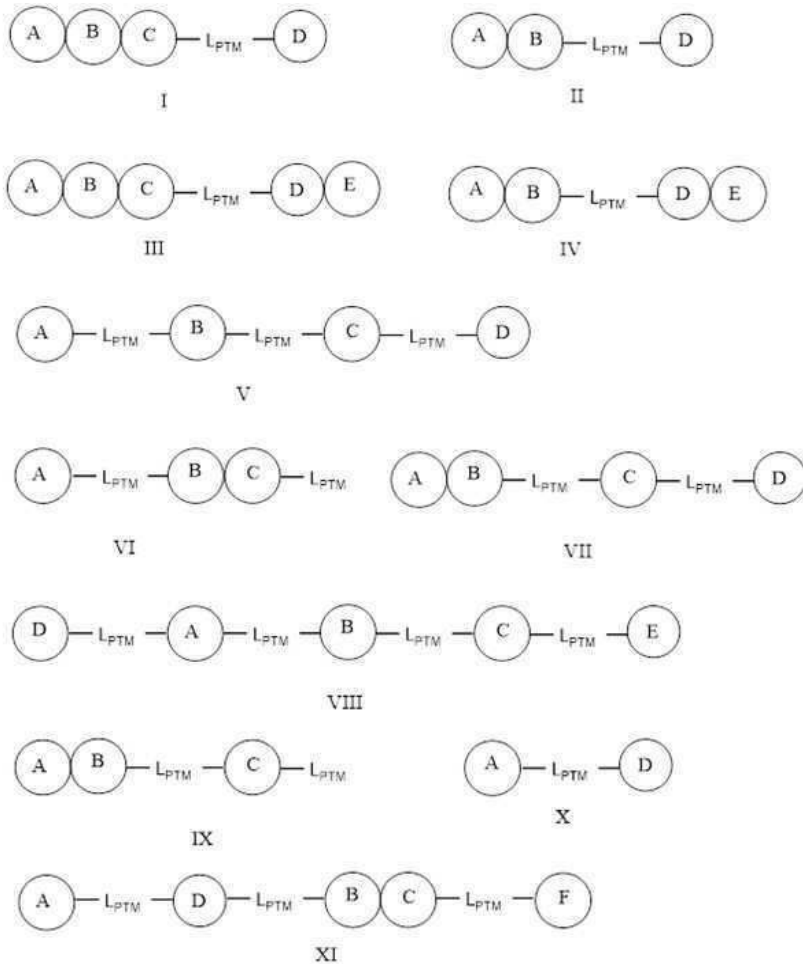
- [0016] 본 발명은 유비퀴틴화 및 후속적인 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가아제에 내인성 단백질을 도입시키는 기능을 갖는 화합물, 이를 포함하는 조성물을 포함하는 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 특히, 본 발명은 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 제공하며, 타우 단백질 응집체의 표적화된 유비퀴틴화 및 분해의 조절제로서의 유용성을 발견한다. 또한, 본 발명은 타우병증과 같은 타우 단백질의 축적이나 응집으로 인한 질환 상태의 치료 또는 완화를 위해 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 이러한 질환 또는 장애는 신경계 또는 신경 퇴행성 장애를 포함하지만 이에 국한되지 않는다.
- [0017] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 유비퀴틴화 및 분해를 위한 내인성 단백질, 예를 들어, 타우를 E3 유비퀴틴 리가아제에 도입시키는 기능을 하는 화합물을 제공한다.
- [0018] 임의의 구현예에서, 화합물은 다음의 일반적인 구조를 갖는다.
- [0019] PTM-L-ULM
- [0020] 특정 구현예에서, 화합물은 다음의 일반적인 구조 (A)를 갖는다.
- [0021] PTM-L-VLM (A)
- [0022] 특정 구현예에서, 화합물은 다음의 일반적인 구조 (B)를 갖는다.
- [0023] PTM-L-CLM (B)
- [0024] 여기에서, PTM은 단백질 표적화 잔기를 나타내고, ULM은 VLM(VHL 리가아제-결합 잔기) 및 CLM(세레블론 리가아제-결합 잔기)을 포함하지만 이에 국한되지 않는 E3 유비퀴틴 리가아제 표적화 잔기를 나타내고, L은 연결기, 예를 들어, 결합부 또는 화학적 연결 잔기를 나타낸다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 기능적 잔기의 수 및 위치가 목적하는 대로 변경될 수 있도록 합성될 수 있다.
- [0025] 특정 구현예에서, 구조체 (A)의 PTM은 타우뿐만 아니라 VHL E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 리간드이다.
- [0026] 특정 구현예에서, 구조체 (B)의 PTM은 타우뿐만 아니라 CLM E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 리간드이다.
- [0027] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 ULM, 다수의 PTM, 다수의 화학적 연결기 또는 이들의 조합을 포함한다. 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 신경 세포 질환의 치료 또는 완화를 위한 목적 단백질의 분해를 유도하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 방법은 본원에 기술된 바와 같이, 연결 잔기를 통해 연결될 수 있는 ULM 및 PTM을 포함하는 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 본원에서 달리 기술되지 않는 이상, ULM은 PTM에 결합되되, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질, 예컨대, E3 유비퀴틴 리가아제, 보다 바람직하게는 VLM 및 CLM과 같은 유비퀴틴 리가아제를 인식하고, PTM은 표적 단백질(TBM)을 인식하여, 표적 단백질(예를 들어, 타우)이 유비퀴틴 리가아제의 인근에 위치할 경우 표적 단백질의 분

해가 일어나 표적 단백질의 분해, 그 효과의 억제 및 단백질 레벨의 조절을 야기한다. 다른 양태에서, 표적 단백질은 타우이다. 본 발명은 단백질 레벨의 조절을 통해, 즉, 환자의 세포 내에서 단백질 레벨(예를 들어, 타우 단백질)을 분해를 통해 낮춤으로써, 질병 또는 질병 상태의 치료를 제공한다.

[0028] 특히, PTM은 타우 단백질(TBM)에 결합하는 분자이고, ULM은 VHL E3 유비퀴틴 리가아제 및/또는 CLM E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 분자로서, 다음과 같은 일반적인 구조를 갖는다:

[0029] **TBM-L-VLM/CLM**

[0030] 본 발명의 PROTAC의 PTM(단백질-표적화 잔기)은 일반적인 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, XI, X, 및 XI로 표시된다:



[0031]

[0032] 여기에서:

[0033] A, B, C, D, E, 및 F는, 고리 사이의 접촉이 고리 융합을 나타내는, 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0034] L_{PTM}은, 하나 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴) 또는 -O-, -S-, -NR¹_{PTM}- (여기에서, R¹_{PTM}은 H 또는 알킬로부터 선택됨), -N=N-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHSO₂-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-를 포함할 수 있는 하나 이상의 작용기에 의해 선택적으로 차단된, 결합부, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택되되, 전술한 작용기는 연결기 양 말단 중 하나에 (즉, A, B, C, D, E, 또는 F 고리에 직접적으로 인접하여) 선택적으로 위치될 수 있다.

[0035] 전술한 아릴 및 헤테로아릴 고리는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 플루오로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 트리플루오로메틸, 및 시아노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 전술한 알킬 및 알케닐기는 추가로 치환될 수 있다.

- [0036] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, A, B, C, F 또는 이들의 조합 중 적어도 하나는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [0037] 본 발명의 특정 구현예에서, PTM은 화학식 I 및/또는 화학식 II로 표시되고, 여기에서 A, B 및 C는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고, L_{PTM}은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고, D는 6-원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고, A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸, 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.
- [0038] 다른 구현예에서, PTM은 화학식 III 및/또는 화학식 IV로 표시되고, 여기에서 A, B 및 C는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고, L_{PTM}은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고, D 및 E는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고, A, B, C, D 및 E는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸, 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.
- [0039] 본 발명의 특정 구현예에서, PTM은 화학식 I로 표시되고, 여기에서 A는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, B는 5-원 헤테로아릴 고리이고, C는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, L_{PTM}은 결합부이고, D는 6-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리이고, 각각의 A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸, 또는 시아노로 선택적이며 독립적으로 치환되고, A, B, C 및 D 중 임의의 것의 질소 원자는 헤테로원자 또는 다른 헤테로원자가 직접적으로 부착된 L_{PTM}의 탄소 원자에 직접적으로 연결되지 않는다.
- [0040] 일반적인 구조는 예시적인 것이며 각각의 잔기는 임의의 원하는 순서, 개수 또는 구성으로 공간적으로 배열될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0041] 다른 구현예에서, 본 명세서는 화합물 1 내지 화합물 330으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 갖는 이작용성 화합물(예를 들어, 표 1 및 표 2로부터 선택된 화합물), 그의 염, 다형체 및 전구약물을 제공한다.
- [0042] 다른 구현예에서, 본 명세서는 표 1 또는 표 2로부터 선택된 구조식(예를 들어, 화합물 1 내지 화합물 330으로부터 선택된 화학 구조식)을 갖는 이작용성 화합물, 그의 염, 다형체 및 전구약물을 제공한다.
- [0043] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료적 또는 약제학적 조성물이다. 특정 구현예에서, 치료적 또는 약제학적 조성물은 추가적인 생물학적 활성제, 예를 들어, 신경 세포 질환의 치료에 효과적인 제제를 포함한다.
- [0044] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 화합물을 포함하는 치료 조성물은 임의의 적합한 투여 형태, 예를 들어, 고체 또는 액체일 수 있고, 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 경구, 비경구, 정맥 내, 복강 내, 피하, 근육 등에 의해 전달되도록 구성될 수 있다.
- [0045] 또 다른 양태에서, 본 명세서는, 예를 들어 세포, 조직, 포유 동물 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 타우 단백질의 조절, 그의 유비퀴틴화 및 후속적인 분해 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 대상체에서의 타우 유비퀴틴화 및 분해에 효과적인 화합물의 유효량 또는 이 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0046] 또 다른 양태에서, 본 명세서는, 예를 들어 세포, 조직, 포유류 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 타우 활성화에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 대상체에서의 타우 활성화에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 데 효과적인 화합물의 유효량 또는 이 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료될 질환은 예를 들어, 알츠하이머, 파킨슨, 치매 등과 같은 신경계 또는 신경 퇴행성 질환이다.
- [0047] 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0048] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.
- [0049] 적용 가능하거나 구체적으로 부인되지 않는 경우, 본원에서 기술된 구현예 중 임의의 하나는, 구현예가 본 발명의 상이한 양태로 기술될지라도, 임의의 다른 하나 이상의 구현예와 조합될 수 있는 것으로 고려된다. 이와 같이, 전술한 대체적인 유용 영역은 단지 예시로서 주어지며, 본 발명 및 첨부된 청구 범위를 제한하는 것은 아니

다. 본 발명의 조성물, 방법 및 공정과 관련된 추가적인 목적 및 이점은 본원의 청구 범위, 상세한 설명 및 실시예에 비추어 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 양태 및 구현에는 다수의 조합으로 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에서 명백히 고려된다. 이러한 추가적인 이점, 목적 및 구현에는 본 발명의 범위 내에 명백히 포함된다. 본 발명의 배경을 밝히기 위해, 그리고 특별한 경우, 사례를 나타내는 추가적인 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료들은 참조로서 통합된다.

도면의 간단한 설명

[0050] 본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 구현예를 도시하고, 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 본 발명의 구현예를 도시하기 위한 목적으로만 사용되며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 추가적인 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 구현예를 도시하는 첨부 도면과 관련하여 취해진 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1는 해마(hippocampal) 균질물 내의 총 타우 레벨을 나타낸다. 데이터는 산란된 점 얼룩으로 표시된다. 일방향 ANOVA와 이에 이어지는 Dunnett 다중 비교 시험에 따른 시험 항목 치료군 대 운반체 조절군 간의 통계적으로 유의미한 차이점은 별표, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 로 표시되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 다음에 따르는 것은 본 발명을 실시함에 있어서 당업자에게 도움을 주기 위해 제공되는 상세한 설명이다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 본원에서 설명된 구현예에 변형과 변경을 가할 수 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 다른 참조는 그 전체가 참조로써 통합된다.

[0052] 본 설명은, 본원에 기술된 바와 같은, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질(예를 들어, VHL 및 세레블론)과 표적 단백질(예를 들어, 타우)을 결합시키는 키메라 구조체(예를 들어, PROTAC)에 의해 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질과 표적 단백질이 인접하게 되면, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질을 유비퀴틴화할 수 있다는 놀랍고 예상하지 못한 발견에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화 및 분해를 위한 화합물, 그 화합물을 포함하는 조성물 및 관련된 방법을 제공한다.

[0053] 다음의 용어는 본 발명을 설명하기 위해 사용된다. 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 경우, 해당 용어는 본 발명을 설명함에 있어서 그 용어의 용도와 관련하여 적용되며, 그 용어는 당업자에 의해 당 업계에 공지된 의미로 주어진다.

[0054] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 명백하게 달리 기술되지 않는 한(예를 들어, 다수의 탄소 원자를 함유하는 경우, 그러한 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자의 수가 제공됨), 그 범위의 상한치와 하한치 사이에 하한치의 단위의 10분의 1까지 각각의 그 사이의 값, 그리고 명시된 범위에서 임의의 다른 명시되거나 그 사이에 있는 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한치 및 하한치는 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있고, 또한 명시된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 제한치에 종속되어 본 발명의 범위 내에 포함된다. 명시된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함된 제한치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위 또한 본 발명에 포함된다.

[0055] 본원 및 첨부된 청구 범위에서 사용되는, "일" 및 "하나"라는 단수형은 문맥상 달리 명시하지 않는 한, 그 단수형의 문법상 대상의 하나 또는 둘 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 언급하는 데 사용된다. 예로서, "일 요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0056] 본 명세서 및 청구 범위에서 사용되는 "및/또는"이라는 문구는, 결합되는 요소들의 "하나 또는 둘 다", 즉, 일부 경우에는 결합하여 존재하고 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소들을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"과 함께 열거된 다수의 요소들은 동일한 방식, 즉, 결합되는 요소들의 "하나 또는 그 이상의"로 해석되어야 한다. 구체적으로 식별되는 요소들과 관련되지 않은, "및/또는" 문구에 의해 구체적으로 식별되는 요소들 이외의 다른 요소들도 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 경우, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 일 구현예에서는 A 단독(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서는 B 단독(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는 A와 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0057] 본 명세서 및 청구 범위에 있어서 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"은 위에서 정의한 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록 내의 항목들을 분리할 경우, "또는" 또는 "및

/또는"은 포괄적인 것, 즉, 적어도 하나를 포함하지만, 둘 이상의 개수 또는 요소의 항목, 그리고 선택적으로, 열거되지 않은 추가적인 항목들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 반대로, "단지 하나" 또는 "정확히 하나"와 같이 명확하게 표시되거나, 또는 청구항에서 사용되는 경우에서만, "~(으)로 이루어지는(이루어진)"은, 하나의 숫자 또는 요소들의 항목 중 정확히 하나의 요소만을 포함하는 것을 의미한다. 대체적으로, 본원에서 사용된 용어 "또는"이 배타적인 다른 용어(예를 들어, "~ 중 어느 하나의", "~ 중 하나의", "단지 하나의" 또는 "정확히 하나의")에 선행하는 경우, 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나, 그러나 둘 모두는 아닌")을 나타내는 것으로서 해석되어야 한다.

[0058] 전술한 명세서뿐만 아니라, 청구항에서, "~을(를) 포함하는", "~을(를) 가지는", "~을(를) 수반하는", "~을(를) 갖는", "~을(를) 함유하는", "~을(를) 포괄하는", "~을(를) 보유하는", "~(으)로 이루어지는" 등과 같은 모든 접속 문구는 개방된 것, 즉, 이에 한정되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "~(으)로 구성된" 및 "~(으)로 본질적으로 구성된"이라는 접속 문구만이, 미국 특허국 매뉴얼의 특허 심사 절차, 섹션 제2111.03항에 명시된 바와 같이, 각각 폐쇄형 또는 반폐쇄형 접속 문구이다.

[0059] 본 명세서 및 청구 범위에 있어서 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 항목에 관하여 "적어도 하나의"라는 문구는, 요소들의 항목 내의 임의의 요소 또는 그 이상의 요소들로부터 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소들의 항목 내에서 구체적으로 나열된 적어도 하나의 각 요소 및 모든 요소를 반드시 포함할 필요는 없으며, 요소들의 항목 내에서의 요소들의 임의의 조합을 배제하는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 이러한 정의는, 구체적으로 식별된 요소들이 관련되든 관련되지 않든, "적어도 하나"라는 문구가 언급된 요소들의 목록 내에서 구체적으로 식별되는 요소 이외의 요소가 또한 선택적으로 존재할 수 있게 한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 이와 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 이와 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 A, 그러나 B는 존재하지 않음 (및 B 이외의 요소를 선택적으로 포함); 다른 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 B, 그러나 A는 존재하지 않음 (및 A 이외의 요소를 선택적으로 포함); 또 다른 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 A, 그리고 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 B (및 다른 요소를 선택적으로 포함); 등을 지칭할 수 있다.

[0060] 또한, 둘 이상의 단계 또는 행위를 포함하는 본원에서 설명된 특정 방법에서, 단계 또는 행위의 순서는, 문맥에서 달리 명시되지 않는 한, 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서로 반드시 한정되지는 않는다는 점을 이해해야 한다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하며, 이의 호변이성질체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 및 적용 가능한 경우, 광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 다른 입체이성질체(부분입체이성질체)를 포함하는 입체이성질체 뿐만 아니라, 문맥에서 적용 가능한 경우, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 유도체(전구약물 형태 포함)를 포함한다. 문맥에서의 사용에 있어서, 용어 "화합물"은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 개시된 화합물의 다른 화합물, 예를 들어, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물 포함)뿐만 아니라, 특정한 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체로 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 문맥에서, 전술한 용어는 또한 활성 부위로의 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 화합물을 설명함에 있어서, 본 화합물에 연관된 다수의 치환체 및 변수들이 다른 것들 중에서 기술됨을 유의한다. 본원에 기술된 분자는 대체적으로 본 명세서에서 후술되는 바와 같은 안정적인 화합물인 것으로 당업자에 의해 이해된다.

[0062] 결합부  가 도시될 경우, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두는 도시된 화합물의 문맥 내에서 표현된다.

[0063] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물로, 예방적 처치를 포함한 치료가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축을 기술하기 위해 명세서 전반에서 이용된다. 인간 환자와 같은 특정한 동물에 특이적인 감염증, 질환 또는 질병 상태의 치료의 경우, 용어 "환자"는 가축, 예를 들어, 개 또는 고양이 또는 경작용 동물, 예를 들어, 말, 소, 양 등을 포함하는 특정한 동물을 지칭한다. 대체적으로, 본 발명에서, 용어 "환자"는, 용어의 이용의 문맥으로부터 달리 기술하지 않거나 암시되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

[0064] 용어 "효과적인"은 의도된 용도의 문맥 내에서 이용될 경우, 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 설명하기 위해 이용된다. 용어 "효과적인"은 본 출원에서 달리 기술되거나 또는 이용되는 모든 다른 유효량 또는 효과적인 농도 용어들을 포함한다.

- [0065] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 분해를 위해 기질 단백질을 표적화하여, 특정 기재 단백질로의 유비퀴틴의 전달을 촉진시키는 단백질 군을 지칭한다. 예를 들어, 세레블론은 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질로서, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 조합하여 유비퀴틴이 표적 단백질 상의 라이신에 부착되도록 하고, 이어서 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정 단백질 기재를 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 복합되어 유비퀴틴을 표적화된 단백질로 전달하는 역할을 한다. 대체적으로, 유비퀴틴 리가아제는, 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되도록; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되도록, 이러한 방식으로 계속 부착되도록 하는 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 단백질을 표시한다. 그러나, 단 하나의 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가되는, 모노유비퀴틴화에 한정되는 일부 유비퀴틴화의 경우가 존재한다. 모노유비퀴틴화 단백질은 분해를 위한 프로테아좀에 대해 표적화되지 않지만, 그 대신, 예를 들어 유비퀴틴을 결합할 수 있는 도메인을 가진 다른 단백질과의 결합을 통해, 그 세포 위치 또는 기능에 있어서 변경될 수 있다. 더욱 복잡한 문제인 유비퀴틴 상의 상이한 라이신은 E3에 의해 표적화되어 사슬을 만들 수 있다. 가장 일반적인 라이신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는, 폴리유비퀴틴을 만드는 데 사용되는 라이신이다.
- [0066] 용어 "단백질 표적 잔기" 또는 PTM은, 유비퀴틴 리가아제에 의한 단백질 또는 폴리펩티드의 분해가 일어날 수 있도록 표적 단백질 또는 다른 관심 단백질이나 폴리펩티드에 결합하고 그 단백질 또는 폴리펩티드를 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 배치시키거나 존재하게 하는 소분자를 설명하는 데 사용된다. 소분자 표적 단백질 결합 잔기의 비제한적인 예는 타우 단백질을 표적화하는 화합물을 포함한다.
- [0067] 용어 "표적 단백질"은 본 발명에 따른 화합물과의 결합 및 유비퀴틴 리가아제에 의한 분해에 대한 표적이 되는, 단백질 또는 폴리펩티드를 아래에서 설명하는 데 사용된다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 잔기는 연결기 군 L을 통해 ULM군에 연결된다.
- [0068] 타우 단백질 표적은 그 단백질에 결합하는 화합물 잔기를 식별하는 스크리닝에 사용할 수 있고, 본 발명에 따른 화합물 내로의 잔기의 혼입에 의해, 단백질의 활성 레벨은 치료 최종 결과를 위해 바뀔 수 있다.
- [0069] 용어 "질환 상태 또는 질환"은 단백질 변이(즉, 환자 체내에서 발견되는 단백질의 양이 상승함)가 발생하고, 환자 체내에서의 타우 단백질 분해가 이를 필요로 하는 환자에게 유익한 치료 또는 증상의 완화를 제공할 수 있는 임의의 질환 상태 또는 질환을 설명하는 데 사용된다. 특정 경우, 질환 상태 또는 질환은 완치될 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따른 화합물들을 사용하여 치료될 수 있는 질환 또는 질환 상태는, 예를 들어, 신경 퇴화, 헌팅톤 병 및 근육위축증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 바텐병, 척수 및 뇌에 대한 상해, 경련장애, 간질, 뇌종양, 뇌수막염, 다발성 경화증과 같은 자가면역질환, 신경섬유종증, 우울증, 근위축성 측삭경화증, 동정맥 기형, 뇌동맥류, 경질동정맥루, 두통, 기억 장애, 말초신경증, 포진후 신경통, 척수 종양, 뇌졸중과 같은 신경 세포 질환을 포함한다.
- [0071] 본원에서 사용되는 용어 "신경계 장애" 또는 "신경 장애"는 신경학적, 정신적, 심리적, 및/또는 뇌혈관 증상 또는 그에 기인하는 임의의 장애, 질환 및/또는 증후군을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "신경계 장애" 또는 "신경 장애"는 또한 뇌 및 신경계의 질환, 장애 또는 병태, 또는 정신 장애 또는 질환을 지칭한다. 신경 장애는, 투명중격 부재증, 획득 간질성 실어증, 급성 파종뇌척수염, ADHD, 에이디 동공, 에이디 증후군, 부신백질이영양증, 뇌량 무발생증, 에카르디 증후군, AIDS-신경학상 합병증, 알렉산더병, 알파병, 교대성 편마비, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증, 무뇌증, 동맥류, 안젤만증후군, 혈관중증, 산소결핍증, 실어증, 행위상실증, 거미막낭종, 지주막염, 아놀드키아리 기형, 뇌동정맥기형, 아스퍼거 증후군, 운동실조, 모세혈관확장증, 운동실조 및 소뇌/척수소뇌변성증, 주의력결핍 과다행동장애, 자폐증, 자율신경 실조증, 요통, 바쓰 증후군, 바텐병, 베커 근육긴장증, 베체트병, 벨마비, 양성본태성안검경련, 양성국소근위축증, 양성두개내고혈압, 베른하르트-로스 증후군, 빈스완거병, 본태성 안검연축, 블록슬즈베르거 증후군, 완신경총 출산 손상, 완신경총 손상, 브래드부리-글리스턴 증후군, 뇌 및 척추 종양, 뇌동맥류, 뇌 손상, 브라운 세커드 증후군, 연수척수 근위축증, 카나반병, 수근관 증후군 작열통, 해면종, 해면상 혈관종, 해면상 혈관기형, 중심척수 경추 증후군, 중심척수 증후군, 중추통증 증후군, 두부장애, 소뇌장애, 소뇌저형성, 뇌동맥 파리, 뇌동맥 경화증, 뇌 위축, 뇌각기형, 대뇌성거인증, 뇌저산소증, 뇌성마비, 뇌-눈-얼굴-골격 증후군, 샤르코마리투스병, 키아리 기형, 무도병, 가시세포증가무도병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 만성 기립성조절장애, 만성 통증 코케인 증후군 (Type II), 코핀-로우리 증후군, COFS, 거대후두각, 뇌사 및 지속성식물상태, 복합부위 통증 증후군, 선천성 안면마비, 선천성 근무력증, 선천성 근육병증, 선천성 혈관성 동맥류, 기형, 피질기저핵변성, 두개동맥염, 두개골

조기유합증, 크로이즈펠트-야콥병, 누적외상성장애, 쿠싱 증후군, 거대세포봉입체증, 거대세포바이러스 감염, 춤추는 눈-춤추는 발 증후군, 댄디-워커 증후군, 도슨병, 안구신경형성부전, 파킨슨 병으로 인한 뇌 심부 자극, 데저린-클럼케 마비, 치매, 다발경색성 치매, 의미 치매, 피질하 치매, 루이소체 치매, 치아상 소뇌성 운동 실조증, 치열 돌기 위축, 피부근염, 발달적 실행장애, 데빅 증후군, 당뇨병성말초신경염, 광범위경화증, 자율신경 실조증, 난필증, 난독증, 연하곤란, 통합운동장애, 마이오클로누스성 소뇌근실조증, 진행성 소뇌근실조증, 근육 긴장 이상, 조기 유아기 간질, 뇌병증, 빈안장 증후군, 기면성 뇌염, 뇌류, 뇌병증, 뇌척수막 혈관 종증, 뇌전증, 에르브-뒤시엔스 및 데저린-클럼케 마비, 에르브 마비, 파브리병, 파르 증후군, 실신발작, 가족성 자율신경 이상증, 가족성 간혈관종, 가족성 특발성 기저핵 석회화, 가족성 주기성 마비, 가족성 경련성 마비, 열선 경련, 피셔 증후군, 영아 저긴장 증후군, 프리드라이히 실조증, 전두측두엽 치매, 고세병, 게르스트만 증후군, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 거대세포 동맥염, 거대세포 포함 질환, 공세포백색질장애, 설인신경통, 갈랭-바레 증후군, 할러포르텐-스파츠병, 두부 외상, 두통, 지속성 편두통, 반측 안면경련, 편측 마비, 유전성 신경병증, 유전성 연축성대마비, 레프섬병, 대상포진, 귀 대상포진, 히라야마 증후군, 홀메스-아디 증후군, 전전뇌증, HTLV-1 관련 척수증, 헌팅턴병, 수두무뇌증, 수두증, 정상뇌압 수두증, 척수공동증, 과잉행동증, 고코르티솔증, 수면과다증, 고긴장증, 영아 근긴장저하, 저산소증, 면역매개성 뇌척수염, 포함체 근육염, 색소실조증, 영아 긴장감퇴, 영아 신경축삭 퇴행위축, 영아 피탄산축적병, 영아 레프섬병, 영아 경련, 염증성 근육병증, 대후두공뇌 탈출기형, 장내 지방영양장애, 두개 낭종, 두개내 고혈압, 이삭 증후군, 주버트 증후군, 킨스-세이어 증후군, 케네디병, 킨스번 증후군, 클라인-레빈 증후군, 클리펠-파일 증후군, 클리펠-트레노네이 증후군 (KTS), 클뤼바-뷰시 증후군, 코르사코프 기억상실 증후군, 크라베병, 쿠겔베르그-웰란더병, 쿠루, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 랜도-크레프너 증후군, 외측 대퇴부 피부신경 포착증, 연수외측 증후군, 학습장애, 라이병, 레눅스가스토 증후군, 레쉬 니한 증후군, 대뇌백질위축증, 레빈-크리클리 증후군, 루이체 치매, 지질축적병, 무뇌이랑증, 락트-인 증후군, 루게릭병, 신경계 루푸스 후유증, 라임병-신경계 합병증, 마카도 조셉병, 대뇌증, 조광증, 거뇌증, 멜케르손-로젠탈 증후군, 뇌수막염, 수막염 및 뇌염, 멘케스병, 지각이상성 대퇴신경통, 변색성 백혈구 감소증, 수두증, 편두통, 밀러-피셔 증후군, 미니스트로크, 미토콘드리아 근병증, 피비우스 증후군, 단일사지 근위축증, 운동 뉴런증, 모야모야병, 점액지질증, 뮤코다당증, 다초점성 운동신경병증, 다경색치매, 다발성 경화증, 다계통위축, 기립성 저혈압성 다계통위축, 근위축증, 선천성 근무력증, 중증 근무력증, 골수강직성 확산성 경화증, 영아 근간대성 뇌병증, 근육간대경련, 근육병, 선천성 근육병, 갑상샘중독성 근질환, 근육 긴장증, 선천성 근육긴장증, 기면증, 유극적혈구신경증, 뇌내 철분 축적성 신경퇴화, 신경섬유종증, 신경이완제 약성 증후군, AIDS의 신경학상 합병증, 라임병의 신경학상 합병증, 거대세포바이러스 감염의 신경학상 결과, 폼페병의 신경학상 증상, 루푸스의 신경학상 후유증, 시속척수염, 신경근긴장증, 신경세포 연쇄구균증, 신경세포 이동장애, 유전성 신경장애, 신경독증, 해면모반증, 니만피크병, 정상압수두증, 후두부 신경통, 비만증, 잠재 척추 파열증 단계, 오타하라 증후군, 올리브교소뇌 위축증, 안구간대경련 근간대경련, 기립성 저혈압, 오셀리반-맥러드 증후군, 운동과다 증후군, 만성통증, 통증, 판토텐네이트 키나아제 결함 신경퇴화, 부수종양성 증후군, 지각이상증, 파킨슨병, 발작성 무도무정위운동, 발작성 편두통, 패리-롬버그병, 펠리체우스-메르츠바하병, 페나-쇼키어 II 증후군, 척추주위 낭종, 주기성 마비, 말초신경병증, 뇌실주위 백질연화증, 지속성 식물상태, 전반적 발달장애, 피탄산축적병, 피크병, 신경근병증, 이상근증후군, 뇌하수체선종, 다발성근염, 폼페병, 공뇌증, 대상포진 후 신경통, 급성과중성 뇌척수염, 폴리오 후 증후군, 체위성 저혈압, 체위성 기립 빈맥증후군, 체위성 빈맥증후군, 일차성 치아위축증, 일차성 측삭경화증, 일차성 진행성 실어증, 프리온병, 진행성 안면위축증, 진행성 보행성 운동실조증, 진행성 다초점백질 뇌병증, 진행성 경화성 회백질위축증, 진행성 핵상성 마비, 안면실인증, 가성뇌종양, 람세이 헌트 증후군 I(이전 명칭), 람세이 헌트 증후군 II(이전 명칭), 라스무센 뇌염, 복합부위 통증 증후군, 레프섬병, 영아 레프섬병, 반복성 운동 장애, 반복성 긴장 장애, 하지불안 증후군, 레트로바이러스 관련 골수증, 레트 증후군, 라이 증후군, 릴리-데이 증후군, 천골신경 뿌리 낭종, 성 비투스병, 침샘질환, 잔트호프병, 쉴더병, 분열뇌증, 자이텔버거병, 발작장애, 의미적 치매, 중격-시신경 형성이상, 혼들린아이 증후군, 대상포진 사이-드래거 증후군, 쇼그렌 증후군, 수면무호흡증, 수면병, 소토스 증후군, 강직증, 이분척추, 척수경색, 척수손상, 척수종양, 척수성 근위축증, 척수소뇌 위축증, 척수소뇌 변성증, 스틸-리처드슨-울스제브스키 증후군, 강직인간 증후군, 강직성 변성증, 뇌일혈, 스티지-웨버 증후군, 아급성 경화성 범뇌염, 뇌피질 동맥경화성 뇌증, 돌발성 편측 신경통 유사 결막 충혈 눈물 두통(SUNCT) 삼킴장애, 시테난 무도병, 실신, 매독성 척수경화증, 뇌 호중구 감소증, 동결혈류증, 전신 흥반 루푸스, 척수 매독성 지연운동이상증, 탈로프 낭종, 테이-삭스병, 측두동맥염, 묶인 척수 증후군, 톱센 근육긴장증, 흉곽출구 증후군, 갑상선중독 근질환, 동통성 틱, 토트 마비, 투렛 증후군, 일과성 허혈성 발작, 전달성 해면상 뇌증, 횡단성 척수염, 외상성 뇌손상, 수전증, 삼차 신경통, 열대성 경성대마비, 결절성 경화증, 혈관성 발기 종양, 일시적 동맥염을 포함하는 혈관염, 폰 에코노병, 폰 히펠-린다우병(VHL), 폰 레클링하우젠병, 발렌버그 증후군, 베르드니히-호프만병, 베

르니케-코르사코프 증후군, 웨스트 증후군, 편타증, 휘플씨병, 윌리엄스 증후군, 윌슨병, X-연관성 척수구근 위축증, 또는 젤레거 증후군을 포함하지만, 이에 국한되지는 않는다.

- [0072] 용어 "생리활성제"는, 본 발명의 화합물 이외의, 본 발명의 화합물이 사용되는 의도된 치료 및/또는 방지/예방을 수행하는 데 도움이 되는 생물학적 활성을 가진 제제로서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 제제를 설명하는 데 사용된다.
- [0073] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서 전반에 걸쳐, 적용 가능한 경우, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키는 목적으로, 환자의 위장관의 위장액 내에서의 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 존재하는 하나 이상의 화합물의 염 형태를 설명하는 데 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 및 암모늄염으로부터 유래된 것 및 약제학 분야에 공지된 다수의 다른 산 및 염기를 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.
- [0074] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 유도체"는 본 명세서 전반에 걸쳐, 환자에게 투여시 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사물질을 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 형태(예를 들어, 에스테르, 아마이드 및 다른 전구약물군)를 설명하는 데 사용된다.
- [0075] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.
- [0076] 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소를 함유한 화합물, 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화된 방향족일 수 있는 화합물, 및 아릴기, 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 포함하는 화합물을 의미한다.
- [0077] 용어 "알킬"은 그의 문맥 내에서, 선형, 분지-사슬 또는 고리형 완전 포화 탄화수소 라디칼 또는 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_{10} , 보다 바람직하게는 C_1-C_6 , 대안적으로는 C_1-C_3 알킬기를 의미하며, 이는 임의로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는, 다른 것들 중에서, 메틸, 에틸, n-부틸, 2차-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 이소프로필, 2-메틸-프로필, 시클로프로필, 시클로-프로필-메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥틸에틸, 시클로헥실에틸 및 시클로헥실이다.
- [0078] 용어 "저급 알킬"은 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다.
- [0079] 용어 "치환되지 않은"은 수소 원자로만 치환된 것을 의미한다. C_0 를 포함하는 탄소 원자의 범위는, 탄소가 부재하고 H로 치환됨을 의미한다. 따라서 C_0 내지 C_6 인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 탄소 원자를 포함하고, C_0 의 경우, H가 탄소를 대신한다. 용어 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"은, 문맥 내에서 분자상의 임의의 위치의 탄소(또는 질소)에서의 하나 이상의 치환기(본 발명에 따른 화합물의 잔기 상에서 독립적으로 5개까지의 치환기, 바람직하게는 3개까지의 치환기, 종종 1개 또는 2개의 치환기, 및 그들 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환기를 포함할 수 있음)를 독립적으로(즉, 하나 이상의 치환기가 발생하는 경우, 각각의 치환기는 다른 치환기에 독립적임) 의미하며, 치환기로서, 히드록실, 티올, 카복실, 시아노($C\equiv N$), 니트로(NO_2), 할로젠(바람직하게는, 특히 알킬기, 특히 트리플루오로메틸과 같은 메틸기 상의 1, 2 또는 3 할로젠), 알킬기(바람직하게는, C_1-C_{10} , 보다 바람직하게는, C_1-C_6), 아릴(특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들어, 벤질 또는 벤조일), 알콕시기(바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 포함하는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 아실(바람직하게는, C_1-C_6 아실), 알킬렌 에스테르(바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴기로 치환되는 부착이 에스테르기보다는 알킬렌기에 있음)를 포함하는 에스테르 또는 티오에스테르(바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴, 할로젠(바람직하게는, F 또는 Cl), 아민(알킬기가 1개 또는 2개의 히드록실기로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 아민 또는 C_1-C_6 디알킬 아민을 더 포함하는 5- 또는 6-원 고리형 알킬렌 아민을 포함함) 또는 선택적으로 치환된 $-N(C_0-C_6 \text{ 알킬})C(O)(O-C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 기 (이는 단일 할로젠, 바람직하게는 염소 치환기를 함유하는 알킬기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 선택적으로 치환될 수 있음), 히드라진, 바람직하게는 1개 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환된 아마이드(1개 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 선택적으로 치환된 카복사미드를 포함함), 알칸올(바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알칸산(바람직하게는, C_1-C_6

알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 발명에 따른 치환기는, 예를 들어 $-\text{SiR}_1\text{R}_2\text{R}_3$ 기를 포함하며, 여기에서, 각각의 R_1 및 R_2 는 본원에서 달리 설명되는 바와 같고, R_3 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기, 바람직하게는 R_1 , R_2 , R_3 는 이러한 문맥에서 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬기(이소프로필기 또는 t-부틸기를 포함함)이다. 전술한 각각의 기는 치환된 잔기에 직접적으로 연결될 수 있거나, 대안적으로, 치환기는, 선택적으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_m-$ 또는 대안으로 선택적으로 치환된 $-(\text{OCH}_2)_m-$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$, 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 기를 통해, 치환된 잔기(바람직하게는, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기의 경우)에 연결될 수 있고, 이는 전술한 치환기 중 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌기 $-(\text{CH}_2)_m-$ 또는 $-(\text{CH}_2)_n-$ 기, 또는 에틸렌 글리콜 사슬과 같은 다른 사슬은, 위에서 나타낸 바와 같이, 사슬 상의 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 알킬렌기 상의 바람직한 치환기는 할로젠 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ (바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_3$)알킬기를 포함하고, 이는 1개 또는 2개의 히드록실기, 1개 또는 2개의 에테르기($\text{O-C}_1\text{-C}_6$ 기), 3개 이하의 할로기(바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 선택적으로 치환된 아미드(바람직하게는 전술한 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄기(중중, 1개 또는 2개의 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 알킬 치환기를 가지고, 더 치환될 수 있음)로 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기(중중 단일 메틸렌기)는 1개 또는 2개의 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기, 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 0-메틸기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 발명에서, 분자의 잔기는 5개까지의 치환기, 바람직하게는 3개까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 잔기는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0080]

용어 "치환된"(각 치환기는 임의의 다른 치환체와 독립됨)은 또한, 사용되는 문맥 내에서 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, 할로젠, 아미도, 카복사미도, 술폰아미드를 포함하는 술폰, 케토, 카복시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 에스테르(옥시에스테르 또는 카보닐에스테르), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 케토, 우레탄 $-\text{O-C(O)-NR}_1\text{R}_2$ 또는 $-\text{N(R}_1\text{)-C(O)-O-R}_1$, 니트로, 시아노 및 아민(특히 1개 또는 2개 히드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬렌- NR_1R_2 , 모노- 또는 디- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 치환된 아민을 포함함)을 의미한다. 이러한 기 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환기는, 치환기가 이용되는 문맥에 따라, 예를 들어 $-\text{NH}-$, $-\text{NHC(O)}-$, $-\text{O}-$, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_m-$ (여기에서, m 및 n은 문맥상, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$, SO_2- 또는 $-\text{NH-C(O)-NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-(\text{CH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $-(\text{OCH}_2)_n\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$, $-(\text{OCH}_2)_n\text{NHC(O)-R}_1$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)-NR}_1\text{R}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{-R}_5$, $-\text{S(O)-R}_5$ (R_5 은 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 또는 $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_1\text{R}_2$ 기임), NO_2 , CN 또는 할로젠(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함한다. R_1 및 R_2 는 각각, 문맥 내에서, H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 이하의 할로젠기, 바람직하게는 불소로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 이용된 치환기의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리기를 의미한다. 알킬렌기는, 비록 다수의 다른 기들이 치환기로서 이용될 수 있지만, 바람직하게는 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기(결과적으로 키랄 중심을 제공하는 메틸, 에틸 또는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸이 바람직함), 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 전술한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 $\text{O-C(O)-NR}_1\text{R}_2$ 기(여기에서, R_1 및 R_2 는 본원에서 달리 기술된 바와 같음)로 본원에서 달리 기술된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양하게 선택적으로 치환된 잔기는 3개 이상의 치환기, 바람직하게는 3개 이하의 치환기 및 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다. 화합물 내 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 어떠한 치환도 표시되지 않는 예에서, 그 치환기는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것이 주지된다.

[0081]

용어 "아릴" 또는 "방향족"은, 문맥 내에서, 단일 고리(예를 들어, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리(예를 들어, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환되거나(본원에서 달리 기재된 바와 같이) 치환되지 않은 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 이용가능한 안정된 위치에서 또는 제시된 화학 구조식 내에서 달리 지시된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는, 문맥 내에서, 다른 것들 중에서, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템(예를 들어, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등)과 같은 고리(단일

고리) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로고리 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴"기를 포함할 수 있고, 이는 전술된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴기 중에는, 다른 것들 중에서, 질소-함유 헤테로아릴기, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈 이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 푸란, 피란, 시클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 및 질소, 황 및 산소 중에서 선택되는 2개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 티아졸, 티아디졸, 이소티아졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 페노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 페녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 피리드옥사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸이 포함되고, 이들 모두는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0082] 용어 "헤테로고리"는 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 O, N 또는 S를 함유하고 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 고리형 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 잔기는 사용되는 문맥에 따라 헤테로고리의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 본원에 기술되어 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 예시적인 비방향족 헤테로고리기는, 다른 것들 중에서 본원에 기술된 바와 같은, 예를 들어 피롤리디닐, 피롤리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 모르폴리닐, 테트라히드로피라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 피리돈, 2-피롤리돈, 에틸렌요소, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 프탈이미드 및 숙신이미드를 포함한다.

[0083] 용어 "병용 투여" 또는 "병행 요법"은, 적어도 2종의 화합물 또는 조성물이 환자에게 동시에 투여되되, 그 2종 이상의 화합물 각각의 유효량 또는 유효농도가 주어진 시점에서 환자 체내에서 발견될 수 있도록 하는 것을 의미한다. 본 발명에 따른 화합물이 환자에게 동시에 병용 투여될 수 있지만, 이 용어는, 주어진 시간에서 대상체 내에서 모든 병용 투여된 화합물 또는 조성물의 유효농도가 발견되는 경우, 2종 이상의 제제의 동시 투여 또는 상이한 시간의 투여를 모두 포함한다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 전술한 하나 이상의 본 발명의 화합물은 특히 항암제를 포함하여 적어도 하나의 추가적인 생리활성제와 조합되어 병용 투여된다. 본 발명의 특별한 양태에서, 화합물의 병용 투여는 항암 요법을 포함하는 상승 치료로 결부된다.

[0084] 본 발명은 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가아제에 내인성 단백질을 도입시키는 기능을 갖는 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 특히, 본 발명은 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 제공하며, 타우 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서의 유용성을 발견한다. 본원에서 제공되는 화합물의 이점은, 타우 단백질의 분해/억제에 부합하는 광범위한 약리학적 활성이 가능하다는 것이다.

[0085] 이와 같이, 본 발명은 타우 단백질 표적 결합 잔기("PTM")에 결합된 E3 유비퀴틴 리가아제 표적화 잔기("ULM")를 포함하는 화합물 및 조성물을 제공하며, 이는 타우 단백질의 분해(및/또는 억제)로 이어지는 타우 단백질의 유비퀴틴화를 초래한다. 본 발명은 또한 조성물 라이브러리 및 이의 사용법을 제공한다.

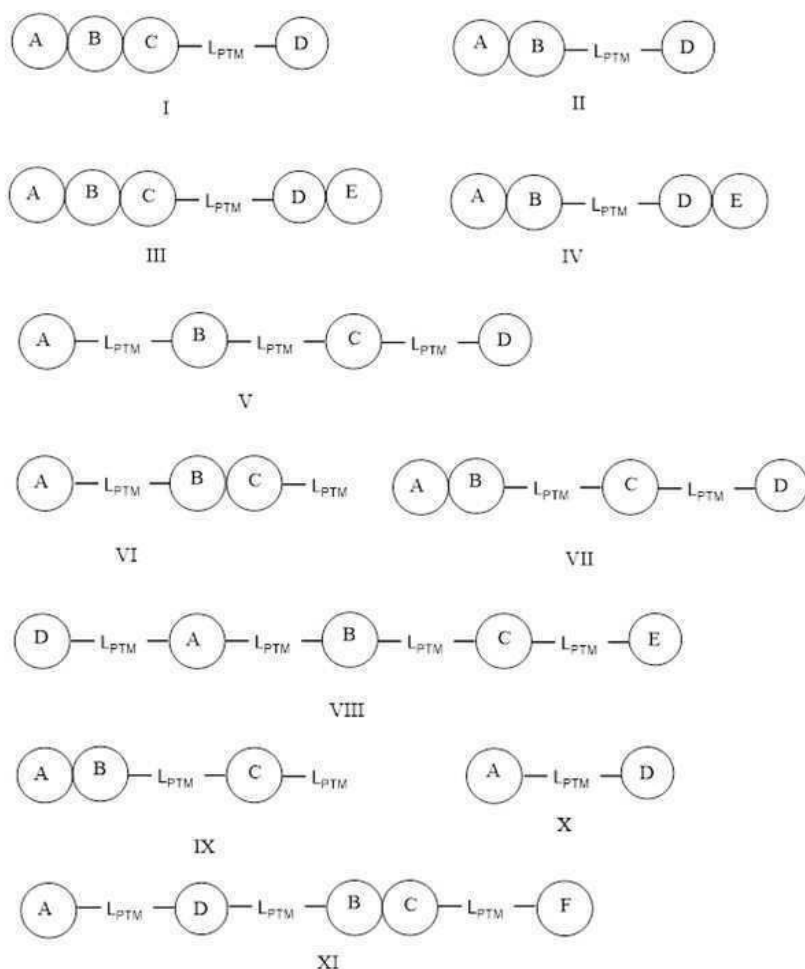
[0086] 본 발명은 리간드, 예를 들어, VHL 또는 세레블론과 같은 유비퀴틴 리가아제에 결합할 수 있는 소분자 리간드(예를 들어, 2,000, 1,000, 500 또는 200달톤 이하의 분자량)를 포함하는 화합물을 제공한다. 화합물은 또한, 표적 단백질의 분해(및/또는 억제)를 위해 그 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접되어 위치되도록, 표적 단백질에 결합할 수 있는 잔기를 포함한다. 소분자는 전술한 것 외에, 펩티드가 아닌, 즉 일반적으로 펩티드로 간주되지 않는, 예를 들어, 4, 3, 또는 2개 미만의 아미노산을 포함하는 분자일 수도 있다. 본 발명에 따르면, PTM, ULM 또는 PROTAC 분자는 소분자일 수 있다.

[0087] 일 구현예에서, 본 발명은 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 조성물을 제공한다. 조성물은 정의된 화학 구조식에 따른(바람직하게는 VHL 또는 세레블론에 대한) 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기 및 바람직하게는 연결기를 통해 함께 연결된 타우 단백질 표적화 잔기를 포함하되, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기는 유비퀴틴 경로 단백질을 인식하고, 표적화 잔기는 타우 단백질을 인식하여, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기는 타우 표적화 잔기에 결합된다.

[0088] 다른 구현예에서, 본 발명은 화합물의 라이브러리를 제공한다. 라이브러리는 하나 이상의 화합물을 포함하며, 여기서 각각의 조성물은 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기(바람직하게는, VHL 또는 세레블론) 및 타우 단백질 결합 잔기를 가지고, ULM은(바람직하게는 연결기 잔기를 통해) 타우에 결합되고, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔

기는 유비퀴틴 경로 단백질, 특히, E3 유비퀴틴 리가아제를 인식한다.

- [0089] 다른 구현예에서, 본 발명은 세포 내 표적 단백질(예를 들어, 타우)을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 방법은 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기 및 바람직하게는 연결기 잔기를 통해 연결된 표적화 잔기를 포함하는 이작용성 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 본원에서 달리 기술된 바와 같이, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기는 표적화 잔기에 결합되고, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치될 경우 표적 단백질의 분해를 일으켜 결과적으로 표적 단백질의 영향을 저해/억제시키고 단백질 레벨을 조절하도록, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기는 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, VHL, 세레블론)을 인식하고, 표적화 잔기는 표적 단백질(예를 들어, 타우)을 인식한다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 레벨의 조절은 환자의 세포 내에서의 해당 단백질의 레벨을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 제공한다.
- [0090] 또 다른 구현예에서, 본 발명은, 단백질의 분해가 환자의 체내에서 치료 효과를 생성하는, 단백질(예를 들어, 타우)을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 선택적으로 다른 생리활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환 상태 또는 질환은 미생물 제제 또는 바이러스, 박테리아, 진균류, 원생 동물 또는 다른 미생물과 같은 다른 외인성 제제에 의해 야기되는 질환이거나, 질환 상태 및/또는 질환으로 이어지는 단백질 즉, 타우 단백질의 축적 또는 응집의 과발현에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.
- [0091] 하나의 양태에서, 본 발명은 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 조성물은 E3 유비퀴틴 리가아제, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기 및 바람직하게는 연결기를 통해 함께 연결된 단백질 표적화 잔기를 포함하되, 유비퀴틴 경로 단백질 결합 잔기는 유비퀴틴 경로 단백질을 인식하고, 표적화 잔기는 표적 단백질(예를 들어, 타우)을 인식한다. 이러한 화합물은 본원에서 다음의 일반적인 화학 구조식을 갖는 PROTAC 화합물 또는 PROTAC으로 지칭될 수 있다:
- [0092] ULM-L-PTM을 갖는 이작용성 화합물,
- [0093] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 거울상 이성질체, 입체이성질체, 용매화물, 다형체 또는 전구약물을 갖는 이작용성 화합물로서,
- [0094] ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제와 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고;
- [0095] PTM은 타우 단백질을 분해하는 타우 단백질 표적화 잔기를 포함하는 소분자이고;
- [0096] L은 ULM 및 PTM을 연결하는 결합부 또는 화학적 연결 잔기이다.
- [0097] 특정 구현예에서, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 폰 히펠 린도우(VLM), 세레블론(CLM), 마우스 이중-분 상동체2(MLM), 및 IAP(ILM)로 이루어진 군의 일원을 표적화한다.
- [0098] 하나의 양태에서, 전술한 내용은 타우 단백질 결합 잔기(PTM)를 제공한다. 특정 구현예에서, PTM은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 또는 화학식 XI으로 나타내어진다:



[0099]

여기에서:

[0100]

[0101]

A, B, C, D, E, 및 F는, 고리 사이의 접촉이 고리 융합을 나타내는, 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0102]

L_{PTM} 은, 하나 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴) 또는 -O-, -S-, $-NR_{PTM}^1$ (여기에서, R_{PTM}^1 은 H 또는 알킬로부터 선택됨), -N=N-, -S(O)-, -SO₂-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHSO₂-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH-의 군으로부터 선택되는 하나 이상의 작용기에 의해 선택적으로 차단된, 결합부, 알킬, 알케닐 또는 알키닐로부터 선택되되, 전술한 작용기는 연결기의 양 말단 중 하나에 선택적으로 위치될 수 있다.

[0103]

특정 구현예에서, 아릴 및 PTM의 A, B, C, D, E 및 F의 헤테로아릴 고리는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 할로겐, 히드록실, 알콕시, 플루오로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 트리플루오로메틸, 및 시아노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 전술한 알킬 및 알케닐기는 추가로 치환된다.

[0104]

특정 구현예에서, A, B, C, F 또는 이들의 조합 중 적어도 하나의 고리는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.

[0105]

특정 구현예에서, PTM은 화학식 I의 화학 구조식을 갖되:

[0106]

A, B 및 C 고리는 독립적으로 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;

[0107]

L_{PTM} 은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고,

[0108]

D는 6-원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되되,

[0109] 여기에서 A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.

[0110] 다른 특정 구현예에서, PTM은 화학식 I의 화학 구조식을 갖되:

[0111] A 및 C는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;

[0112] B는 5-원 헤테로아릴 고리이고;

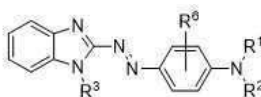
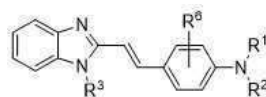
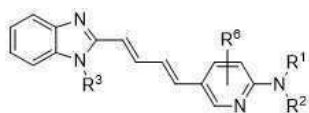
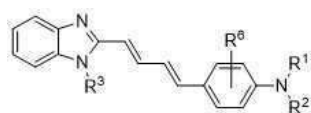
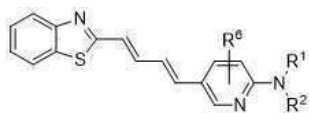
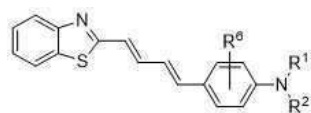
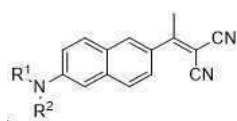
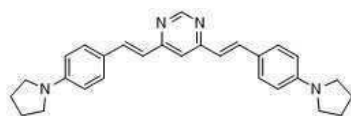
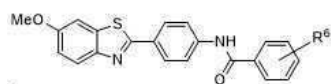
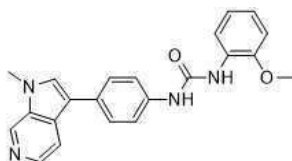
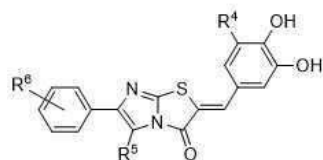
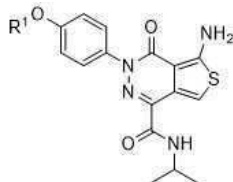
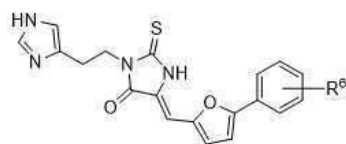
[0113] L_{PTM} 은 결합부이고;

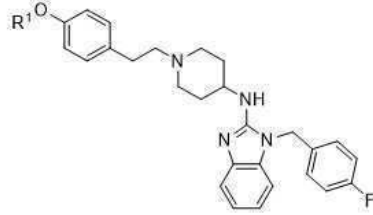
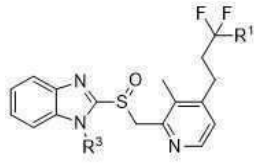
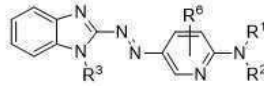
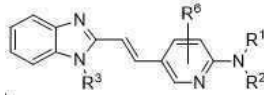
[0114] D는 6-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리이고;

[0115] 여기에서 A, B, C 및 D는 선택적으로 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노 또는 시아노로 독립적으로 치환되고, A, B, C 및 D 고리 중 임의의 것 중의 하나의 질소 원자는 헤테로원자 또는 다른 헤테로원자가 직접적으로 부착되는 탄소 원자에 직접적으로 연결되지 않는다.

[0116] 다른 구현예에서, PTM은 화학식 III 또는 화학식 IV의 화학 구조식을 가지고, A, B 및 C는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고, L_{PTM} 은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고, D 및 E는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이되, A, B, C, D 및 E는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.

[0117] 특정 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조식으로 나타내어진다:





여기에서:

R^1 , R^2 및 R^3 은 H, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

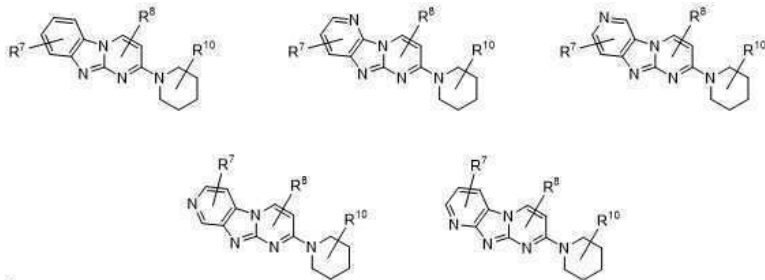
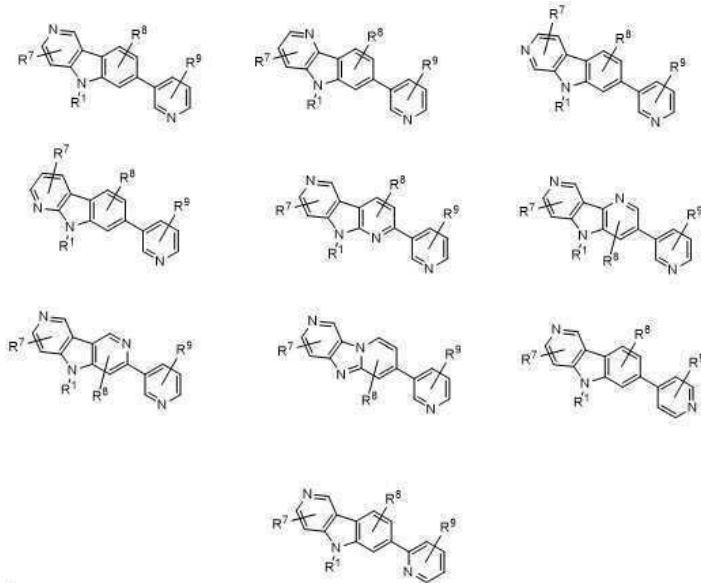
R^4 및 R^5 는 H, 메틸, 에틸 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되고;

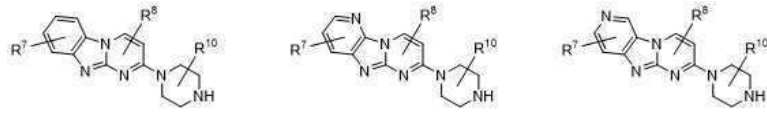
R^6 은 H, 메틸, 에틸 및 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이되,

PTM은 L을 통해 ULM에 결합된다.

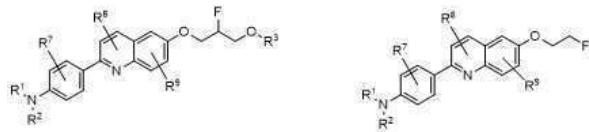
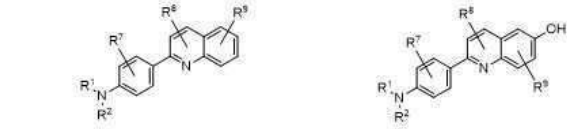
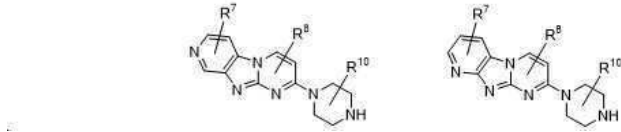
본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 하나 이상의 ULM(VLM 또는 CLM) 기에 공유 결합되거나, 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 ULM(VLM 또는 CLM) 기에 부착된 연결기이다.

특정 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조식으로 나타내어진다:

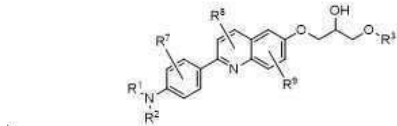




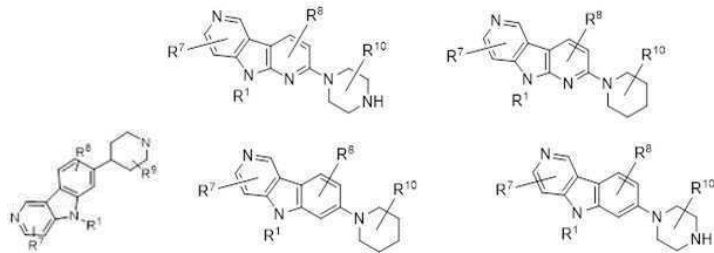
[0136]



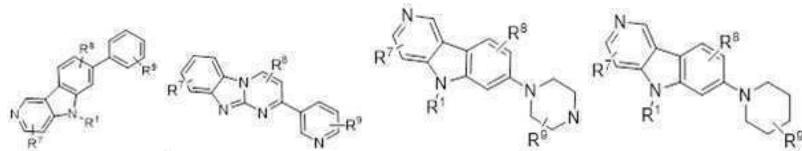
[0137]



[0138]



[0139]

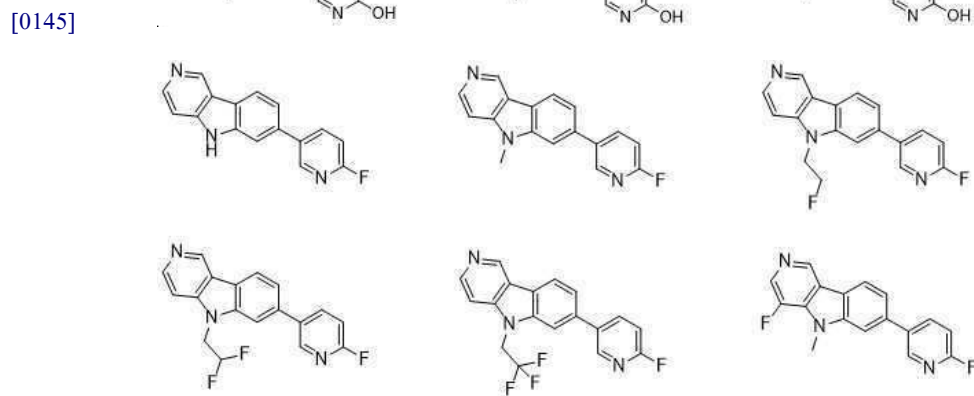
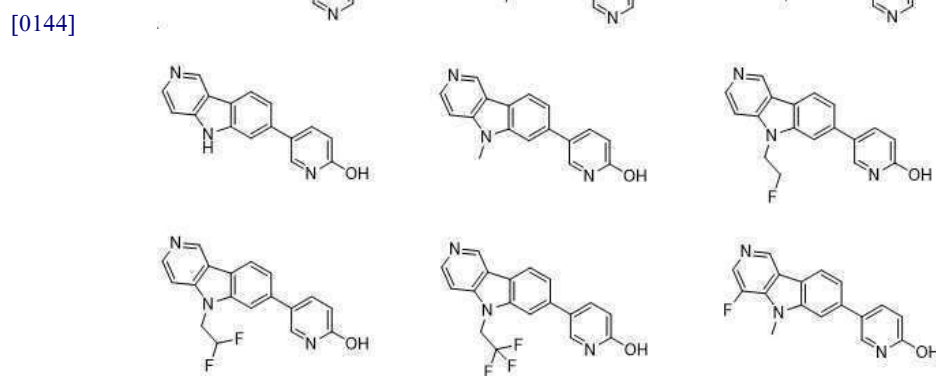
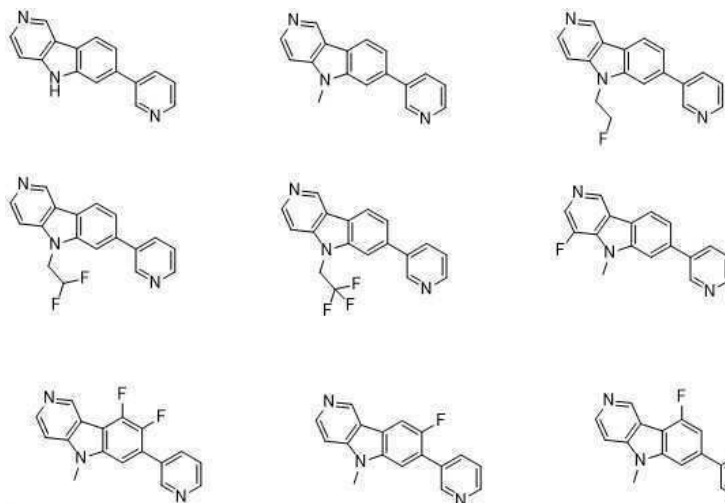


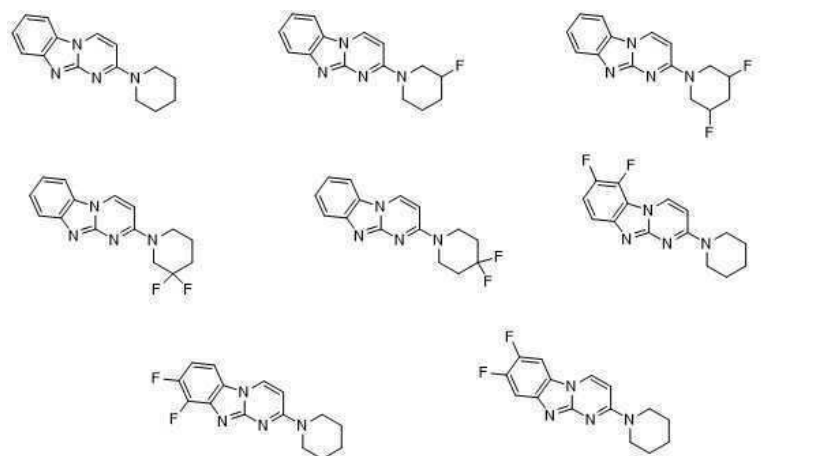
[0140] 여기서:

[0141] R^1 , R^2 및 R^3 는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0142] R^7 , R^8 , R^9 및 R^{10} 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 아세틸아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 8개의 치환기이되, PTM은 L 을 통해 ULM(VLM 또는 CLM)에 결합된다.

[0143] 추가적인 특정 구현예에서, PTM은 다음의 화학적 구조로 나타내어진다:



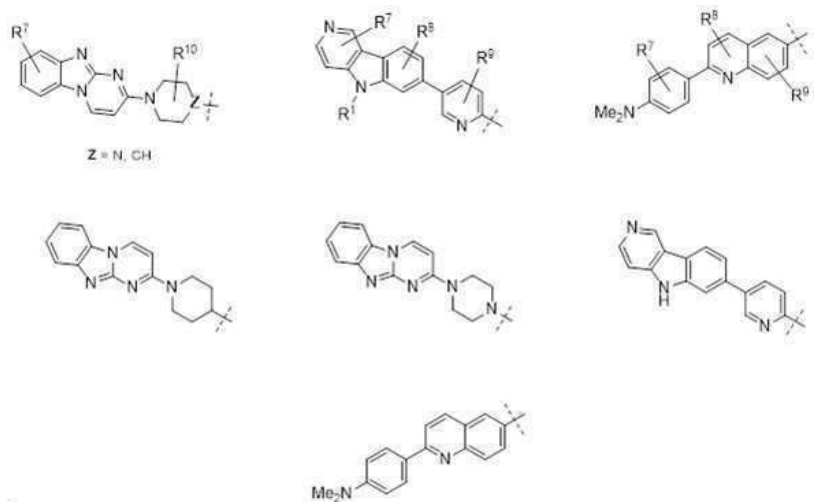


[0147]

[0148]

[0149]

특정 구현예에서, PTM에 대한 연결기의 부착점은 점선으로 표시된 바와 같다.



[0150]

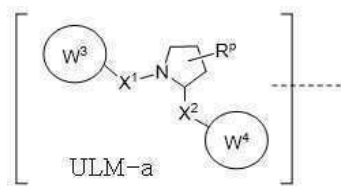
[0151]

[0152]

일 양태에서, ULM은 VHL이다.

[0153]

본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 특정 구현예에서, ULM은 VLM이고, 다음의 ULM-a기로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0154]

[0155]

여기에서:

[0156]

점선은, 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM 또는 VLM 또는 CLM(예를 들어, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM'), 또는 적어도

하나의 PTM, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM'을 연결기의 다른 말단에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착점을 나타내고;

[0157] X^1 , X^2 는, 결합부, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2 의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0158] R^{Y3} , R^{Y4} 는 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실이고;

[0159] R^P 는 H, 할로, -OH, C_{1-3} 알킬의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기이고;

[0160] W^3 는, 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$), 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$) X^3 , -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

[0161] X^3 는 C=O, R^1 , R^{1a} , R^{1b} 이고

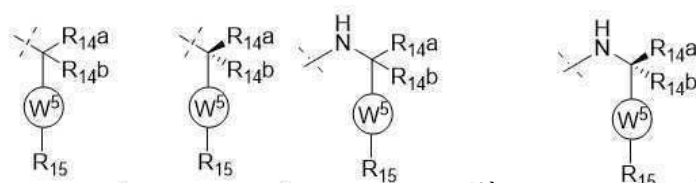
[0162] R^1 , R^{1a} , R^{1b} 는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$, 및 $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

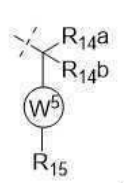
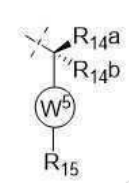
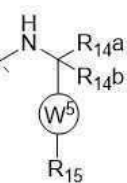
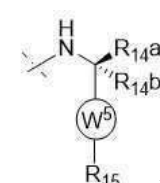
[0163] 여기에서 T는 X1에 공유 결합되고;

[0164] W^4 는 선택적으로 치환된 -NR1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR1-T-헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 -NR1-T-헤테로고리이고, 여기에서 -NR1은 X2에 공유 결합되고, R1은 H 또는 CH3, 바람직하게는 H이다.

[0165] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, T는 선택적으로 치환된 알킬, $-(CH_2)_n-$ 기의 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 메틸렌기는 할로젠, 메틸, 1개 이상의 할로젠 또는 -OH 기 또는 선택적으로 치환된 아미노산 측쇄로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기의 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0166] n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2, 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다.



[0167] 특정 구현예에서, W^4 는, , ,  또는  이되, R_{14a} , R_{14b} 는 H, 할로 알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬의 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0168] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, W^5 는 페닐 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

[0169] R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , N, $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬의 군으로부터 선택된다.

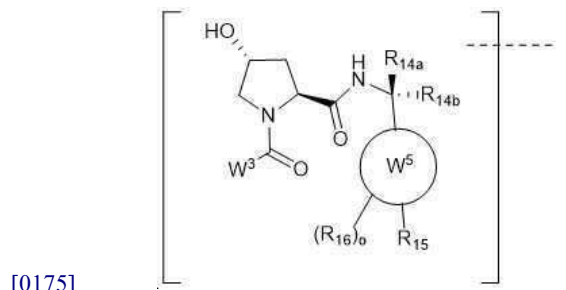
[0170] 추가적인 구현예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 W^4 치환기는 본원에 개시된 식별된 화합물에서 발견되는 W^4 치환기를 특정적으로 (및 기술된 특정 화합물에 제한 없이) 또한 포함한다. 이들 각각의 W^4 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 W^3 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[0171] 추가적인 특정 구현예에서, ULM-a는 피롤리딘 잔기에서 1-3 R^P 로 선택적으로 치환된다. 각각의 R^P 는 독립적으로 H, 할로, -OH, C_{1-3} 알킬이다.

[0172] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, W^3 , W^4 는 하나 이상의 PTM 기에 부착된 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0173] 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0174] 특정 구현예에서, ULM은 VHL이고, 다음의 화학 구조식으로 표시된다:

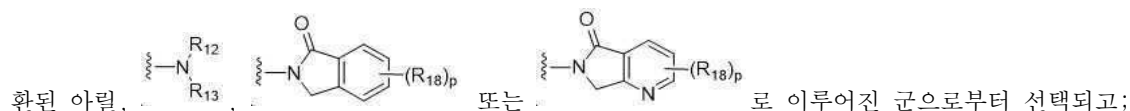


[0176] 여기에서:

[0177] W^3 은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 의 군으로부터 선택되고;

[0178] R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R_9 , R_{10} 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0179] R_{11} 은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치



[0180] R_{12} 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0181] R_{13} 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬의 군으로부터 선택되고;

[0182] R_{14a} , R_{14b} 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0183] W^5 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

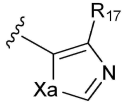
[0184] R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬(각각 독립적으로, 선택적으로 치환됨)의 군으로부터 선택되고;

[0185] R_{16} 은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0186] o 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

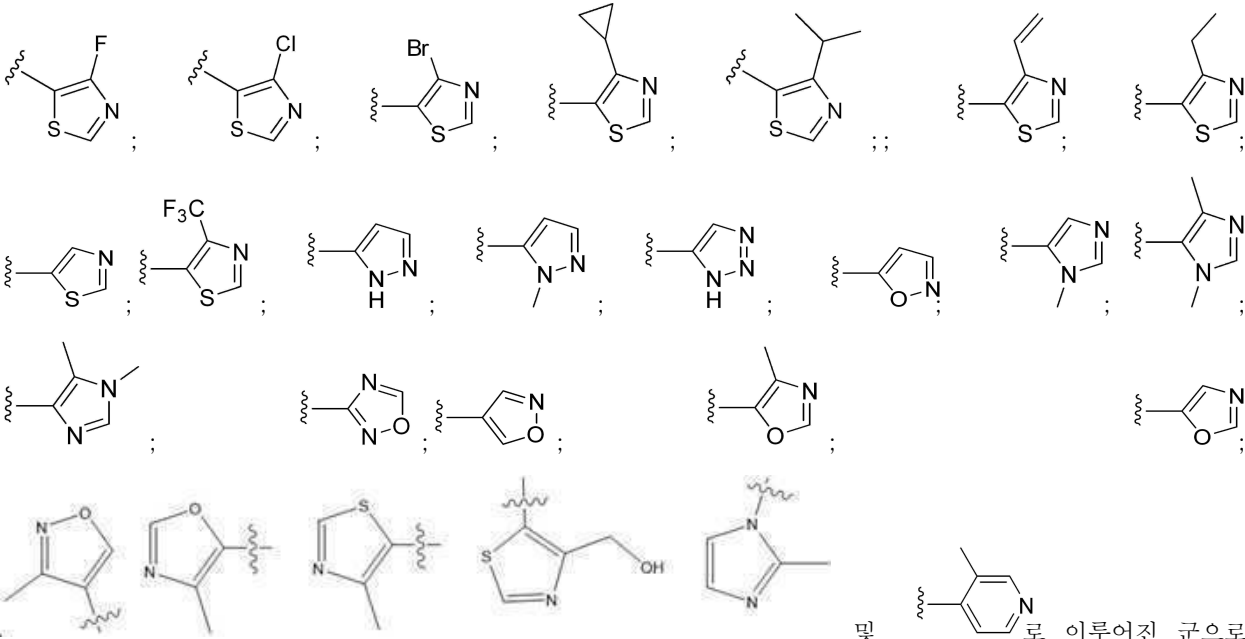
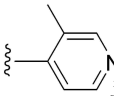
[0187] R_{18} 은 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0188] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이되, 상기 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 결합하는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

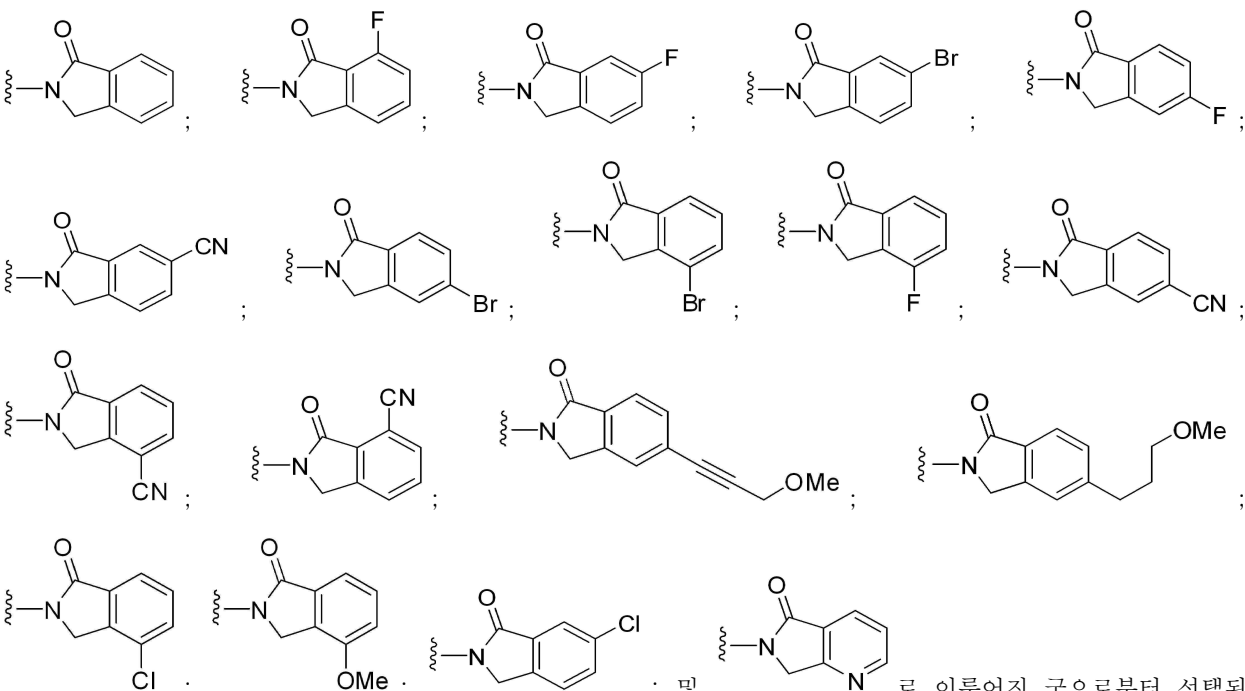
[0189] 특정 구현예에서, R_{15} 은  이며, R_{17} 은 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알케닐, 및 C_{1-6} 할로알킬이고, Xa는 S 또는 O이다.

[0190] 특정 구현예에서, R_{17} 은 메틸, 에틸, 이소프로필 및 시클로프로필의 군으로부터 선택된다.

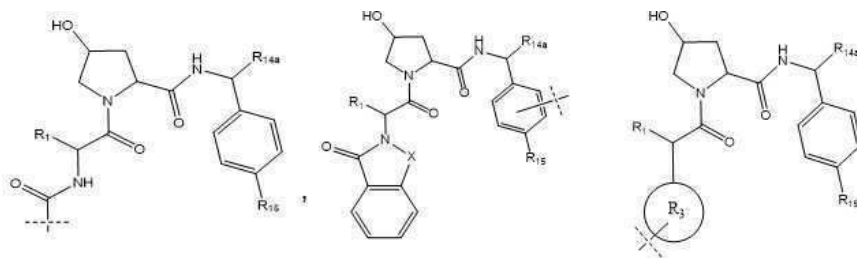
[0191] 추가적인 특정 구현예에서, R_{15} 는,

[0192]  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0193] 특정 구현예에서, R_{11} 은,

[0194] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0195] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 가지고:



[0196]

[0197] 여기에서:

[0198] R₁은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 이차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

[0199] R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

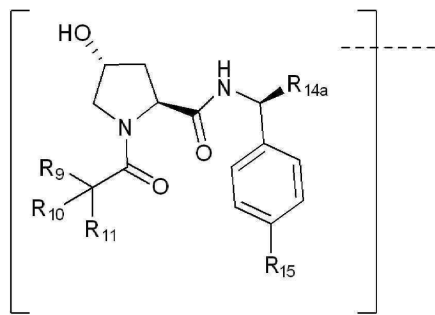
[0200] R₁₅는 H, 할로겐, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0201] X는 C, CH₂, 또는 C=O이고,

[0202] R₃는 결합부 또는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이되;

[0203] 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM(ULM-a)에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0204] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:



[0206]

[0207] 여기에서:

[0208] R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0209] R₉는 H이고;

[0210] R₁₀은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[0211] R₁₁은 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 이고;

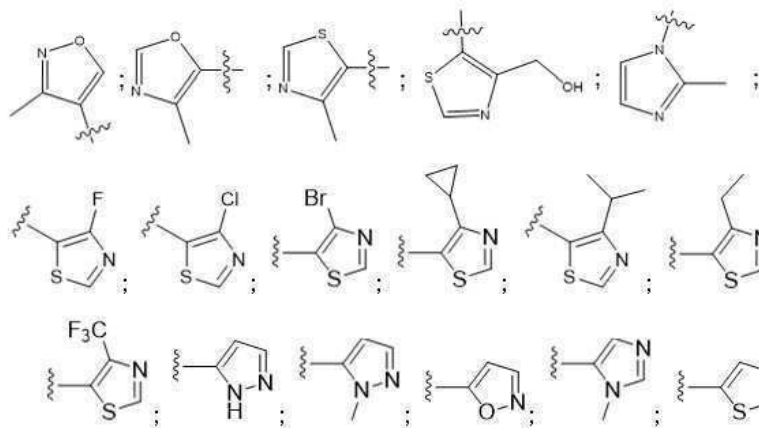
[0212] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0213] 각각의 R₁₈은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

[0214] R12는 H, C=O^o] 고;

[0215] R13은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

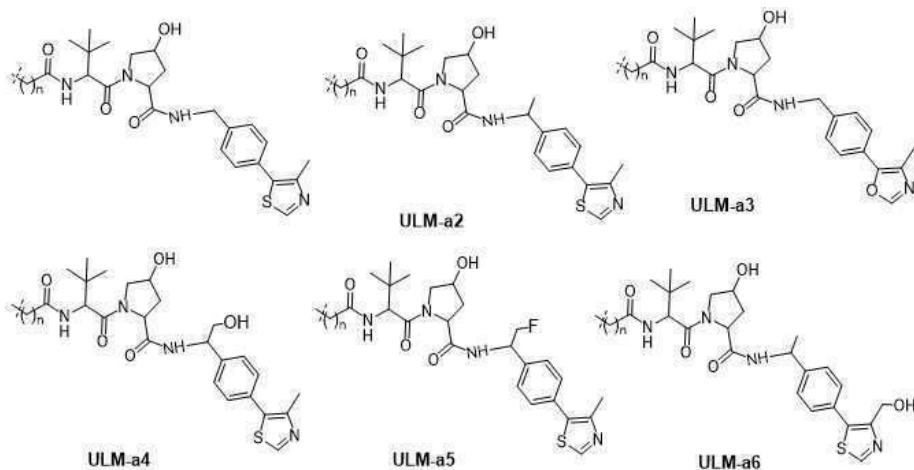
[0216] R₁₅는 H, 할로젠, Cl, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헥테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;



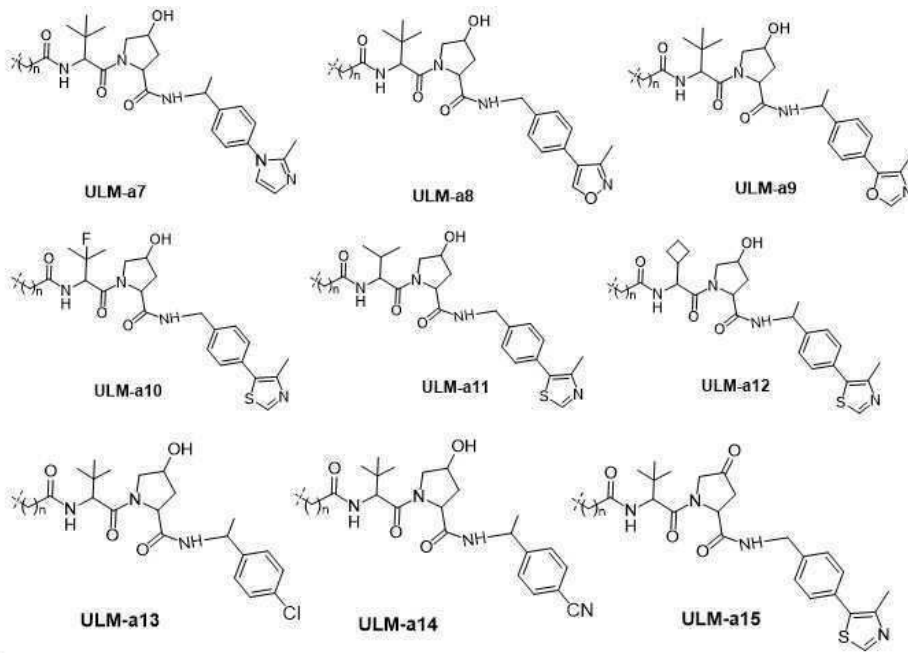
[0217] 군으로부터 선택되며,

[0218] 상기 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0219] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:



[0220]



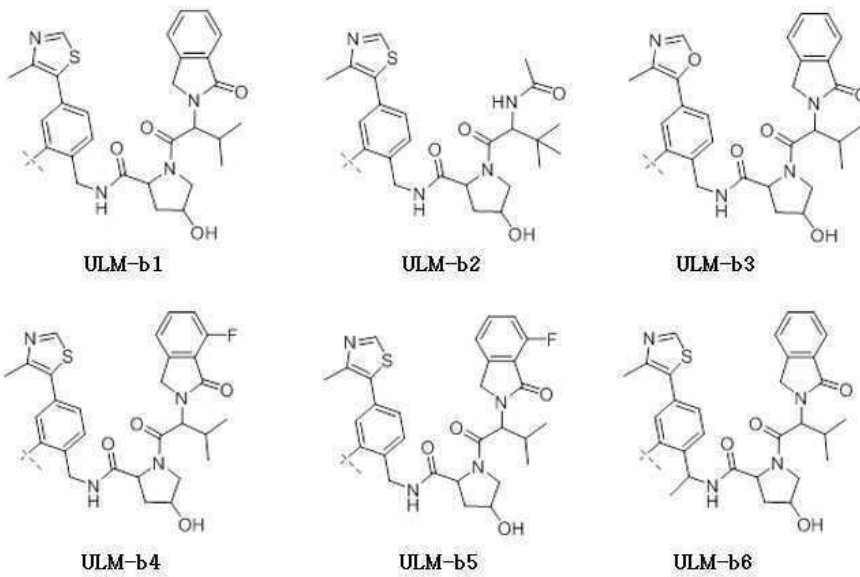
[0221]

[0222]

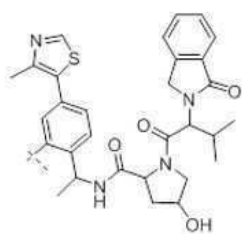
[0223]

여기에서, n은 0 또는 1이다.

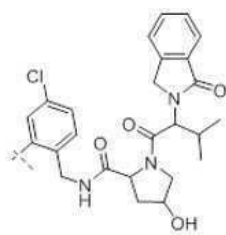
특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:



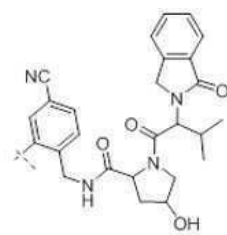
[0224]



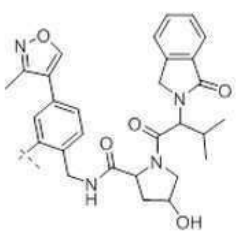
ULM-b7



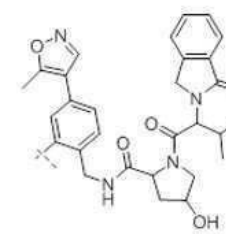
ULM-b8



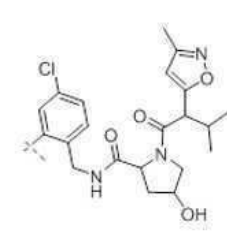
ULM-b9



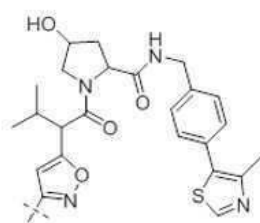
ULM-b10



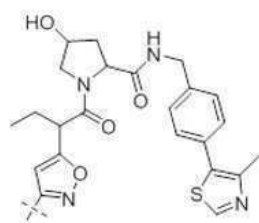
ULM-b11



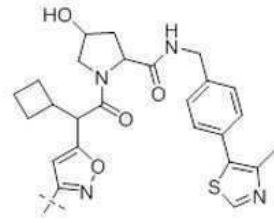
ULM-b12



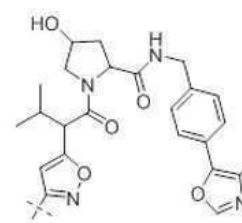
ULM-c1



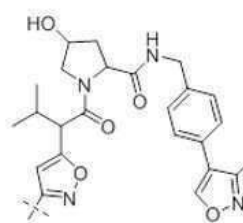
ULM-c2



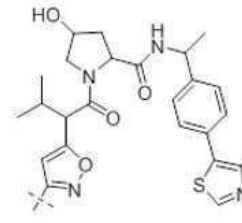
ULM-c3



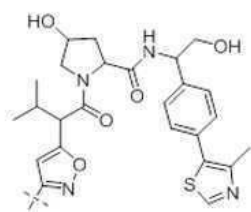
ULM-c4



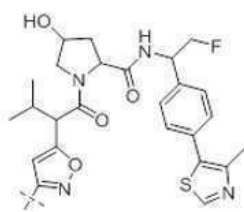
ULM-c5



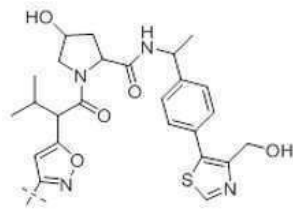
ULM-c6



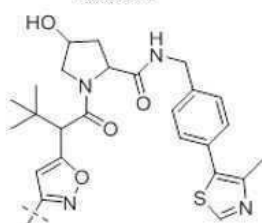
ULM-c7



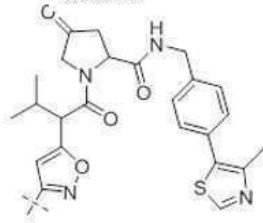
ULM-c8



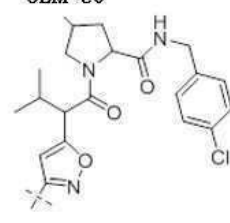
ULM-c9



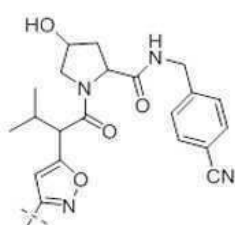
ULM-c10



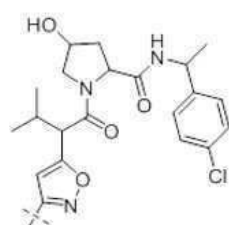
ULM-c11



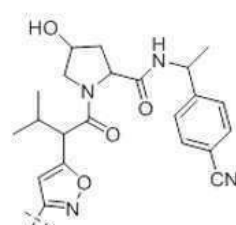
ULM-c12



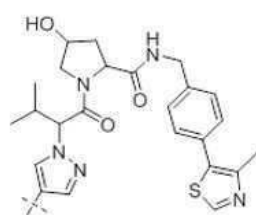
ULM-c13



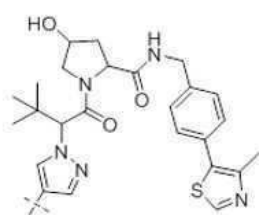
ULM-c14



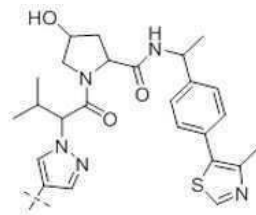
ULM-c15



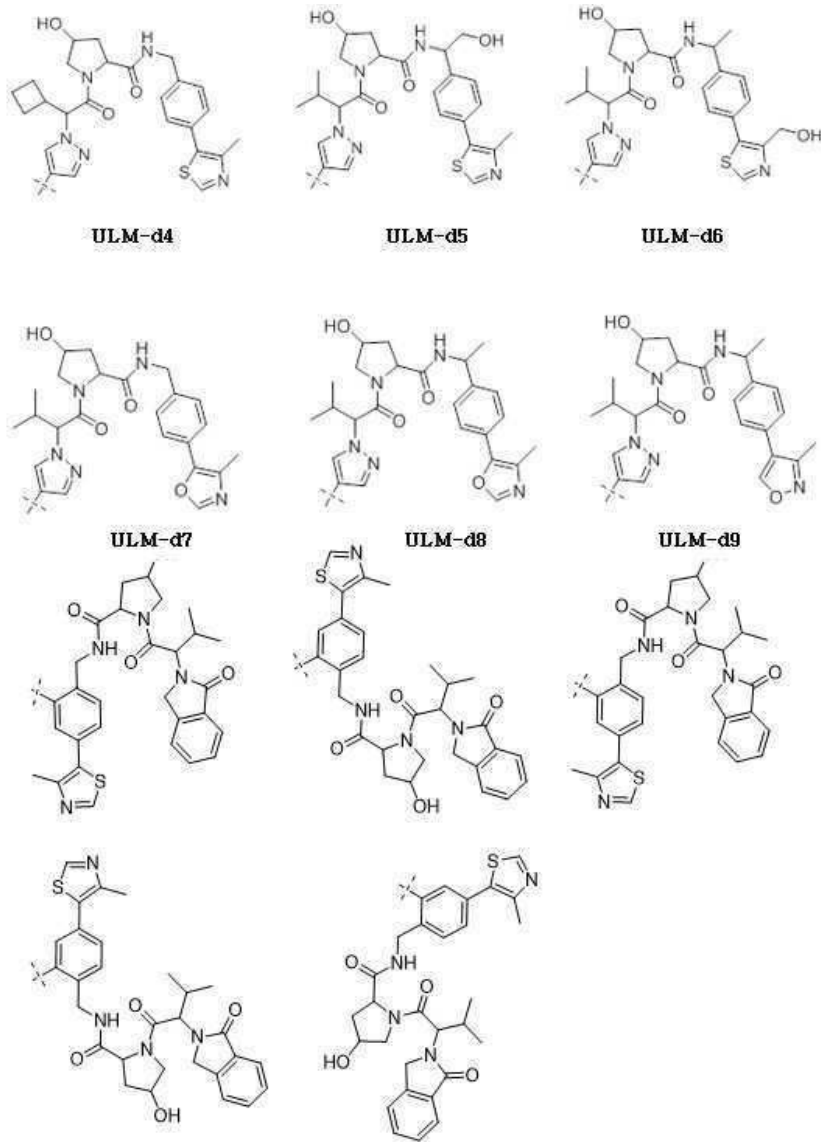
ULM-d1



ULM-d2



ULM-d3



[0229]

[0230]

ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 불소, 저급 알킬 및 알콕시기로 선택적으로 치환되고, 상기 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM') 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM-a에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0231]

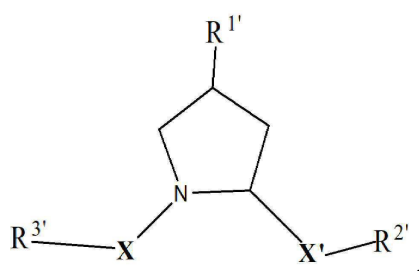
일 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 에스테르로서 기능화되어 전구약물의 일부가 될 수 있다.

[0232]

특정 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 피롤리딘 상의 히드록실기는 각각 에스테르-연결 전구약물 잔기를 포함한다.

[0233]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[0234]

[0235]

[0236] 여기에서:

[0237] ULM-g의 $R^{1'}$ 은, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nSH$, 선택적으로 치환된 $(CH_2)_nO-(C_1-C_6)$ 알킬기, 에폭시 잔기 $WCOCW$ (각각의 W 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬기임)를 함유하는 선택적으로 치환된 $(CH_2)_nWCOCW-(C_0-C_6)$ 알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nCOOH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nOC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nC(O)-O-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nCOOH$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2CH_2O)_nH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nCOOH$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2CH_2)_nO-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2CH_2)_nNHC(O)-R_1$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-SO_2R_S$, 선택적으로 치환된 $S(O)R_S$, NO_2 , CN 또는 할로젠(F , Cl , Br , I , 바람직하게는, F 또는 Cl)이고;

[0238] ULM-g의 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로젠기(바람직하게는 불소)로 선택적으로 치환될 수 있음)이고;

[0239] ULM-g의 R_S 는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴이거나 헤테로고리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$ 기이고;

[0240] ULM-g의 X 및 X' 은 각각 독립적으로 $C=O$, $C=S$, $-S(O)$, $S(O)_2$, (바람직하게는 X 및 X' 모두는 $C=O$ 임)이고;

[0241] ULM-g의 $R^{2'}$ 은 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ 알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ 기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -헤테로고리기이고;

[0242] ULM-g의 $R^{3'}$ 은, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리; $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n$ -

$(CH_2)_n-(V)_n$ -아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -헤테로고리^의기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_m-(V)_n$ -알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_m-(V)_n$ -아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_m-(V)_n$ -헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})-(C=O)_m-(V)_n$ -헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -헤테로고리기이고;

[0243] ULM-g의 R_{1N} 및 R_{2N} 은 각각 독립적으로, H, C_1 - C_6 알킬(1개 또는 2개의 히드록실기 및 3개 까지의 할로젠기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -헤테로아릴 또는 $-(CH_2)_2$ -헤테로고리기이고;

[0244] ULM-g의 V는 O, S 또는 NR_1 이고;

[0245] ULM-g의 R_1 은 전술한 바와 같고;

[0246] ULM-g의 R^1 및 $R_{1'}$ 은 각각 독립적으로 H 또는 C_1 - C_3 알킬기이고;

[0247] ULM-g의 $X^{R2'}$ 및 $X^{R3'}$ 은 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -, $-(CH_2)_n-CH(X_n)=CH(X_n)$ -(시스 또는 트랜스), $-(CH_2)_n-CH\equiv CH$ -, $-(CH_2CH_2O)_n$ - 또는 C_3 - C_6 시클로알킬기(X_n 는 H, 할로 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_3 알킬기)이고;

[0248] ULM-g의 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[0249] ULM-g의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0250] ULM-g의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[0251] ULM-g의 각각의 n'은 독립적으로 0 또는 1이고;

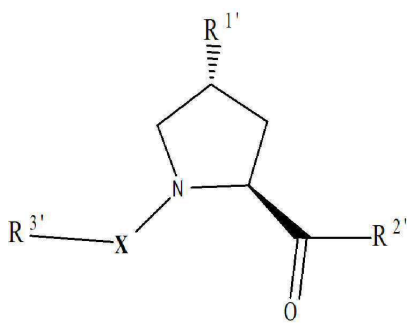
[0252] ULM-g의 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0253] ULM-g의 각각의 v는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0254] ULM-g의 각각의 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

[0255] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-g의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 연결기를 통해 PTM기에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[0256] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[0257]

[0258] ULM-h

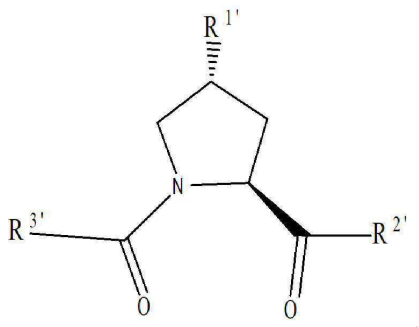
[0259] 여기에서:

[0260] ULM-h 의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 은 전술한 바와 같고, X는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 S(O)₂기, 보다 바람직하게는 C=O기이고,

[0261] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-h의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는

[0262] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[0263] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른다:



[0264]

[0265] ULM-i

[0266] 여기에서:

[0267] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-I의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는

[0268] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[0269] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, ULM-g의 $R^{1'}$ 은, 바람직하게는 히드록실기 또는 히드록실 또는 카복실기로 대
 사될 수 있는 기로서, 그 화합물은 활성 화합물의 전구약물 형태를 나타낸다. 예시적인 바람직한 $R^{1'}$ 기는, 예를
 들어, -(CH₂)_nOH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬기, -(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nH, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆ 알
 킬), 또는 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆ 알킬)을 포함한다(여기에서, n은 0 또는 1임). 여기에서,
 $R^{1'}$ 는 카복실산기, 히드록실기 또는 아민기, (각각 선택적으로 치환될 수 있는) 히드록실기, 카복실산기 또는 아
 민기이거나 이를 함유하고, PTM기(ULM' 기를 포함함)가 결합되는 연결기에 공유 연결을 제공하도록 추가적으로
 화학적으로 변형될 수 있고;

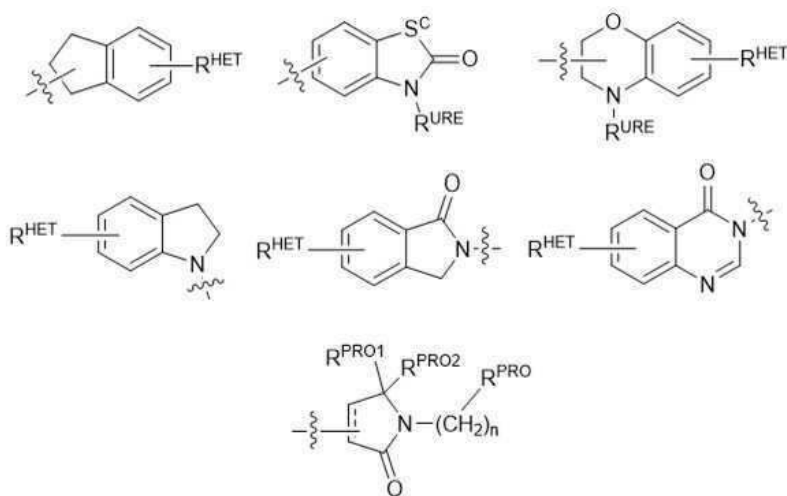
[0270] ULM-g 및 ULM-h의 X 및 X'(존재하는 경우)는 바람직하게는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 S(O)₂기, 보다 바람직하게는 C=O기이고;

[0271] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로아
 릴기 또는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로고리이고, 여기에서 R¹은 H 또는 CH₃, 바람직하게는 H이고, T는 선택
 적으로 치환된 -(CH₂)_n-기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로젠, 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미
 노산 측쇄 또는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 메틸기로부터 선택되는
 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0
 또는 1이다. 대안적으로, T는 또한 -(CH₂O)_n-기, -(OCH₂)_n-기, -(CH₂CH₂O)_n-기, -(OCH₂CH₂)_n-기일 수 있으며, 모든

기는 선택적으로 치환된다.

[0273]

ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 아틸기는, 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는, 연결기가 부착된 PTM기(ULM'를 포함함), 할로젠(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬- 또는 디알킬아민(바람직하게는, 디메틸아민), F, Cl, OH, COOH, C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 , 또는 CN기 (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기(페닐기 자체는 연결기를 통해 PTM기(ULM'를 포함함)에 선택적으로 연결됨), 및/또는 (페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서) 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 또는 CN기, 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸 치환된 이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤즈이미다졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직 하게, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기를 포함하는 선택적으로 치환된 피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨), 선택적으로 치환된 푸란, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 디히드로벤조푸란, 선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 퀴놀린, 다음의 화학 구조식에 따른 선택적으로 치환된 기에 선택적으로 연결될 수 있다:



[0274]

[0275]

여기에서:

[0276]

ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 O이고;

[0277]

ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[0278]

ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)

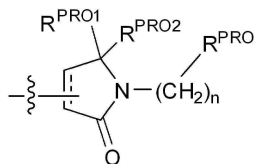
(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0279] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 a -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 페닐기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(바람직하게는, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란)이고;

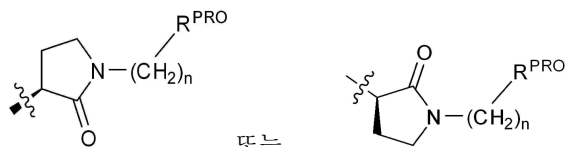
[0280] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이프리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[0281] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;

[0282] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이거나, 선택적으로 치환된 헤테로고리, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 테트라히드로티엔, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린(이들 각각의 기는 치환될 경우, 바람직하게는 메틸 또는 할로(F, Br, Cl)로 치환되고, 이들 각각의 기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결됨)이다.



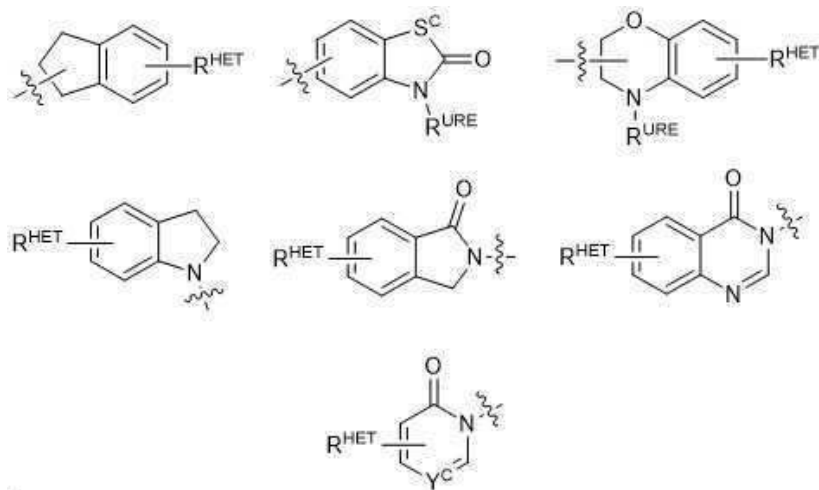
[0283] 바람직한 특정 양태에서, ULM-g 내지 ULM-i의



[0284] 또는 기이고,

[0285] 여기에서 ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 및 n은 전술한 바와 같다.

[0286] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진, 선택적으로 치환된 벤조푸란을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 티아졸, 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3, 또는 4-피리딘), 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 피롤, 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라아졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸, 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함하고:



[0287]

[0288] 여기에서:

[0289] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 O이고;

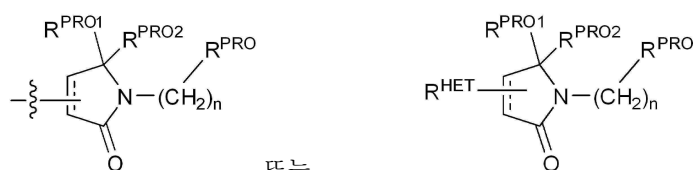
[0290] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (ULM-g 내지 ULM-i의 R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[0291] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨)이고;

[0292] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 a $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 바람직하게는 불소(예를 들어, CF_3)로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

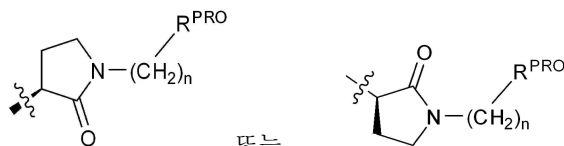
[0293] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{VC}$ 이고, 여기에서 R^{VC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고, 이들 기 각각은 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[0294] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 옥산 또는 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,



[0295]

또는



[0296] 바람직하게는, 또는 기를 포함하고,

[0297] 여기에서:

[0298] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리이고;

[0299] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

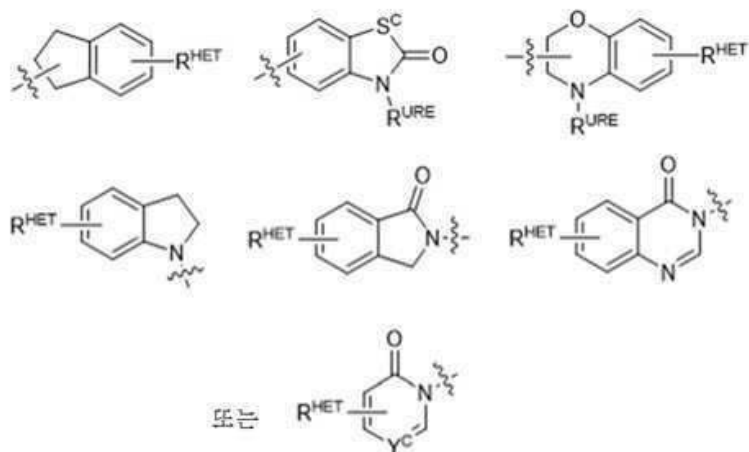
[0300] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(종종 0 또는 1)이고, 이들 각각의 기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[0301] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{2'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{2'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{3'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[0302] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로고리이고, 여기에서 R^1 은 H 또는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 H 또는 CH_3 이고, T는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로젠, C_1-C_3 알킬기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 측쇄, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 메틸기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다. 대안적으로, T는 또한 $-(CH_2O)_n$ -기, $-(OCH_2)_n$ -기, $-(CH_2CH_2O)_n$ -기, $-(OCH_2CH_2)_n$ -기일 수 있으며, 각각의 기는 선택적으로 치환된다.

[0303] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 에 대한 바람직한 아릴기는, 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는 연결기가 부착된 PTM기(ULM'를 포함함) 및/또는 할로젠(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬 또는 디알킬 아민(바람직하게는, 디메틸아민), 아미도기(바람직하게는, $-(CH_2)_m-NR_1C(O)R_2$ 기(여기에서, m, R_1 및 R_2 은 전술한 바와 같음)), 할로(종종 F 또는 Cl), OH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 , CN 또는 $S(O)_2R_3$ 기(R_3 는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$ 기임)) (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 또는 아릴(바람직하게는 페닐), 헤테로아릴 또는 헤테로고리에 선택적으로 연결된다. 전술한 치환기 페닐기는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 페닐기(즉, 치환기 페닐기 자체는, 바람직하게는 F, Cl, OH, SH, COOH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 , CN 또는 PTM기(ULM'기를 포함함)에 부착된 연결기 중 적어도 하나로 치환되되, 치환은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 일어남), 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사조를 포함하는 선택적으로 치환된 이속사조, 메틸 치환된 옥사조를 포함하는 선택적으로 치환된 옥사조, 메틸 치환된 티아조를 포함하는 선택적으로 치환된 티아조, 메틸치환된 피를을 포함하는 선택적으로 치환된 피를, 메틸이미다졸, 벤질이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직하게는, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨)를 포함하는 피리딘기, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 테트라히드로퀴놀린, 옥산 또는 티안)이다. 각각의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[0304] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌(디히드로인돌을 포함함), 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 옥사졸(바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환된 벤조푸랄, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리아소프로필실릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 알킬기 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 알킬기), 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3- 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함한다:



[0305]

[0306] 여기에서:

[0307] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 O이고;

[0308] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

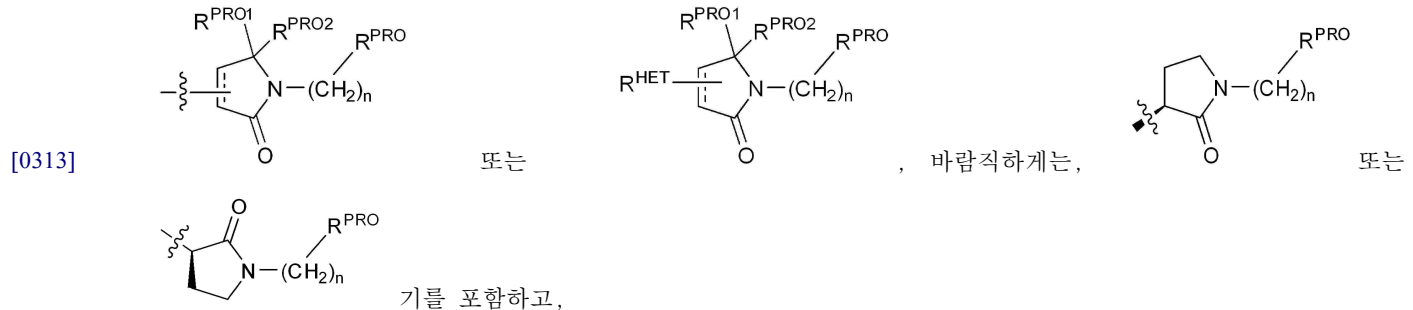
[0309] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨)이고;

[0310] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 a $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[0311] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

알킬)임)이다. 각각의 전술한 헤테로아릴기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

- [0312] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 옥산 및 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,



[0314] 여기에서:

- [0315] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

- [0316] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

- [0317] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이되, 각각의 전술한 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

- [0318] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{3'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{3'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{2'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

- [0319] 대안적인 바람직한 특정 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 은, 선택적으로 치환된 $-NR_1X^{R2'}$ -알킬기, $-NR_1X^{R2'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-NR_1-X^{R2'}-HET$, 선택적으로 치환된 $-NR_1X^{R2'}$ -아릴-HET 또는 선택적으로 치환된 $-NR_1-X^{R2'}-HET$ -아릴이고,

[0320] 여기에서:

- [0321] ULM-g 내지 ULM-i의 R_1 은 H 또는 C_1-C_3 알킬기(바람직하게는 H)이고;

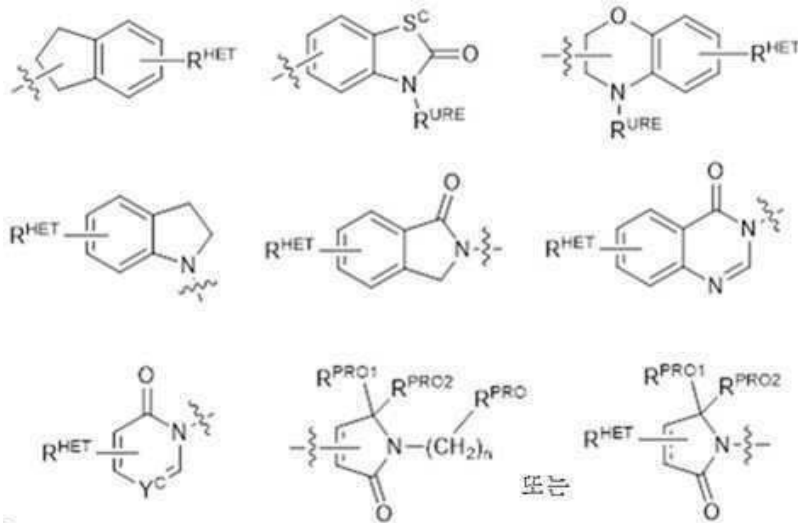
- [0322] ULM-g 내지 ULM-i의 $X^{R2'}$ 는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (시스 또는 트랜스), $-(CH_2)_n-CH=CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 C_3-C_6 시클로알킬기이고;

- [0323] ULM-g 내지 ULM-i의 X_v 는 H, 할로 또는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬기이고;

- [0324] ULM-g 내지 ULM-i의 알킬은 선택적으로 치환된 C_1-C_{10} 알킬기(바람직하게는 C_1-C_6 알킬기)(바람직한 특정 구현예에서, 알킬기는 할로기, 종종 Cl 또는 Br로 말단-캡핑됨)이고;

- [0325] ULM-g 내지 ULM-i의 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기(바람직하게는, 페닐기)이고;

[0326] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퀴놀린(치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[0327]

[0328] ULM-g 내지 ULM-i의 S^C는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[0329] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[0330] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0331] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 a -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

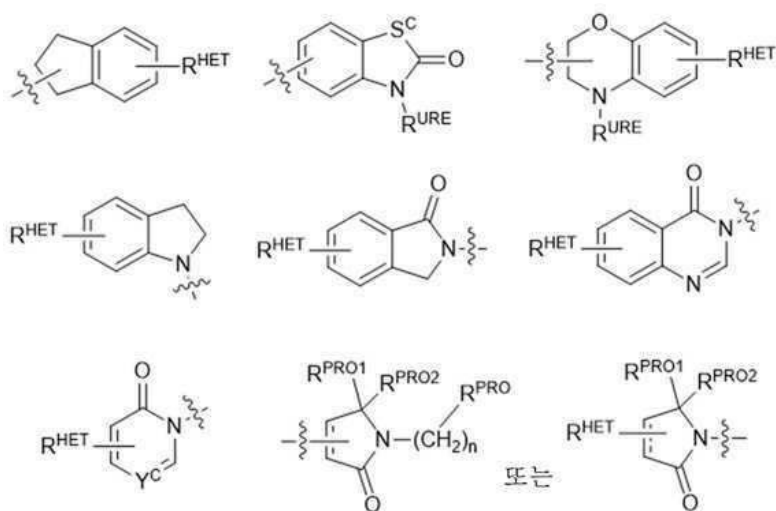
[0332] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[0333] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸

- [0348] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 0이고;
- [0349] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;
- [0350] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로, 선택적으로 치환된 $O-(C_1-C_6$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로기로 치환됨)이고;
- [0351] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 a $-C(O)(C_0-C_6$ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로 푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;
- [0352] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{VC}$ 이고, 여기에서 R^{VC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;
- [0353] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리이고;
- [0354] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,
- [0355] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고;
- [0356] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m'은 0 또는 1이고;
- [0357] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n'은 0 또는 1이고;
- [0358] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 알킬, 아릴 또는 Het기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.
- [0359] 대안적인 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 R^3 은 $-(CH_2)_n$ -아릴, $-(CH_2CH_2O)_n$ -아릴, $-(CH_2)_n$ -HET 또는 $-(CH_2CH_2O)_n$ -HET이고,
- [0360] 여기에서:
- [0361] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴은 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이되, 전술한 치환기(들)은 바람직하게는 $-(CH_2)_nOH$, C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, 이들 자체는 추가로 CN, 할로(3개까지의 할로), OH, $-(CH_2)_nO(C_1-C_6)$ 알킬, 아민, 모노- 또는 디- $(C_1-C_6$ 알킬)아민으로 선택적으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개까지의 할로(바람직하게는 F, Cl)기로 선택적으로 치환되거나,

[0362] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아틸기는 $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)(C}_0\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(=O)O(C}_0\text{-C}_6)\text{알킬}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(=O)(C}_0\text{-C}_6)\text{알킬}$, 아민, 모노- 또는 디- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬})\text{아민}$ 으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(바람직하게는 F, Cl), CN, NO_2 , 선택적으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_n\text{-(V)}_{m'}\text{-(CH}_2)_n\text{-(V)}_{m'}\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{알킬기}$, $-(\text{V)}_{m'}\text{-(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_n\text{-R}^{\text{PEG}}$ 기로 선택적으로 치환되며, 여기에서 V는 O, S 또는 NR_1 , R_1 은 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬기(바람직하게는 H)이고, R^{PEG} 는 H 또는 선택적으로 치환되는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기(카복실기로 선택적으로 치환되는 것을 포함함)이거나,

[0363] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아틸은 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 (치환될 경우, 각각은 바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아틸을 포함하는 헤테로고리로 선택적으로 치환된다:



[0364]

[0365] ULM-g 내지 ULM-i의 S^{C} 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 O이고;

[0366] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $\text{O(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$ (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-\text{C}\equiv\text{C-R}_a$ (R_a 는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬기(바람직하게는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬)임)이고;

[0367] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 $\text{O(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$ (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-\text{C(=O)(C}_1\text{-C}_6\text{ 알킬)}$ (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0368] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(바람직하게는 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬) 또는 a $-\text{C(=O)(C}_0\text{-C}_6\text{ 알킬)}$ (이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

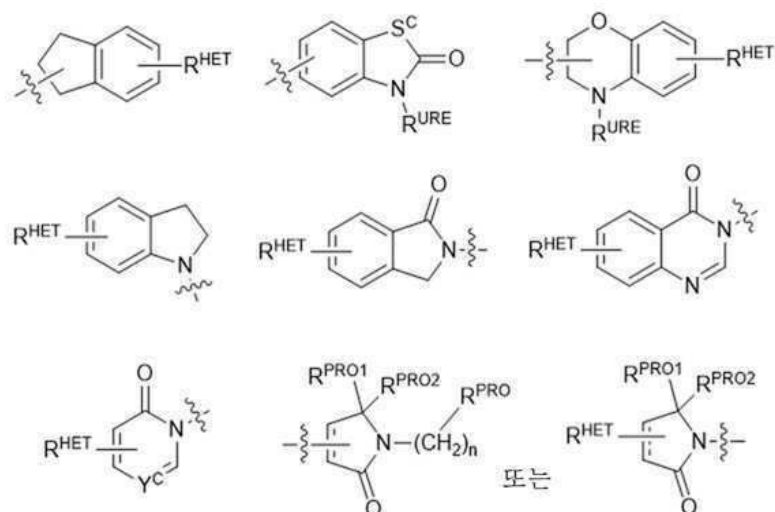
[0369] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^{C} 는, N 또는 C-R^{YC} 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어,

(CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 0(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[0370] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[0371] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[0372] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 바람직하게는 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 또는 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[0373]

[0374] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 0이고;

[0375] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[0376] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{ss}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0377] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 a -C(O)(C₀-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헥테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로

푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[0378] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[0379] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

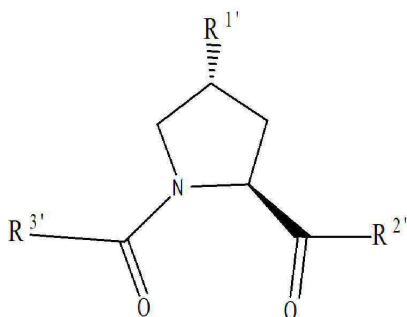
[0380] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;

[0381] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m' 은 독립적으로 0 또는 1이고;

[0382] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고,

[0383] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 전술한 아릴 또는 HET기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[0384] 또 다른 구현예에서, 바람직한 화합물은 다음의 화학 구조식에 따른 화합물을 포함한다:



[0385]

[0386] ULM-i

[0387] 여기에서:

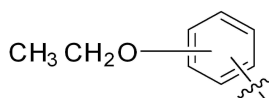
[0388] ULM-i의 $R^{1'}$ 은 OH이거나 환자 또는 OH의 대상체 내에서 대사되는 기이고;

[0389] ULM-i의 $R^{2'}$ 은 $-NH-CH_2$ -아릴-HET(바람직하게는, 메틸 치환된 티아졸에 직접적으로 연결된 페닐)이고;

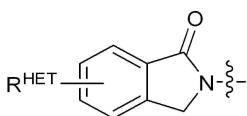
[0390] ULM-i의 $R^{3'}$ 은 $-CHR^{CR3'}-NH-C(O)-R^{3P1}$ 기 또는 $-CHR^{CR3'}-R^{3P2}$ 기이고;

[0391] ULM-i의 $R^{CR3'}$ 은 C_1-C_4 알킬기, 바람직하게는 메틸, 이소프로필 또는 3차-부틸이고;

[0392] ULM-i의 R^{3P1} 은 C_1-C_3 알킬(바람직하게는 메틸), 선택적으로 치환된 옥세탄기(바람직하게는 메틸 치환된,



$-(CH_2)_nOCH_3$ 기(n 은 1 또는 2(바람직하게는 2)), 또는 기(에틸 에테르기는 바람직하게는 페닐 잔기상에서 메타-치환됨), 모르폴리노기(2- 또는 3-위치에서 카보닐에 연결됨)이고;

[0393] ULM-i의 R^{3P2} 는  기이고;

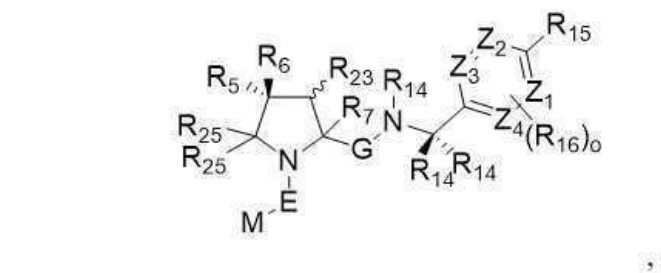
[0394] ULM-i의 아릴은 페닐이고;

[0395] ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 티아졸 또는 이소티아졸이고;

[0396] ULM-i의 R^{HET} 는 H 또는 할로기(바람직하게는 H)이며;

[0397] 또는, 전술한 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이되, 각각의 전술한 화합물은 연결기를 통하여 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[0398] 특정 양태에서, 유비퀴틴 E3 리가아제 결합 잔기(ULM)를 포함하는 이작용성 화합물에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[0399] ULM-j

[0400] 여기에서:

[0401] ULM-j의 각각의 R_5 및 R_6 는 독립적으로 OH, SH, 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 R_5 , R_6 이고, 이들이 부착된 탄소 원자는 카보닐을 형성하고;

[0402] ULM-j의 R_7 은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

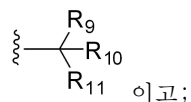
[0403] ULM-j의 E는 결합부, C=O, 또는 C=S이고;

[0404] ULM-j의 G는 결합부, 선택적으로 치환된 알킬, -COOH 또는 C=J이고;

[0405] ULM-j의 J는 O 또는 N- R_8 이고;

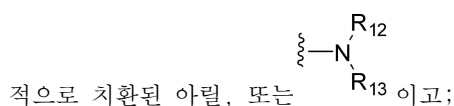
[0406] ULM-j의 R_8 은 H, CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이고;

[0407] ULM-j의 M은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는



[0408] ULM-j의 각각의 R_9 및 R_{10} 은 독립적으로 H; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬, ULM에 연결된 디설파이드, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나; R_9 , R_{10} , 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0409] ULM-j의 R_{11} 은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택



[0410] ULM-j의 R_{12} 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0411] ULM-j의 R_{13} 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬 카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이고,

[0412] ULM-j의 각각의 R_{14} 은 독립적으로 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[0413] ULM-j의 R_{15} 은 H, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;

[0414] ULM-j의 R_{16} 은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, CN, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시이고;

[0415] ULM-j의 각각의 R_{25} 는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나; 2개의 R_{25} 기 모두는 함께 취해져 옥소 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

[0416] ULM-j의 R_{23} 는 H 또는 OH이고;

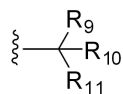
[0417] ULM-j의 Z_1 , Z_2 , Z_3 , 및 Z_4 는 독립적으로 C 또는 N이고;

[0418] ULM-j의 o 는 0, 1, 2, 3 이거나 4, 또는 약학제적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이다.

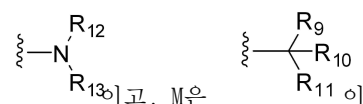
[0419] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R_7 은 H, 각각의 R_{14} 은 H이고, o 는 0이다.

[0420] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R_7 은 H, 각각의 R_{14} 은 H, R_{15} 은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고,

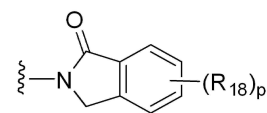
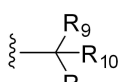
o 는 0이다. 다른 예에서, E는 C=O이고 M은



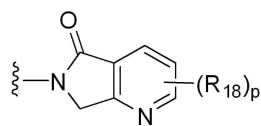
[0421] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, R_{11} 은 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는 다.



[0422] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, M은

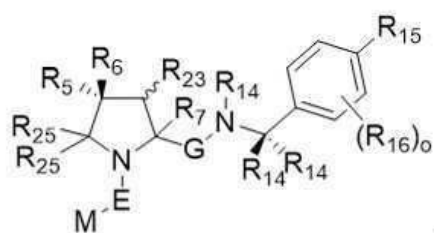


또는



, 각각의 R_{18} 은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고; p 는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0423] 특정 구현예에서, ULM 및 ULM' (존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-k

[0424]

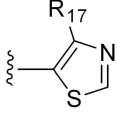
[0425] 여기에서:

[0426] ULM-k의 G는 C=J, J는 0이고;

[0427] ULM-k의 R₇은 H이고;

[0428] ULM-k의 R₁₄은 H이고;

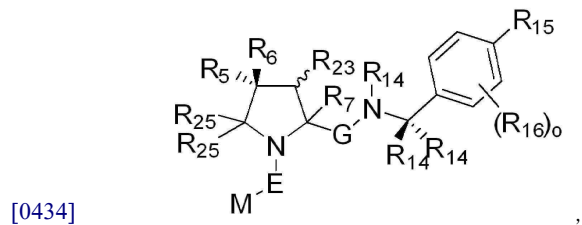
[0429] ULM-k의 o는 0이고;

[0430] ULM-k의 R₁₅는  이고;

[0431] ULM-k의 R₁₇은 H, 할로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 및 할로알킬이다.

[0432] 다른 예에서, ULM-k의 R₁₇은 알킬(예를 들어, 메틸) 또는 시클로알킬(예, 시클로프로필)이다.

[0433] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[0435] 여기에서:

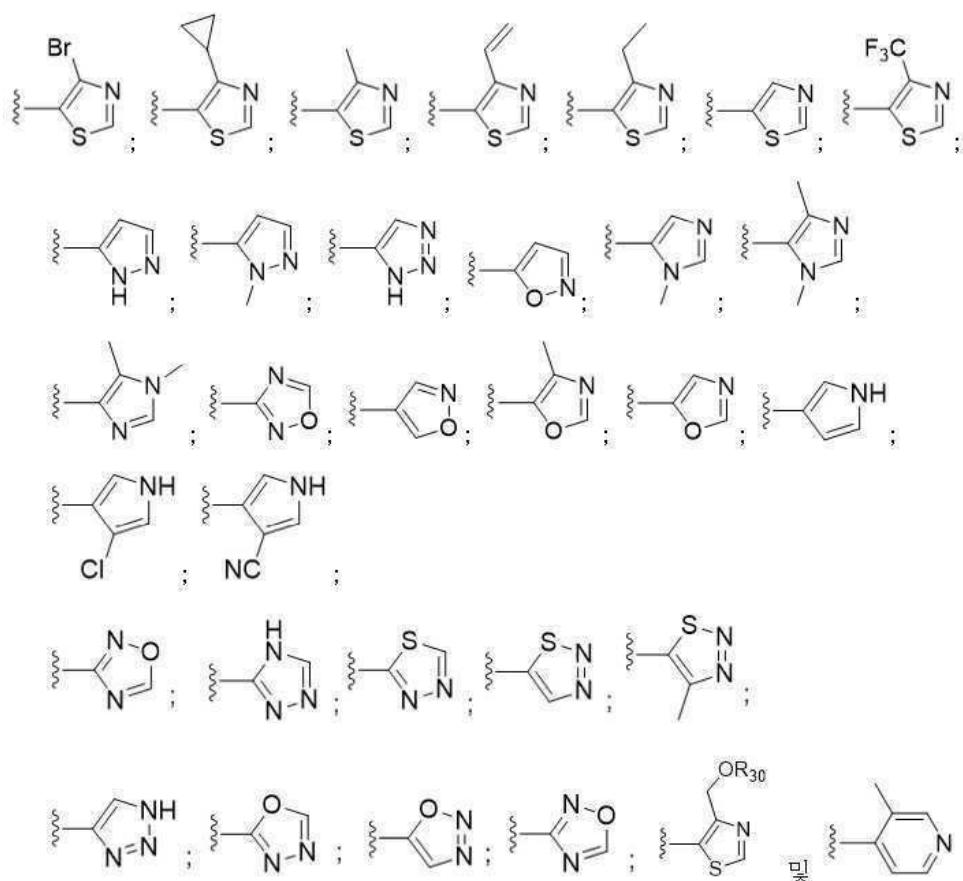
[0436] ULM-k의 G는 C=J, J는 0이고;

[0437] ULM-k의 R₇은 H이고;

[0438] ULM-k의 R₁₄은 H이고;

[0439] ULM-k의 o는 0이고;

[0440] ULM-k의 R₁₅는:



[0441]

[0442] 로 이루어진 군(여기에서 ULM-k의 R₃₀는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬임)으로부터 선택된다.

[0443] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:

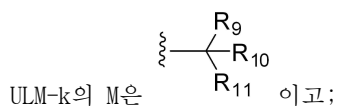
[0444]

[0445] ULM-k

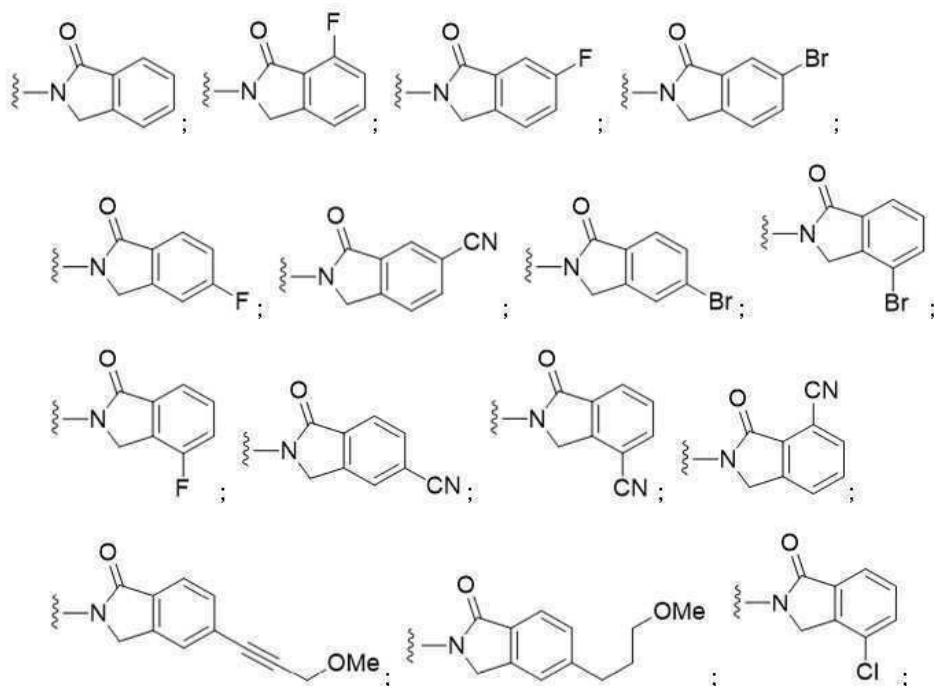
[0446] 여기에서:

[0447] ULM-k의 E는 C=O이고;

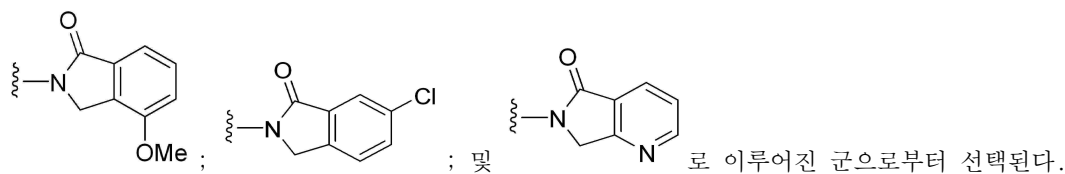
[0448]



[0449] ULM-k의 R₁₁은:

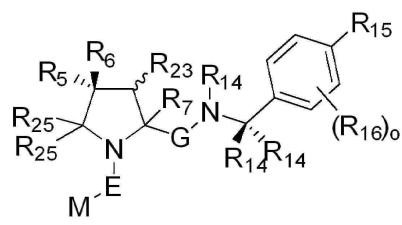


[0450]



[0451]

[0452] 또 다른 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조식이고,



[0453]

[0454] ULM-k

[0455] 여기에서:

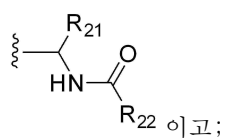
[0456] ULM-k의 E는 C=O이고;

[0457] ULM-k의 R₁₁은 이고;

[0458] ULM-k의 M은 이고;

[0459] ULM-k의 q는 1 또는 2이고;

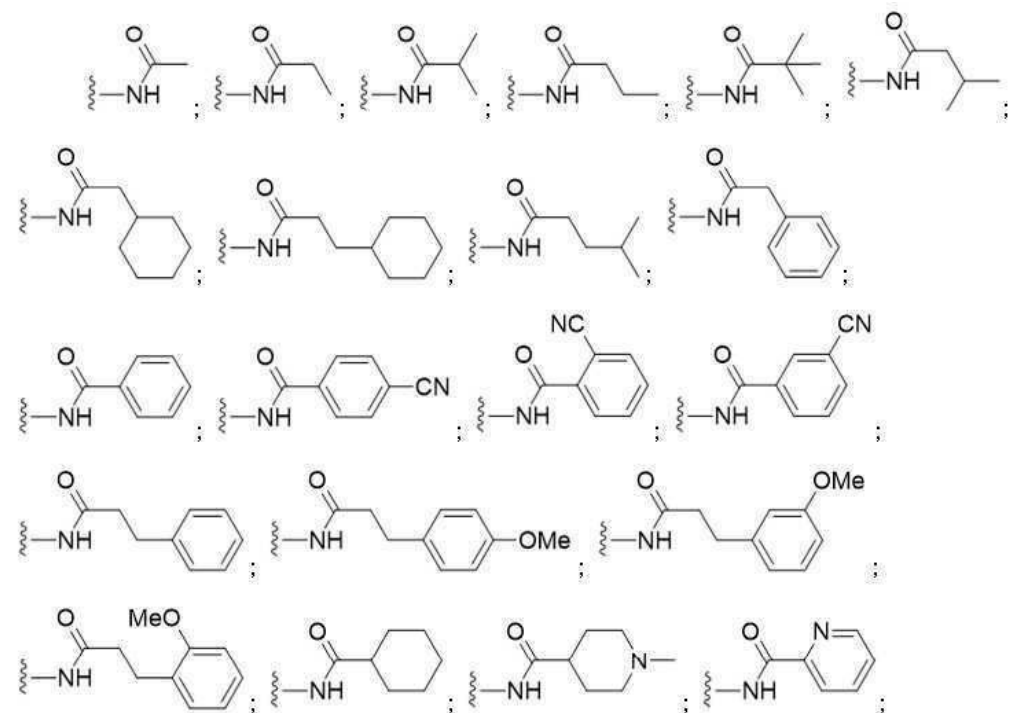
[0460] ULM-k의 R₂₀은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는



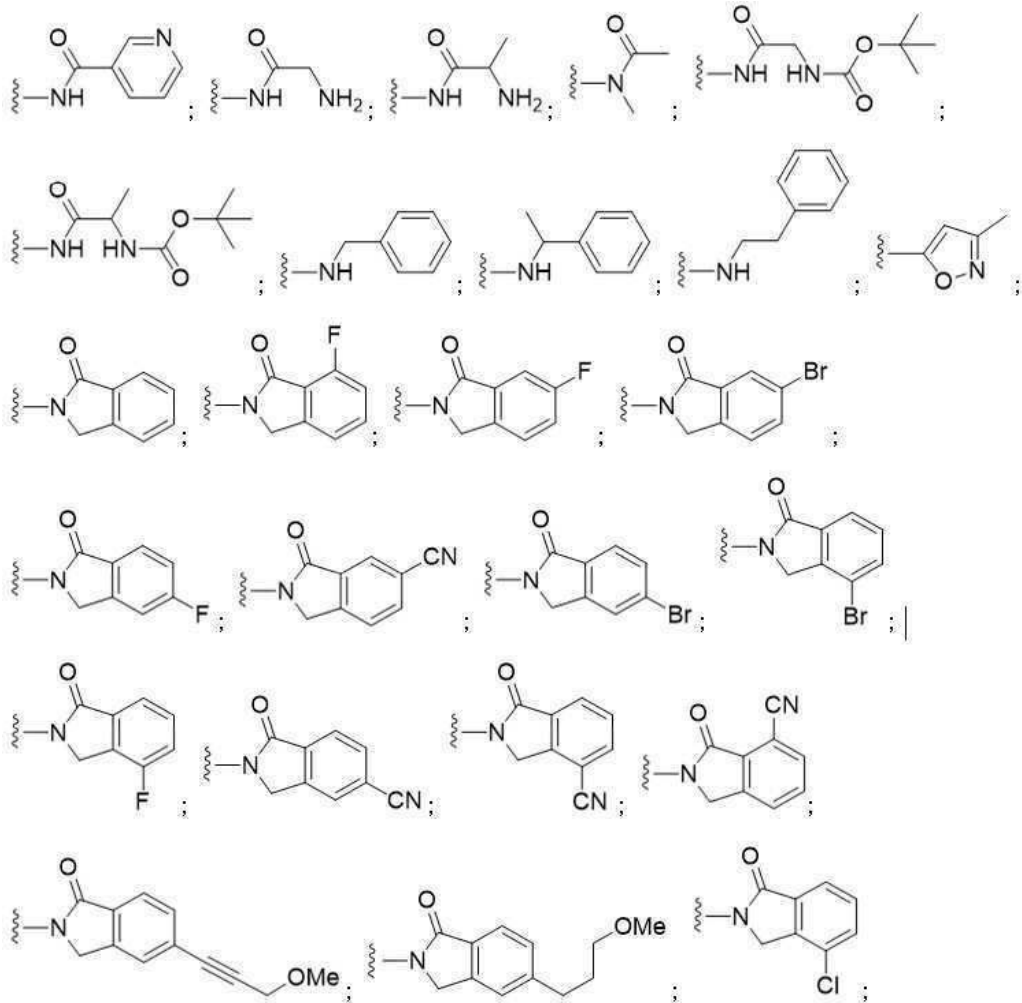
[0461] ULM-k의 R₂₁은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0462] ULM-k의 R₂₂는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 할로알킬이다.

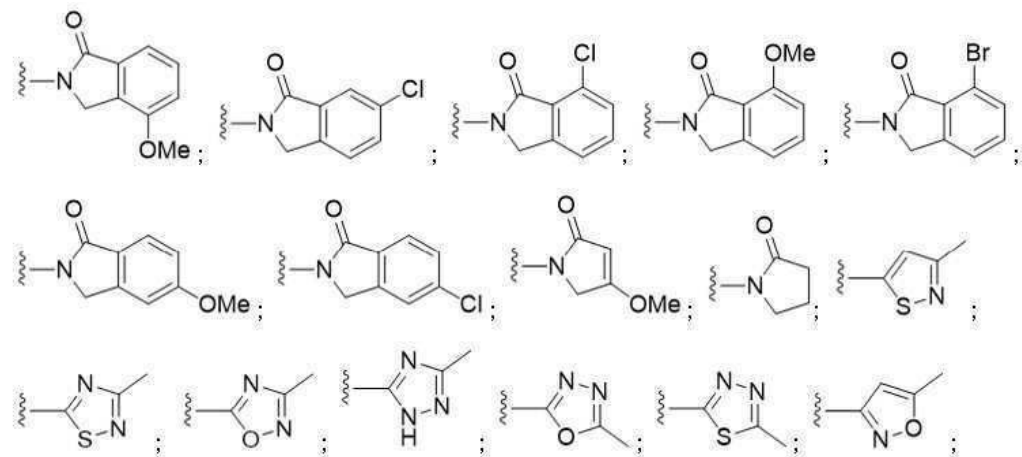
[0463] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, ULM-j 또는 ULM-k의 R₁₁은:



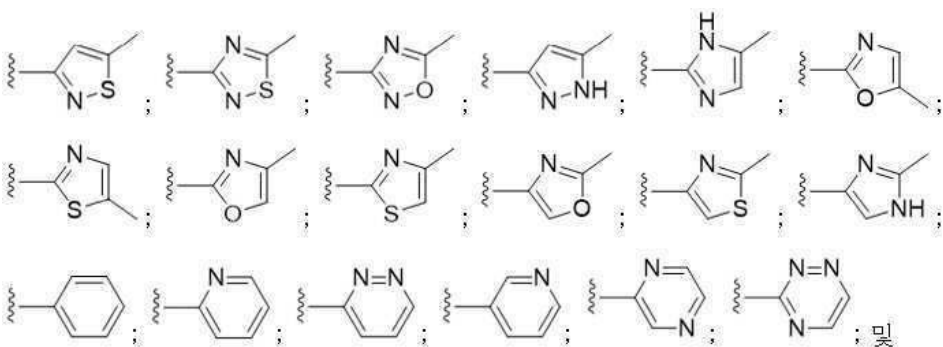
[0464]



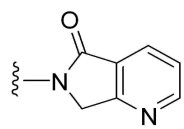
[0465]



[0466]

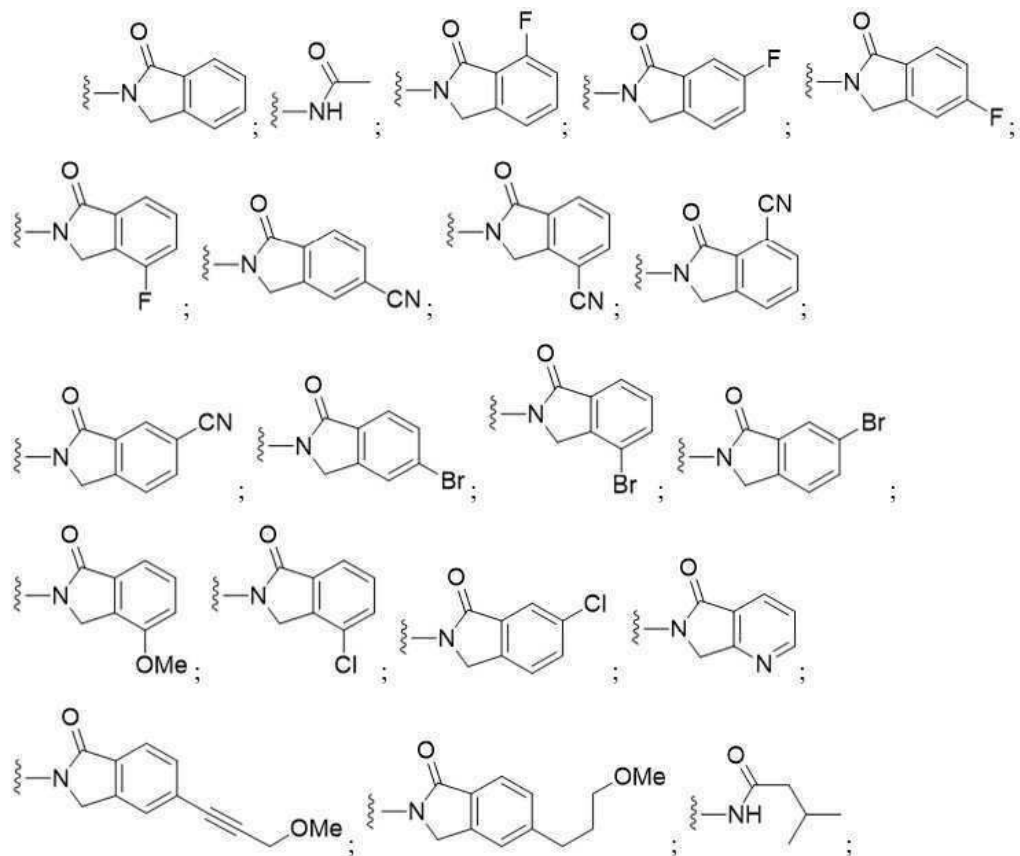


[0467]

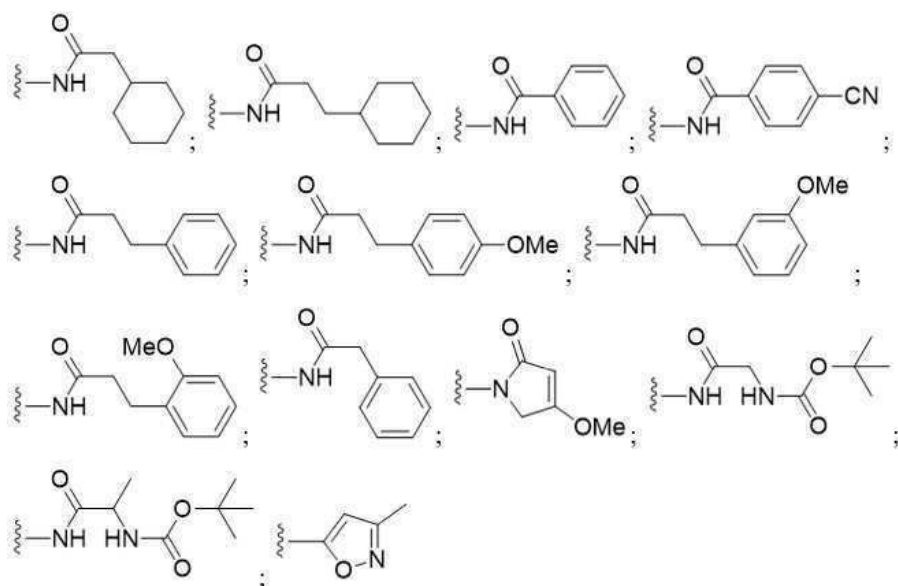


[0468] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

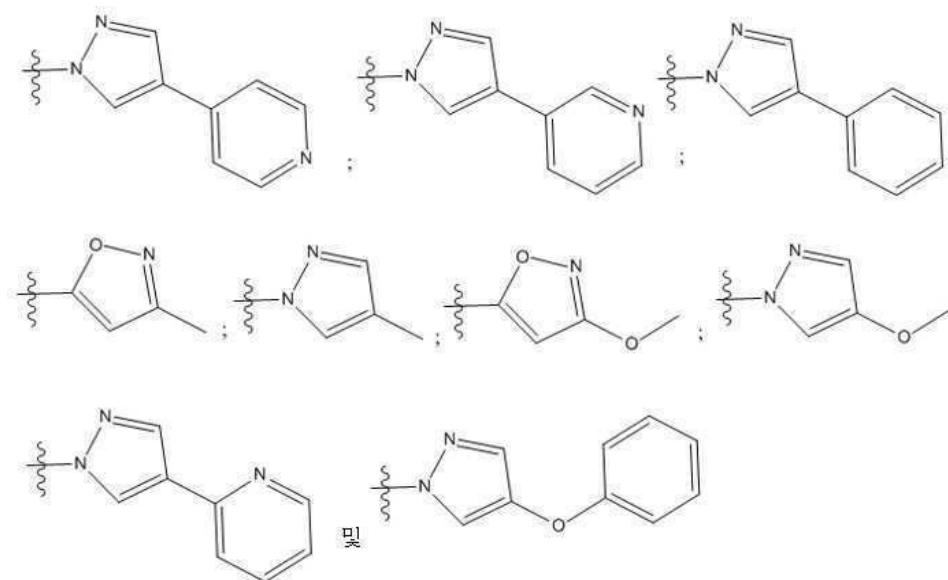
[0469] 특정 구현예에서, ULM-j 또는 ULM-k의 R_{11} 은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0470]



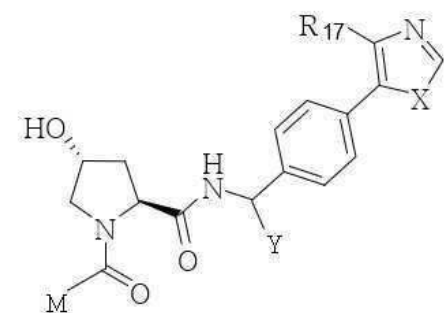
[0471]



[0472]

[0473]

특정 구현예에서, ULM(또는 존재할 경우 ULM')은 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[0474]

ULM-1

[0475]

여기에서:

[0476]

ULM-1의 X는 O 또는 S이고;

[0477]

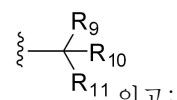
ULM-1의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

[0478]

ULM-1의 R₁₇은 H, 메틸, 에틸, 히독시메틸 또는 시클로프로필이고;

[0479]

ULM-1의 M은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는



[0480]

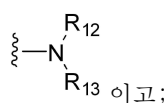
ULM-1의 R₉은 H이고;

[0481]

ULM-1의 R₁₀은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬 또는 시클로알킬이고;

[0482]

ULM-1의 R₁₁은 선택적으로 치환된 헤테로방향족, 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 아릴 또는



[0483]

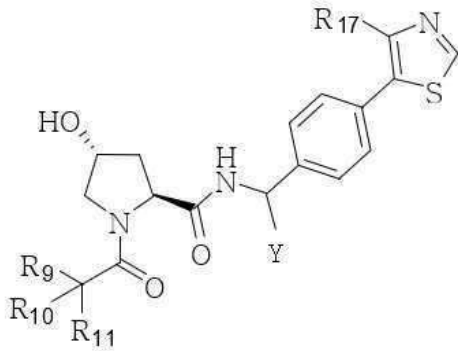
ULM-1의 R₁₂는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[0484]

ULM-1의 R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬

카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이다.

[0485] 일부 구현예에서, ULM 및 ULM' (존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[0486] ULM-m

[0487] 여기에서:

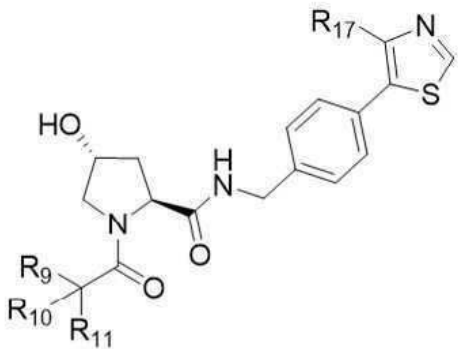
[0488] ULM-m의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

[0489] ULM-m의 R₉은 H이고;

[0490] ULM-m의 R₁₀은 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[0491] ULM-m의 R₁₁은 선택적으로 치환된 아미드, 선택적으로 치환된 이소인돌리논, 선택적으로 치환된 이소옥사졸, 선택적으로 치환된 헤테로고리이다.

[0492] 본 발명의 다른 바람직한 구현예에서, ULM 및 ULM' (존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[0493] ULM-n

[0494] 여기에서:

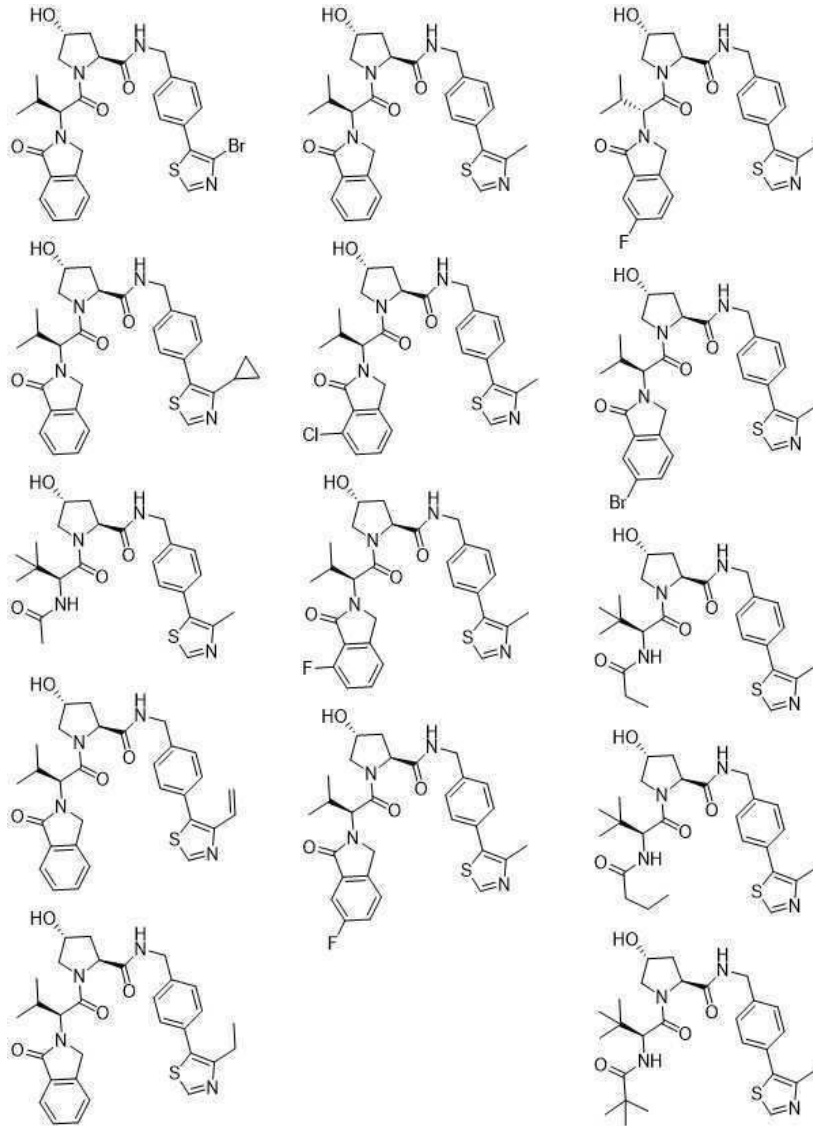
[0495] ULM-n의 R₁₇은 메틸, 에틸, 또는 시클로프로필이고;

[0496] ULM-n의 R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 전술한 바와 같다. 다른 예에서, R₉ H이고;

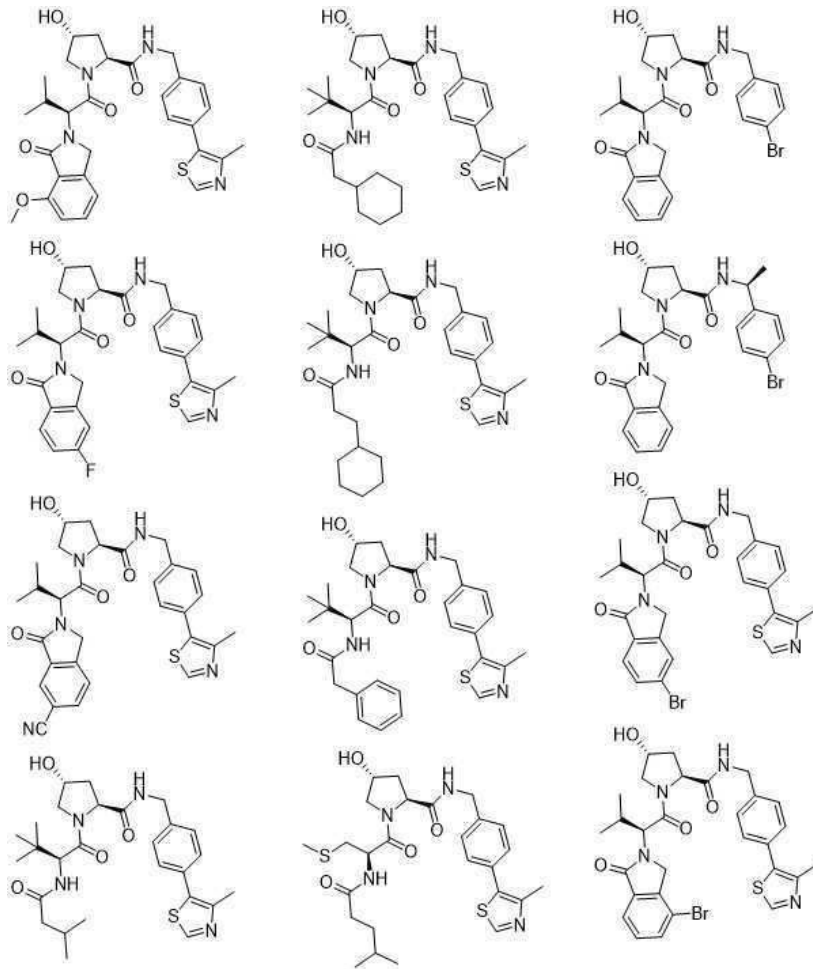
[0497] ULM-n의 R₁₀은 H, 알킬, 또는 시클로알킬(바람직하게는, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실)이다.

[0498] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매 또는 이의 다형체일 수 있다. 또한, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 결합부를 통하거나 화학적 연결기에 의해 PTM에 직접적으로 결합될 수 있다.

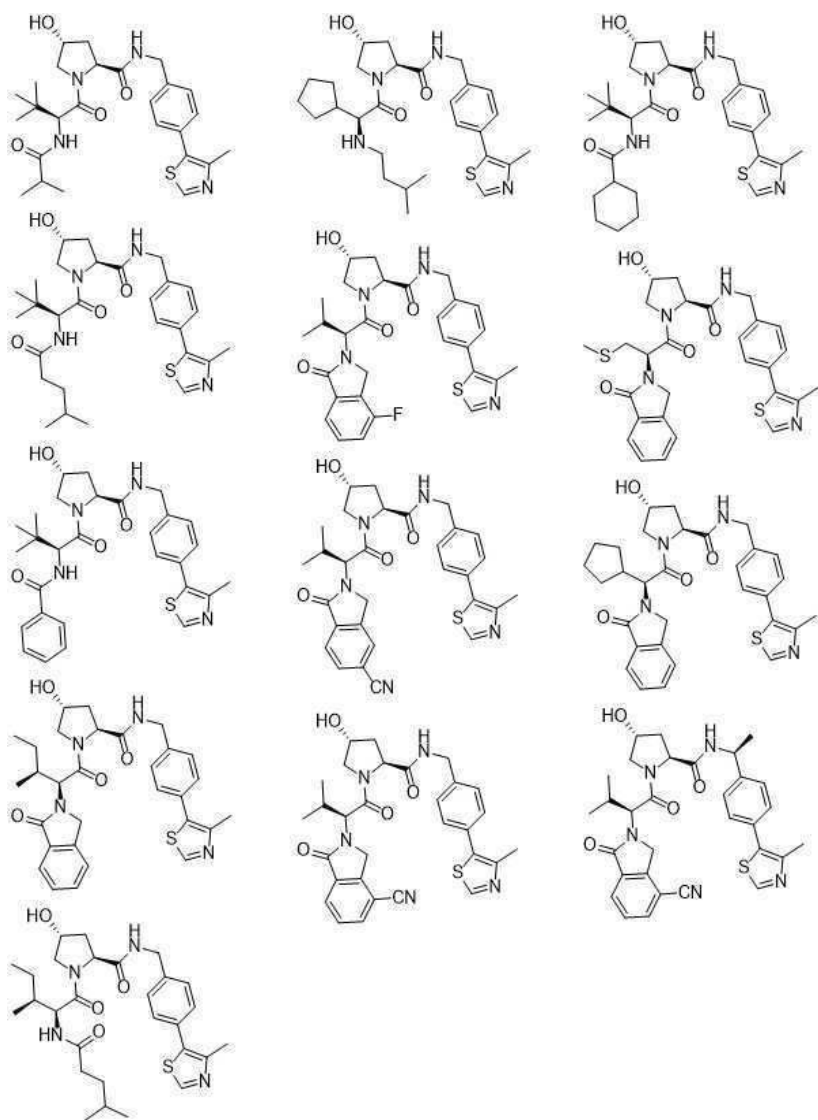
[0499] 본 발명의 특정 양태에서, ULM 잔기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



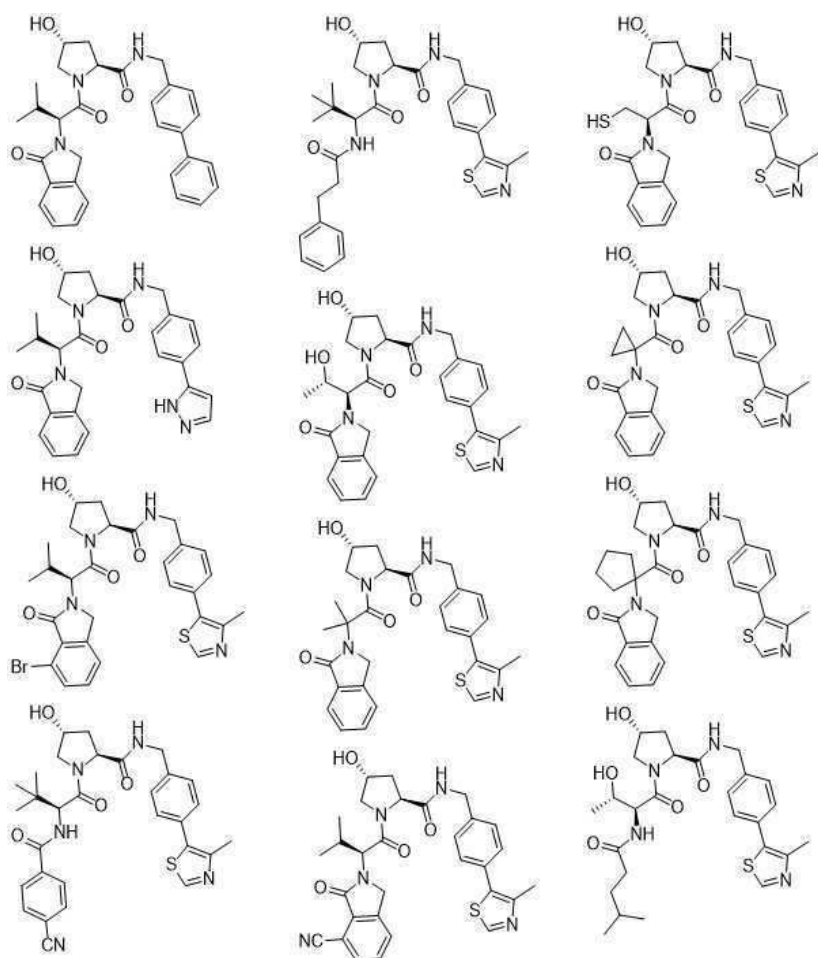
[0500]



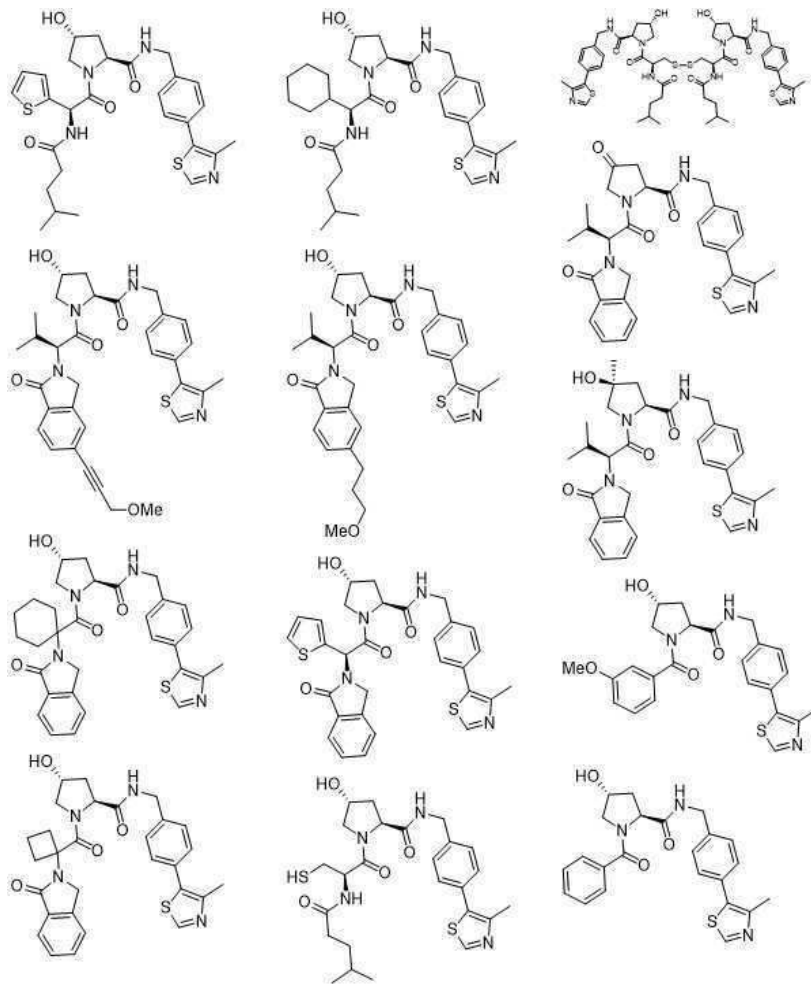
[0501]



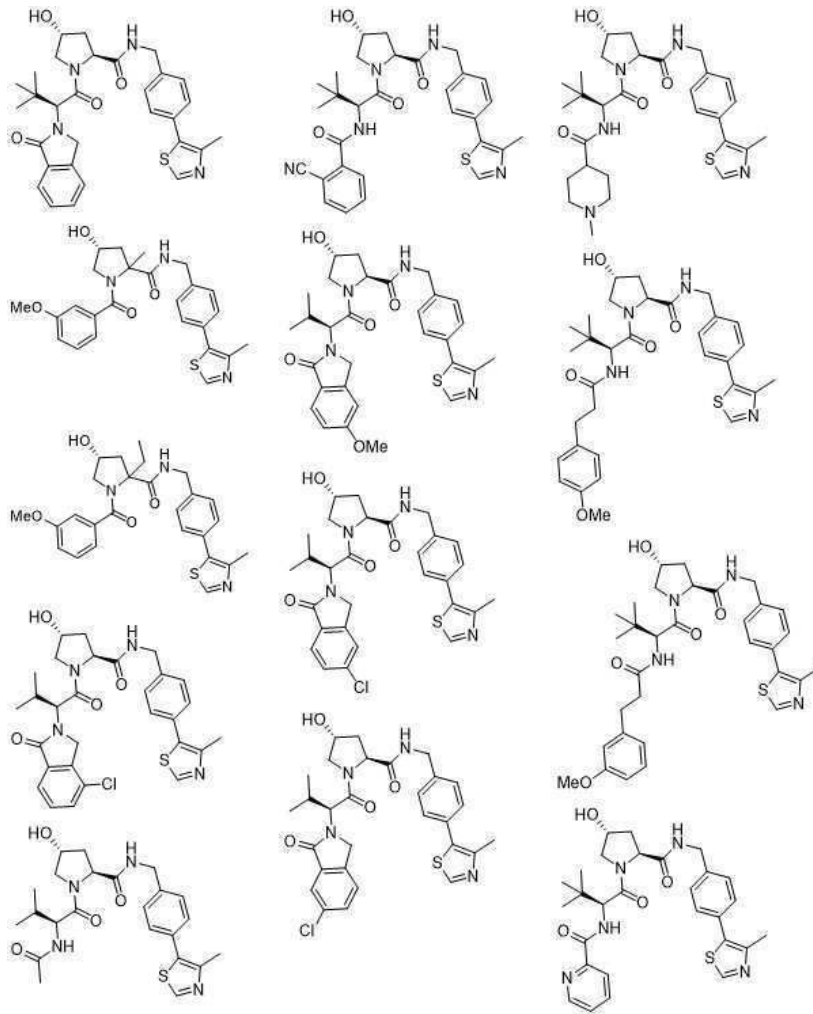
[0502]



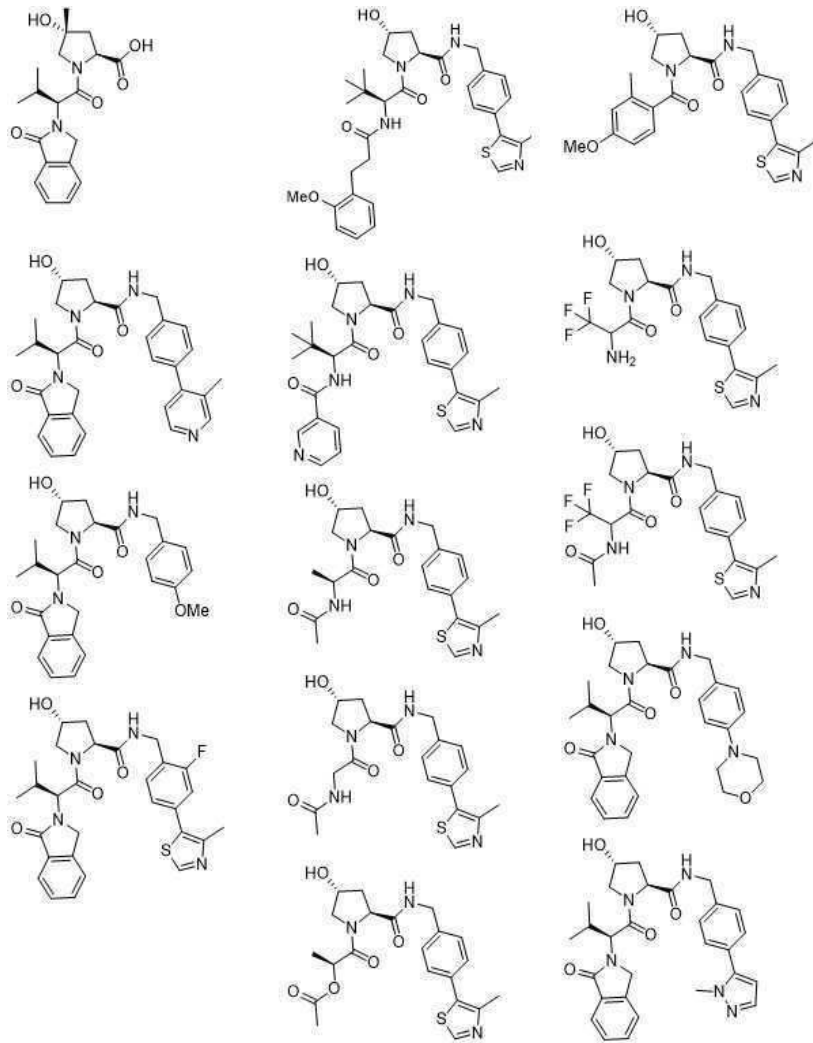
[0503]



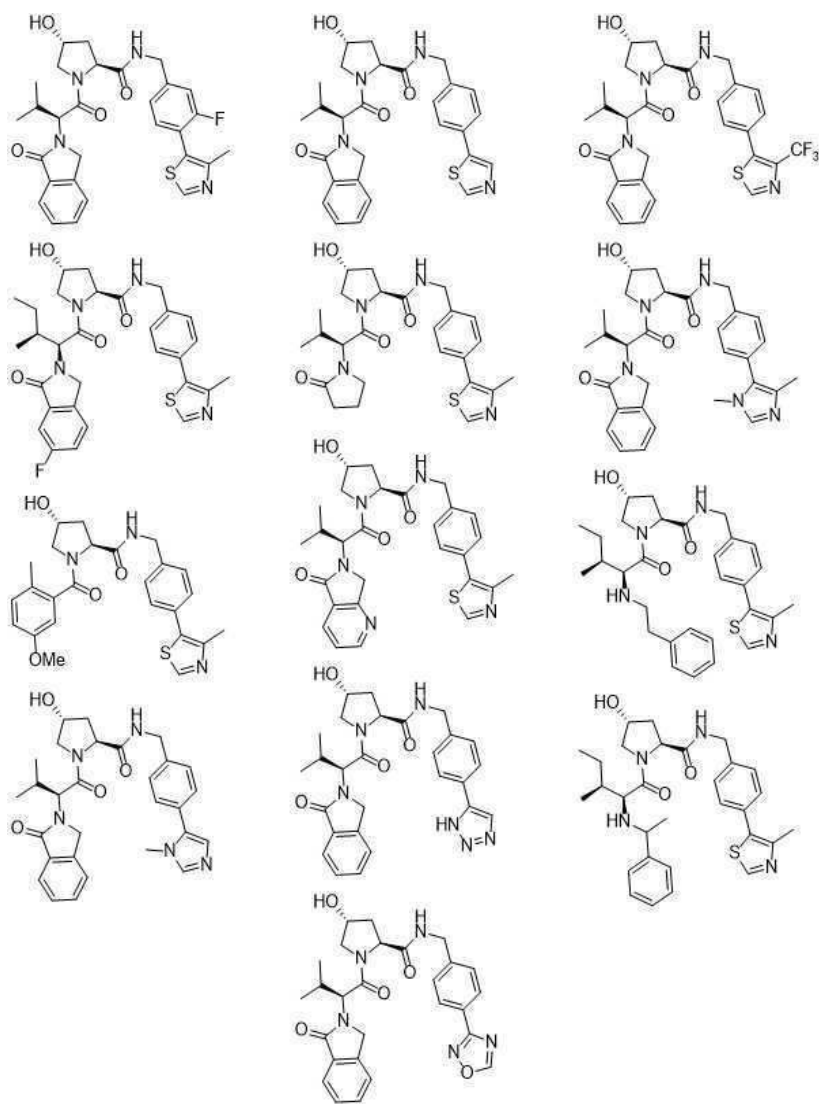
[0504]



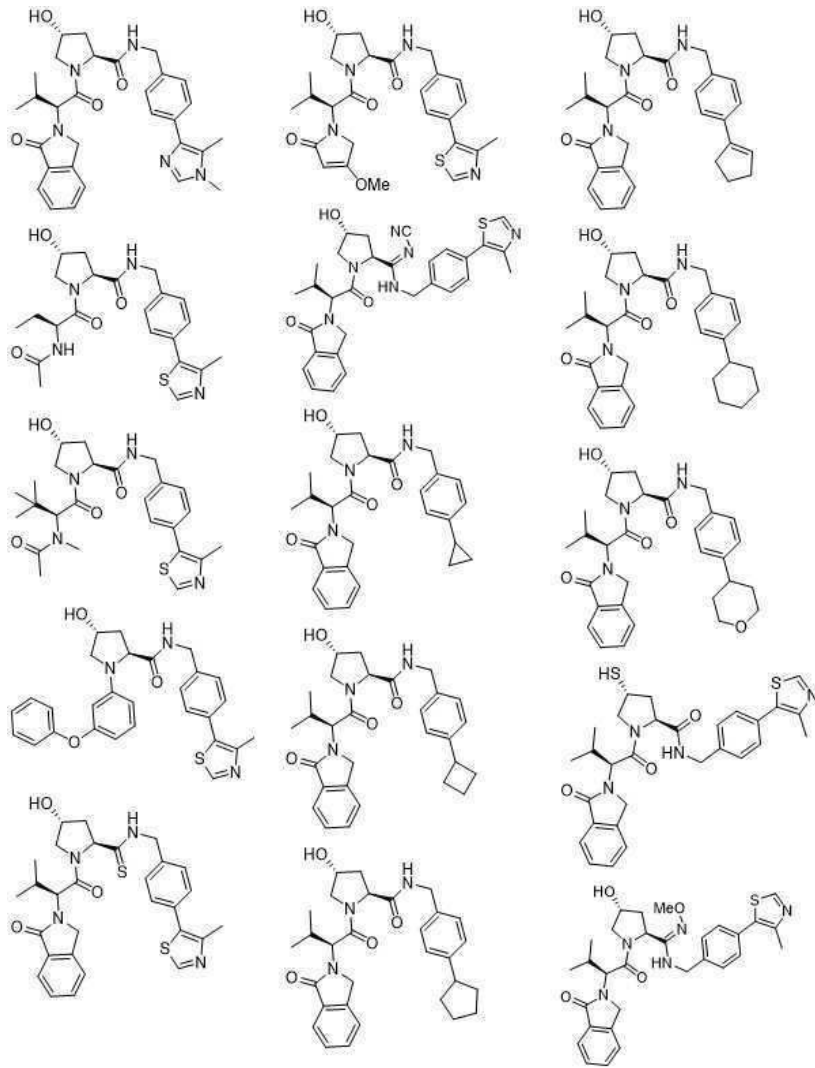
[0505]



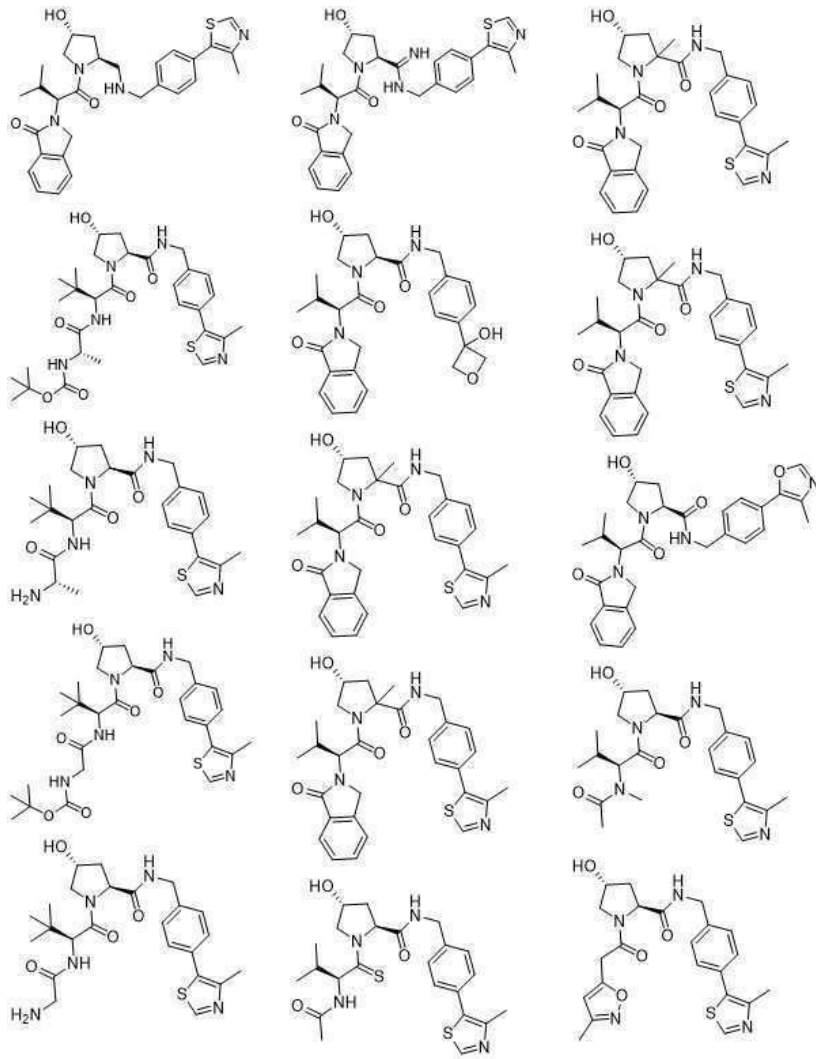
[0506]



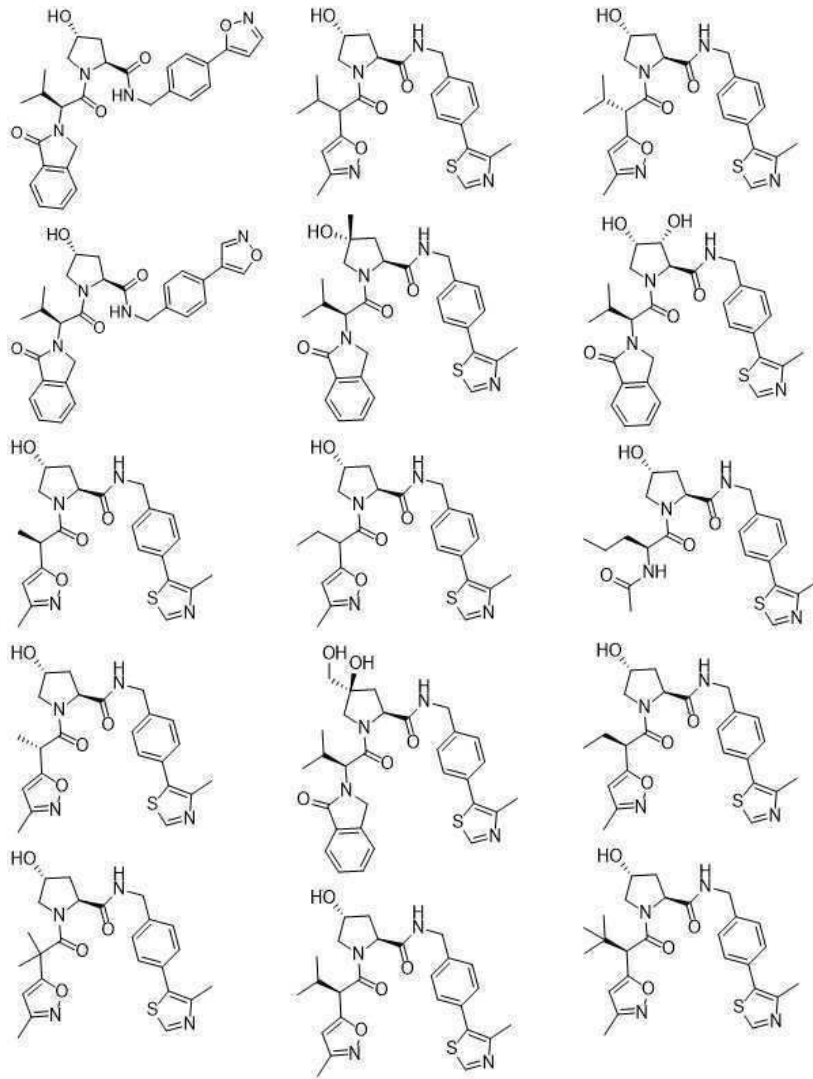
[0507]



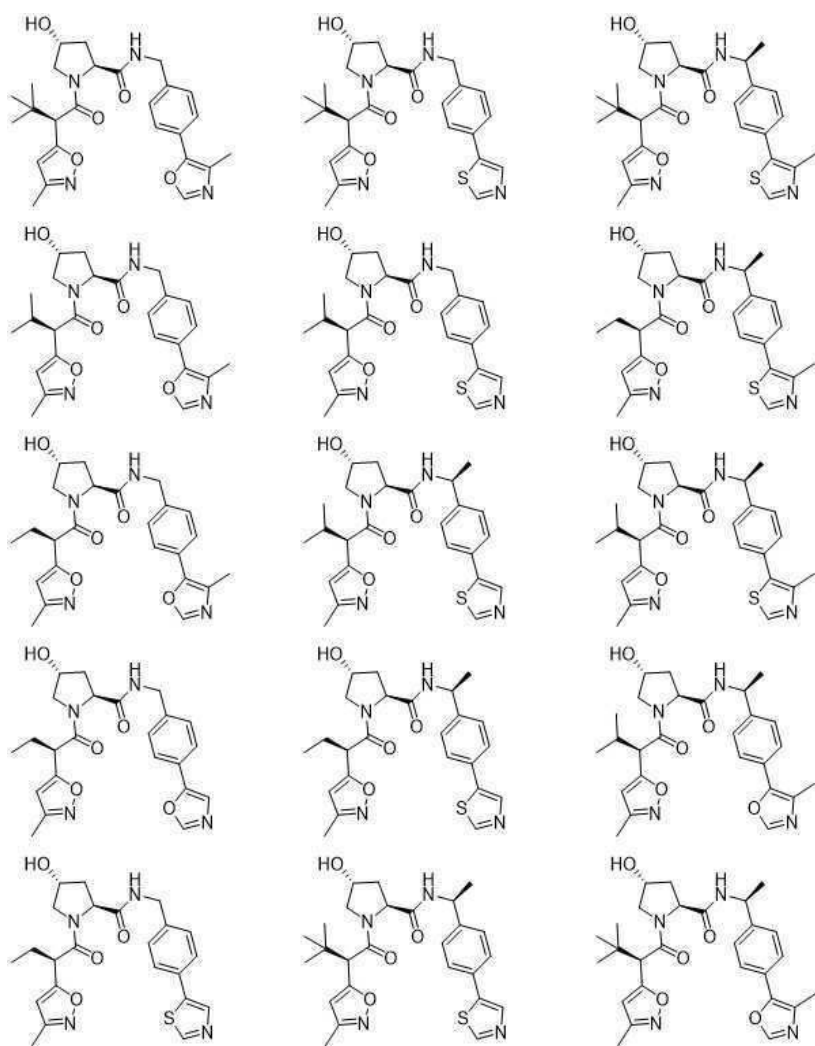
[0508]



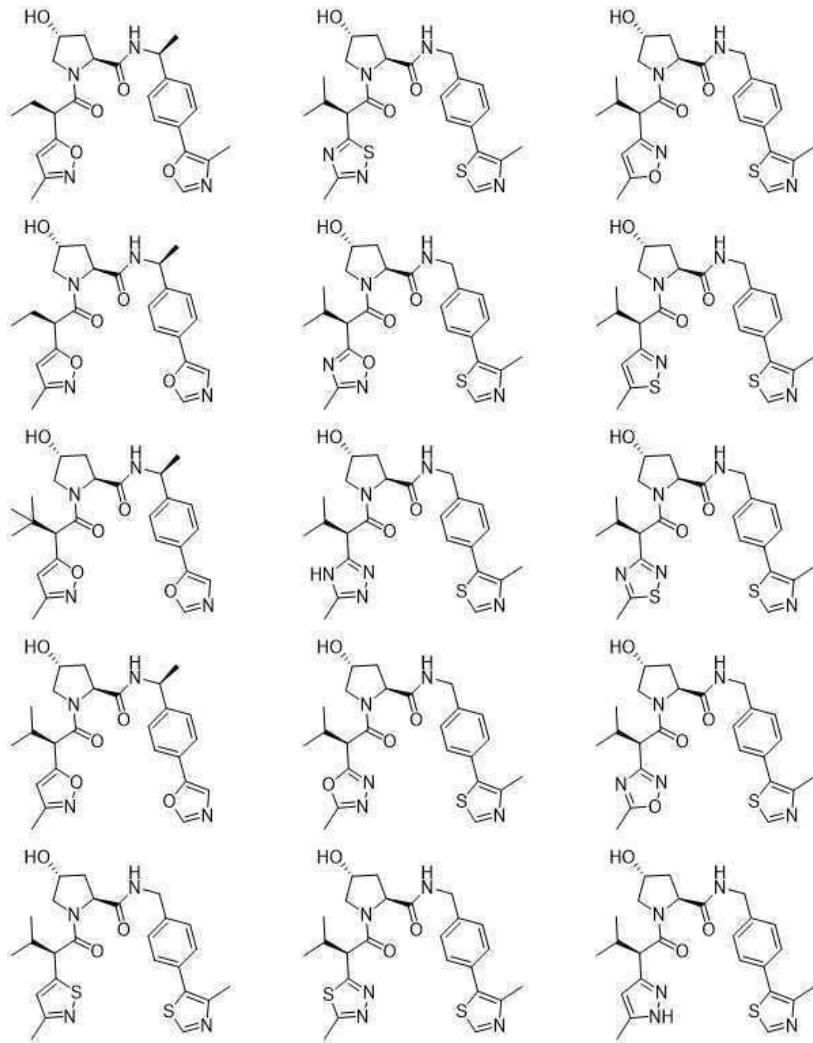
[0509]



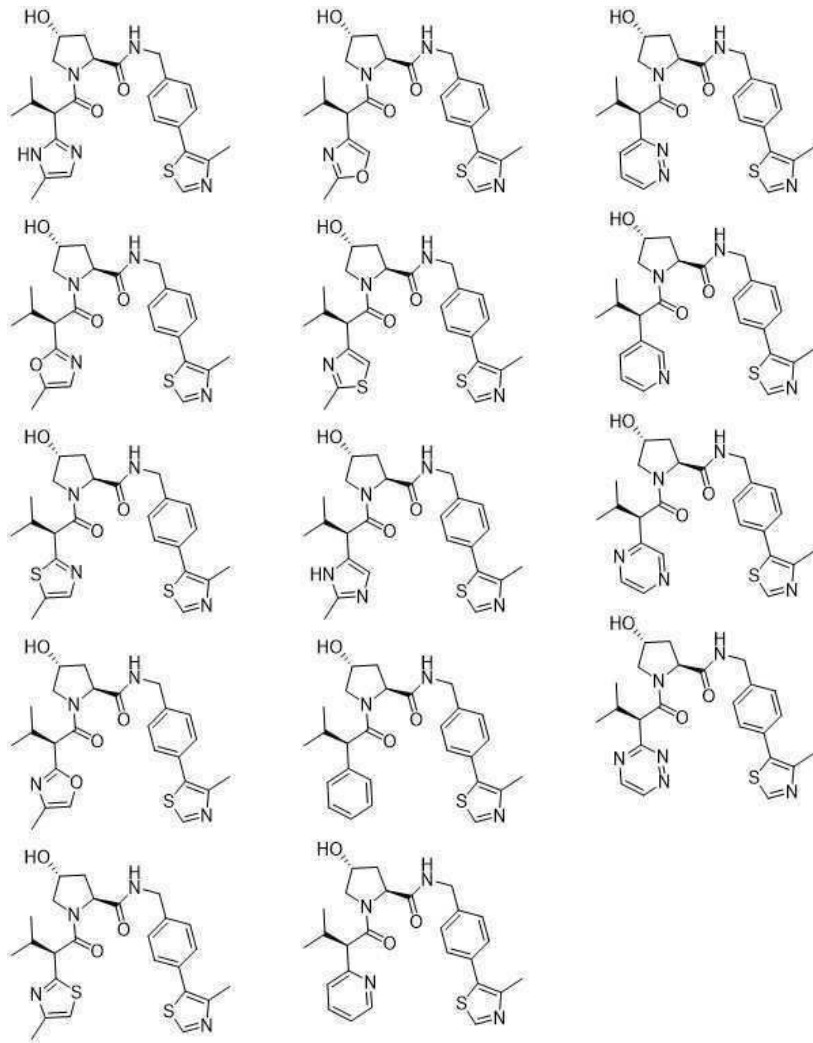
[0510]



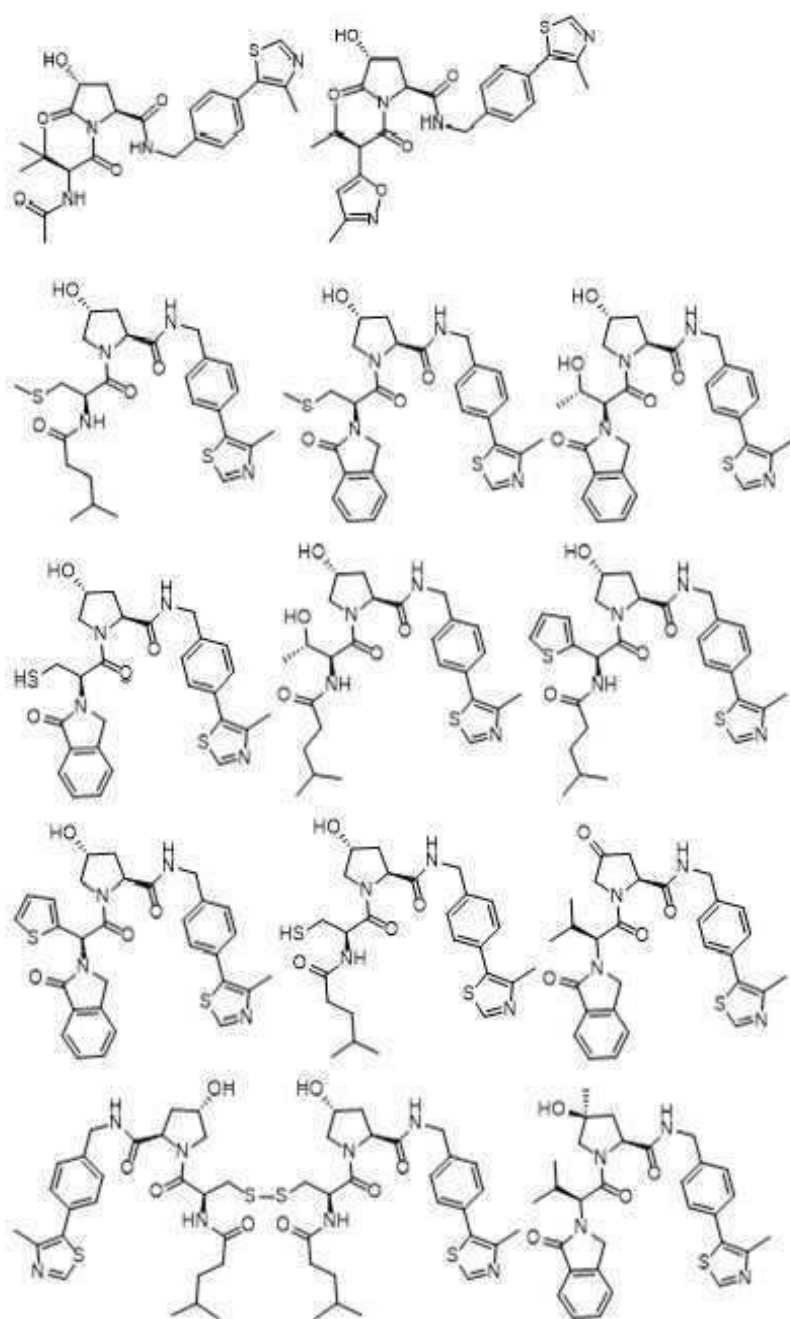
[0511]



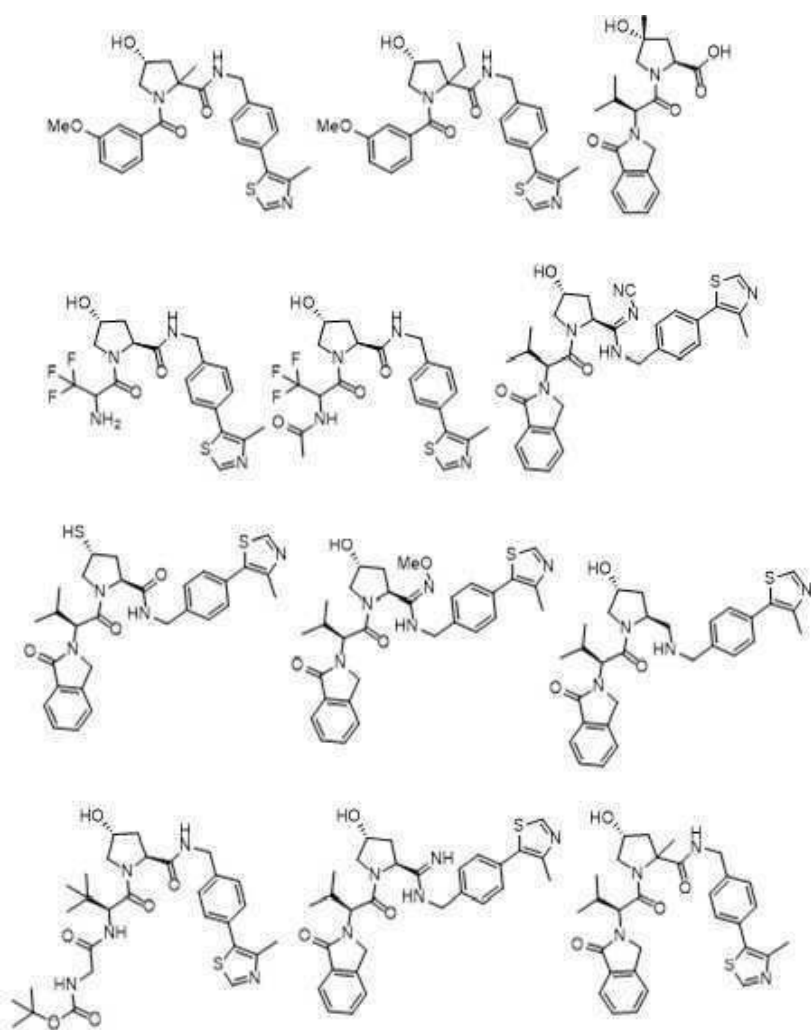
[0512]



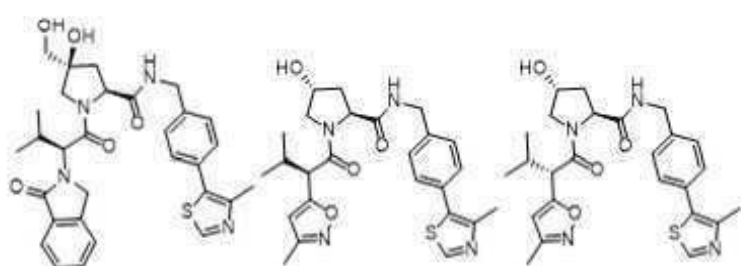
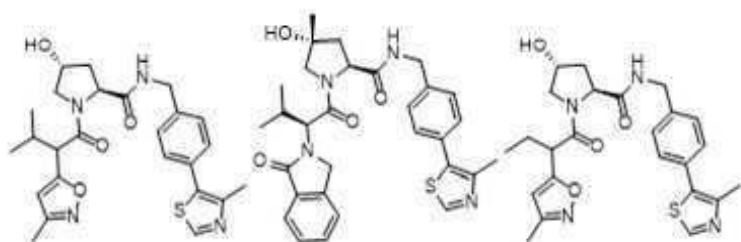
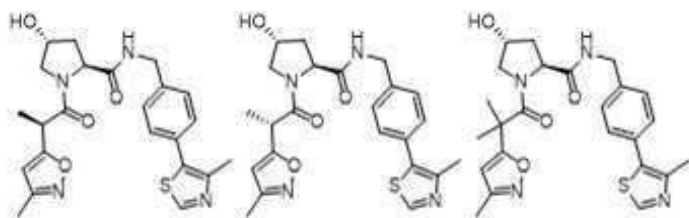
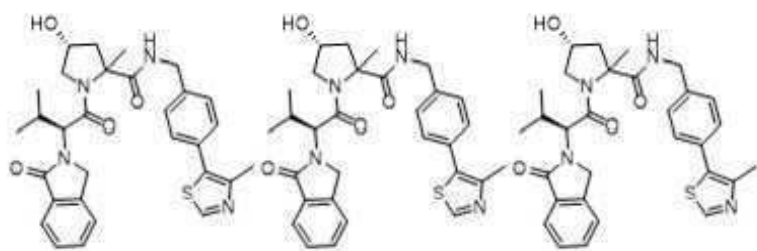
[0513]



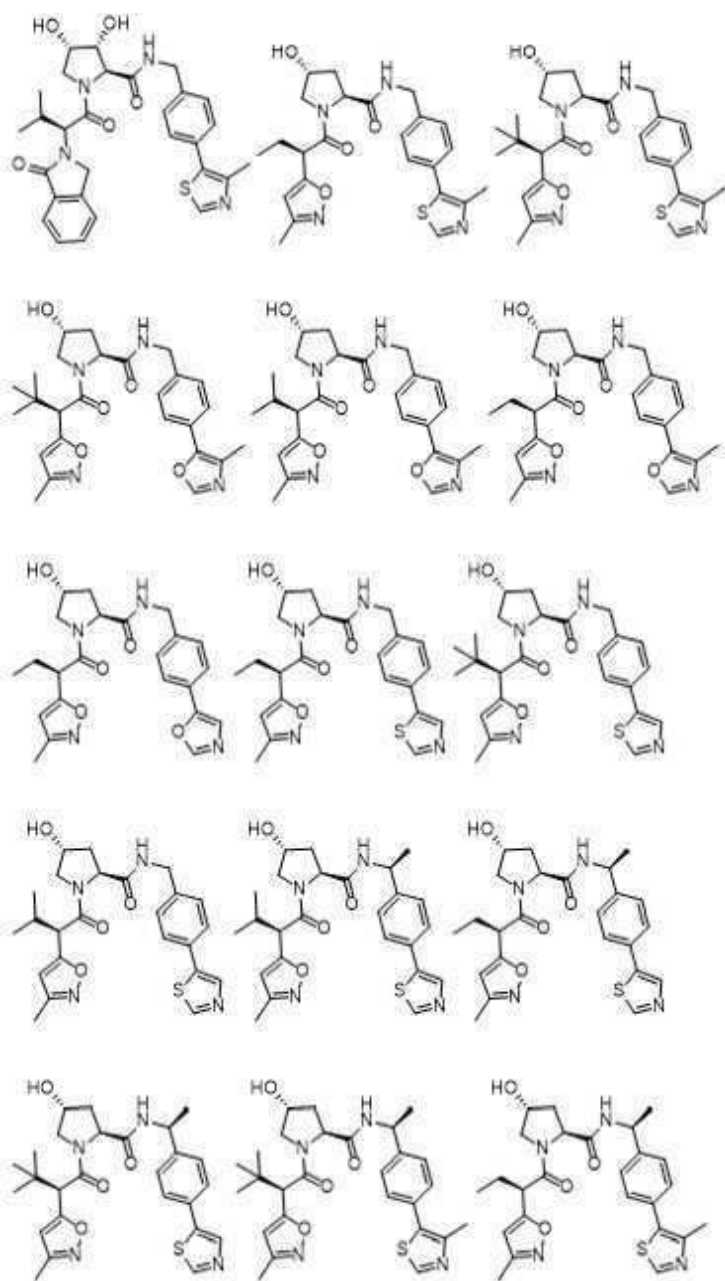
[0514]



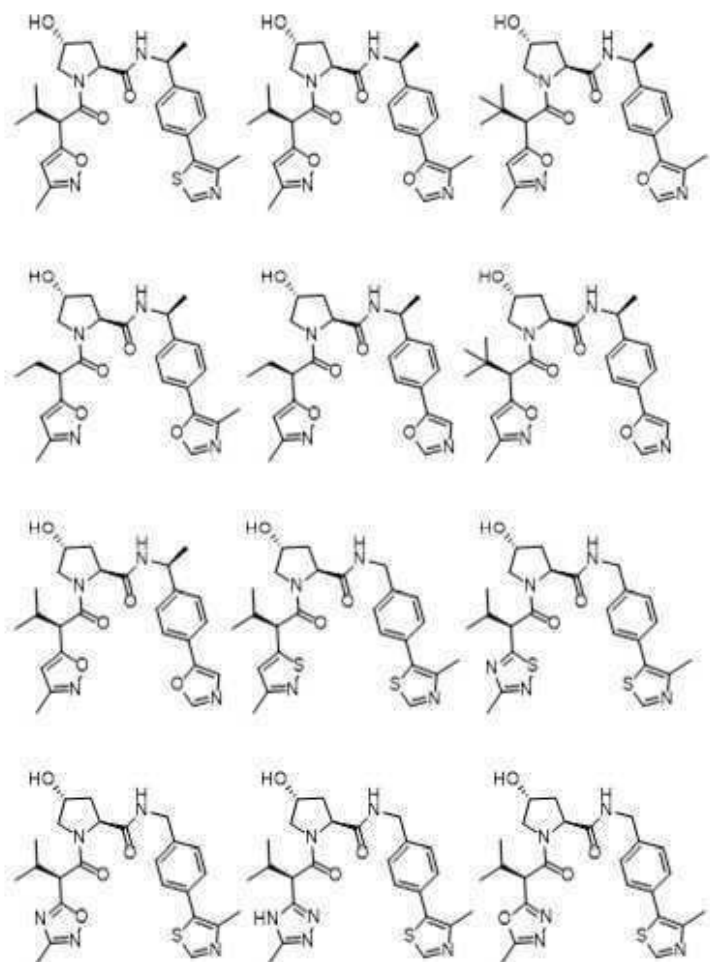
[0515]



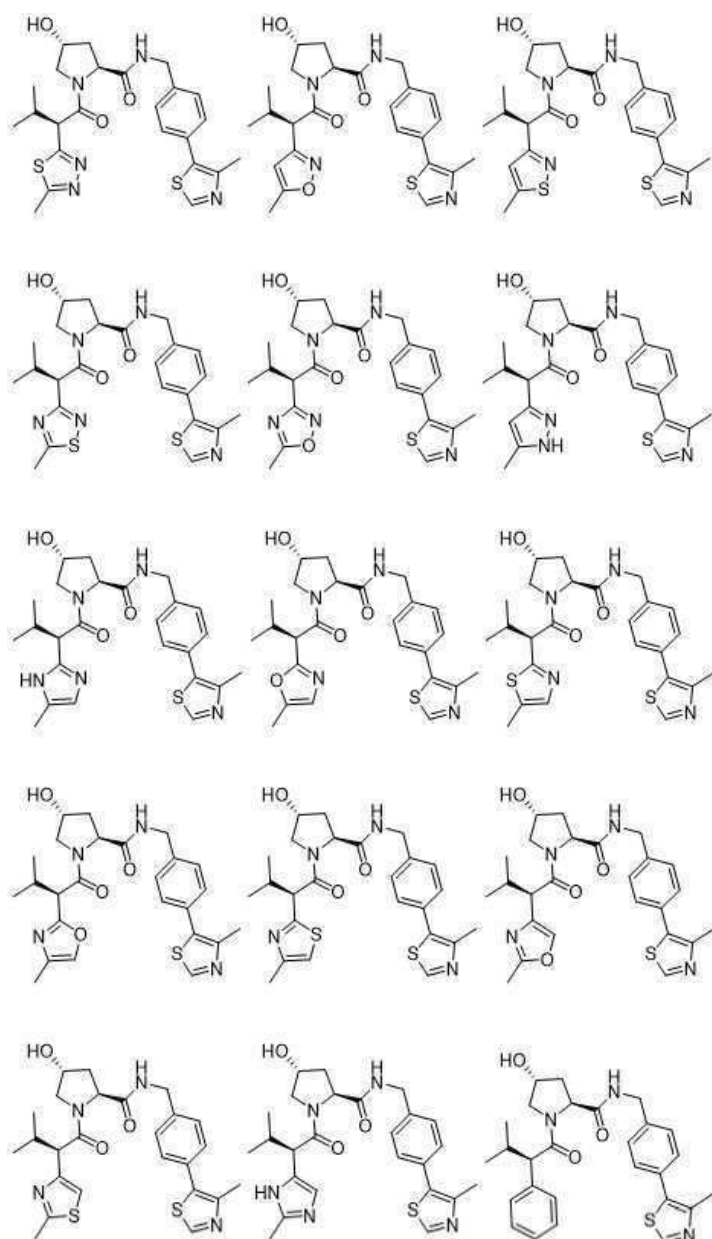
[0516]



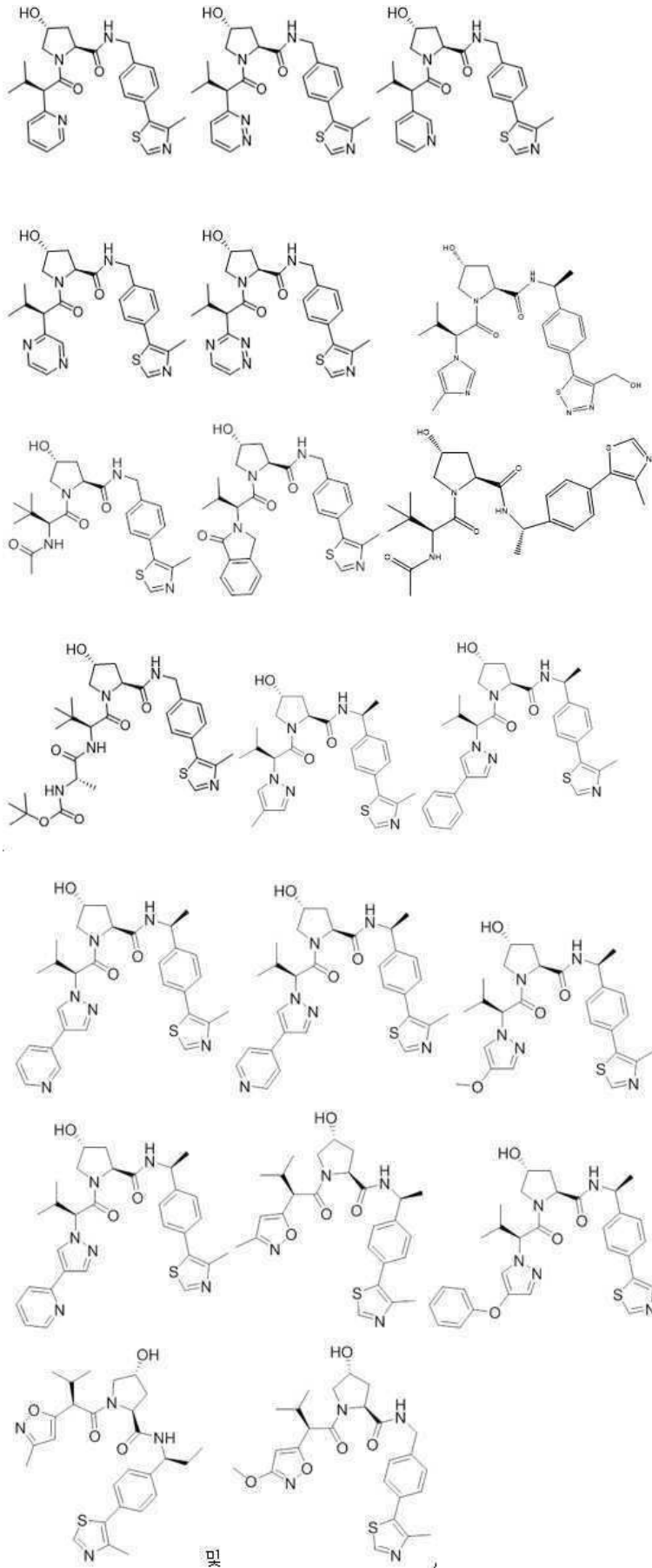
[0517]



[0518]



[0519]



여기에서, VLM은, 본원에 기술된 바와 같이, 선택적으로 아민, 에스테르, 에테르, 알킬 또는 알콕시와 같은 임의의 적절한 작용기를 통해, 예를 들어 아릴, 헤테로아릴, 페닐, 또는 인돌기의 페닐을 포함하는 임의의 적절한

위치에서, PTM에 연결될 수 있다.

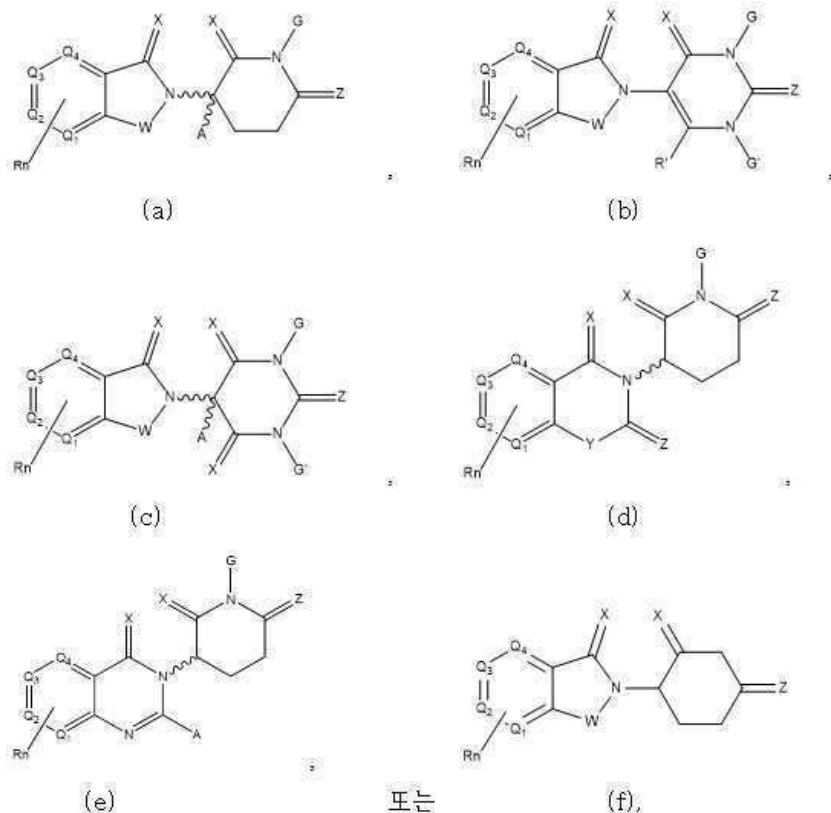
예시적인 CLM:

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본 명세서는 세레블론의 구속 및/또는 억제에 유용한 화합물(예를 들어, ULM은 CLM, PTM은 CLM, 또는 ULM 및 PTM 둘 모두는 CLM임)을 제공한다.

일부 구현예에서, ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 이소체, 또는 이들의 유도체인 CLM이다.

네오-이미드 화합물

특정 구현예에서, CLM은 다음의 화학 구조식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



또는

여기에서:

W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X는 O, S, 및 H₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y는 CH₂, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 O, S, 및 H₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, R'로 임의로 치환된 형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Q₁, Q₂, Q₃ 및 Q₄는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타낸다.

A는 H, 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R은: -CONR'R'', -OR', -NR'R'', -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -CR'R''-, -CR'NR'R''-, -아릴, -헤테릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형태), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R'', -P(O)R'R'', -OP(O)(OR')R'',

$-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CONR}'\text{COR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{C}=\text{N}-\text{OR}')\text{R}''$, $-\text{CR}'=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{CCR}'$, $-\text{S}(\text{C}=\text{O})(\text{C}=\text{N}-\text{R}')\text{R}''$, $-\text{SF}_5$ 또는 $-\text{OCF}_3$ 를 포함하지만 이에 한정되지는 않고;

R' 및 R''은, 결합부, H, N, N-산화물, 알킬(선형, 분지형), 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$, 또는 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

~~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

R<sub>n</sub>은 작용기 또는 원자를 포함하되,

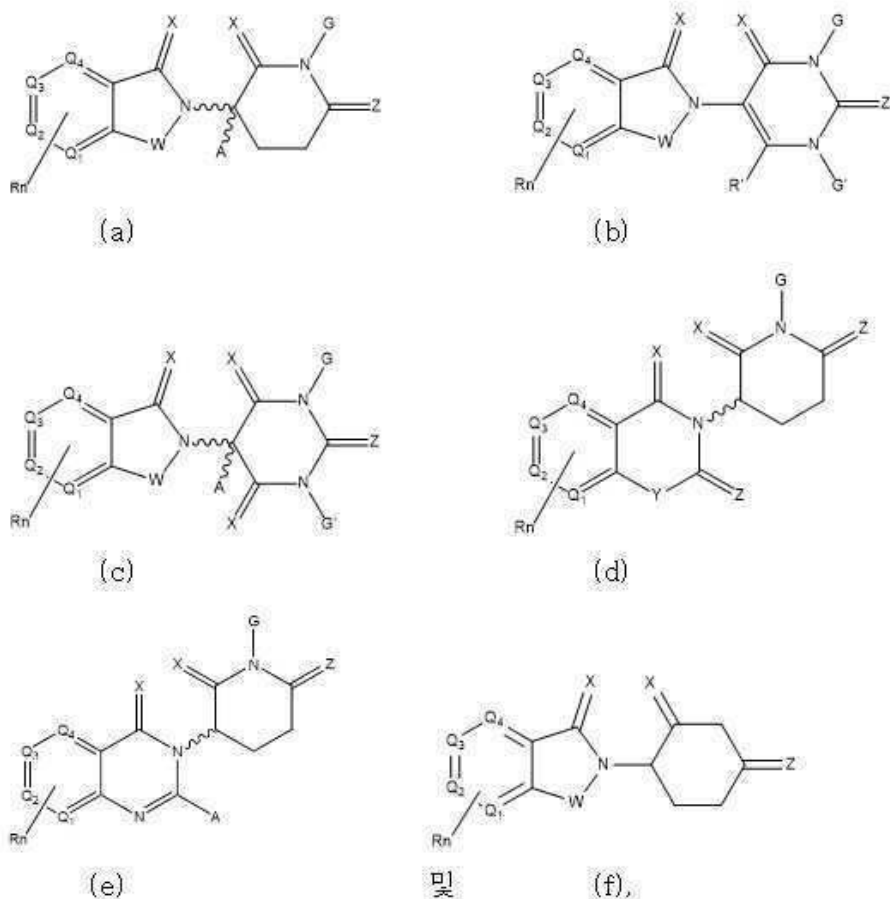
여기에서 n은 1 내지 4의 정수이되;

n이 1인 경우, R<sub>n</sub>은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고,

n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R<sub>n</sub>은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고, 다른 R<sub>n</sub>은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되는, 화합물.

예시적인 CLM:

본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



여기에서:

W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, 및 N-알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X는 O, S, 및 H<sub>2</sub>의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0550] Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0551] Z는 (X와 Z 둘 모두가 H2일 수 없다는 점을 제외하고) 0 및 S, 또는 H<sub>2</sub>의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0552] G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, R'로 임의로 치환된 형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH<sub>2</sub>-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0553] Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[0554] A는 H, 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0555] R은: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤테aryl, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형태), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R", -SO<sub>2</sub>NR'COR", -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF<sub>5</sub> 또는 -OCF<sub>3</sub>를 포함하지만, 이에 한정되지 않고,

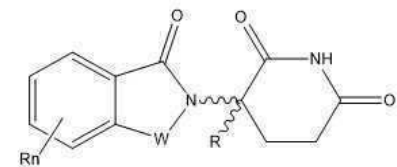
[0556] R' 및 R"은, 결합부, H, N, N-산화물, 알킬(선형, 분지형), 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 또는 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

[0557]  $n$ 은 1 내지 4의 정수이고;

[0558]  $\sim$  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

[0559] Rn은 1개 내지 4개의 독립적인 작용기 또는 작용원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, ABM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0560] 본원에서 기술된 특정 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 기로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0562] 여기에 서 :

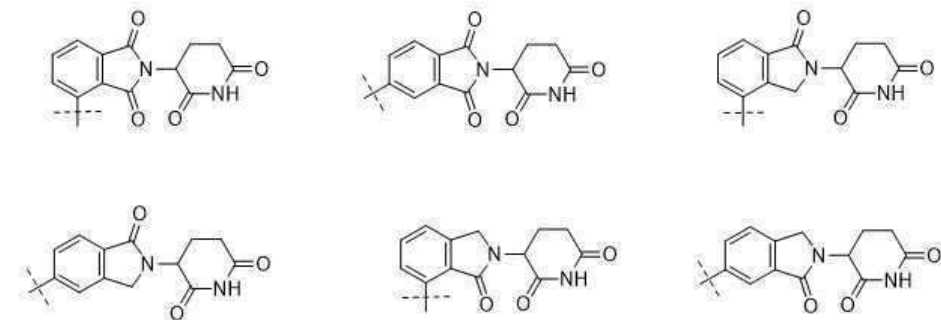
[0563] W는 CH<sub>2</sub>, C=O, NH, 및 N-알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0564] R은 H, 메틸, 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0565]  $\sim$  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

[0566] Rn은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, PTM, 화학적 연결기(L), CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형됨.

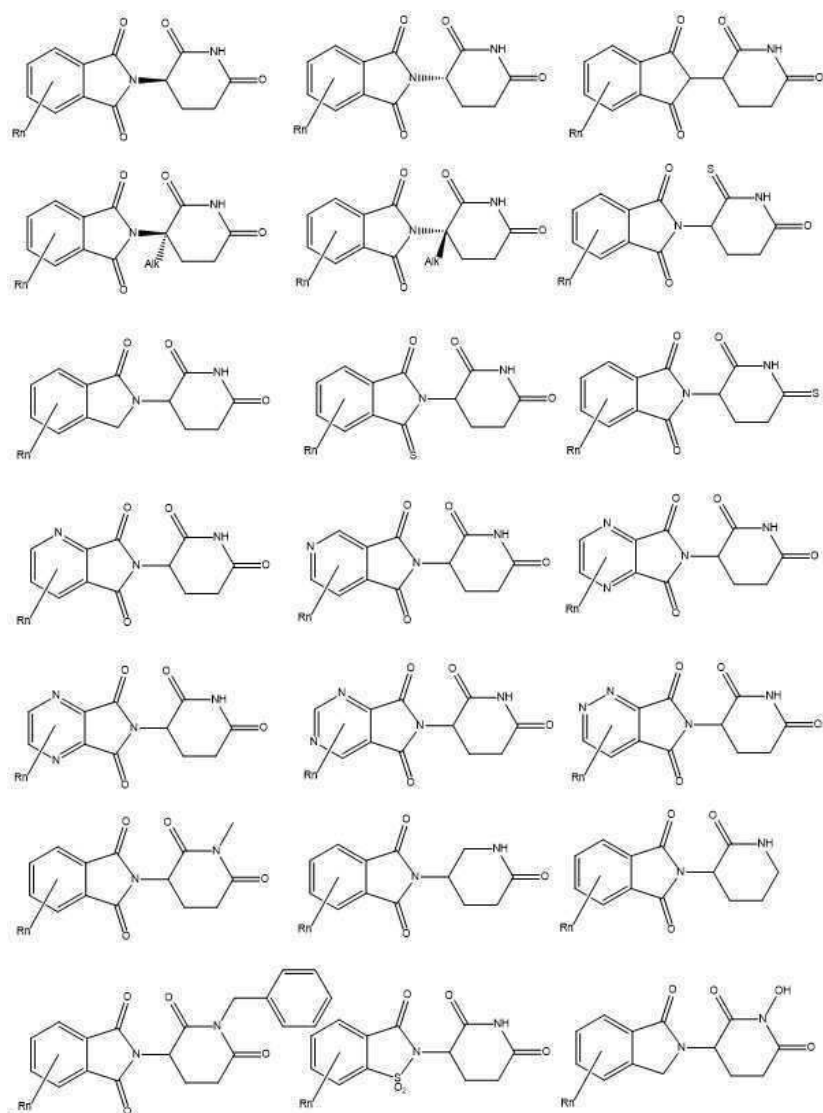
[0567] 일부 구현예에서, CLM은 연결기 부착 지점을 나타내는 점선을 가진 다음의 구조식으로 나타내어진다:



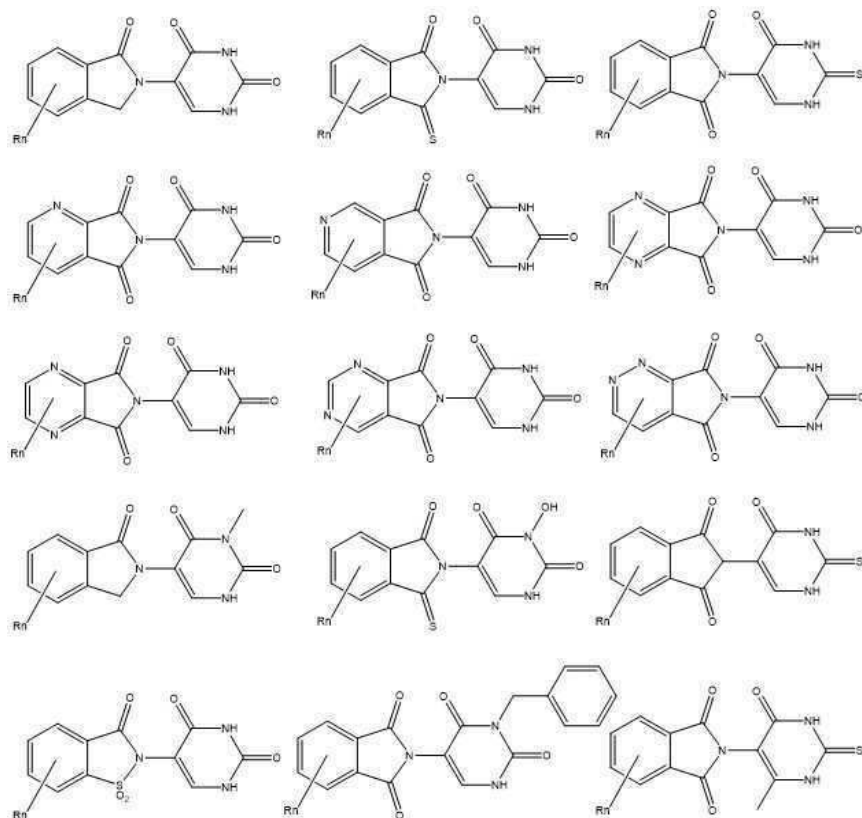
[0568]

[0569]

보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물 내에서 도시된 1개 이상의 상이한 특징부의 조합으로부터 발생하는 "하이브리드" 분자를 포함한다.

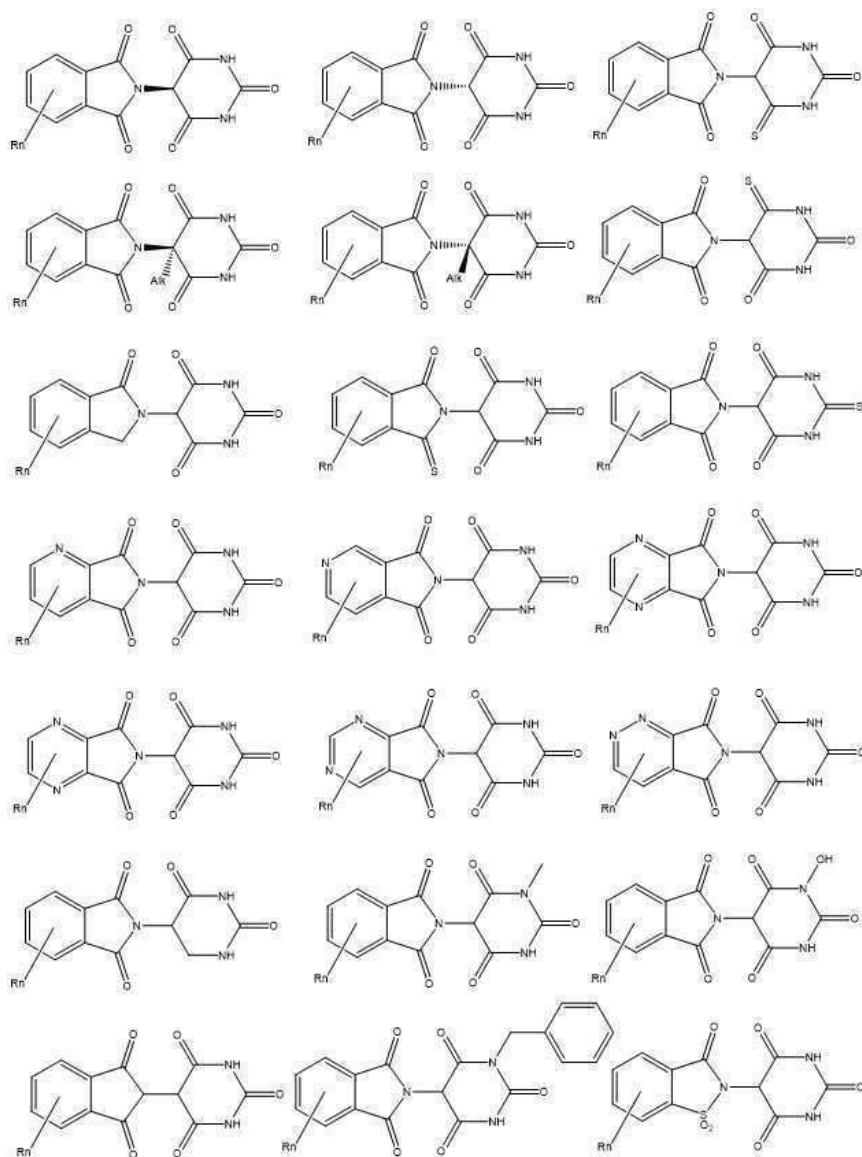


[0570]



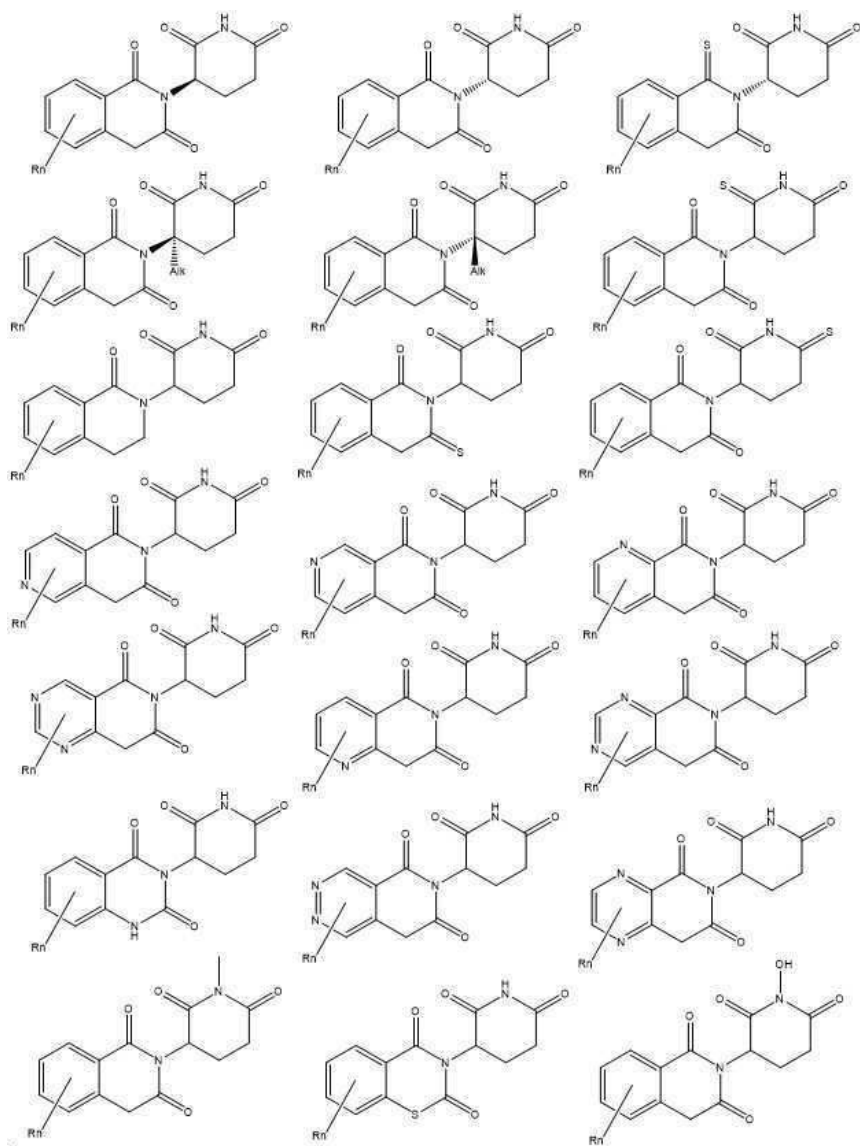
[0571]



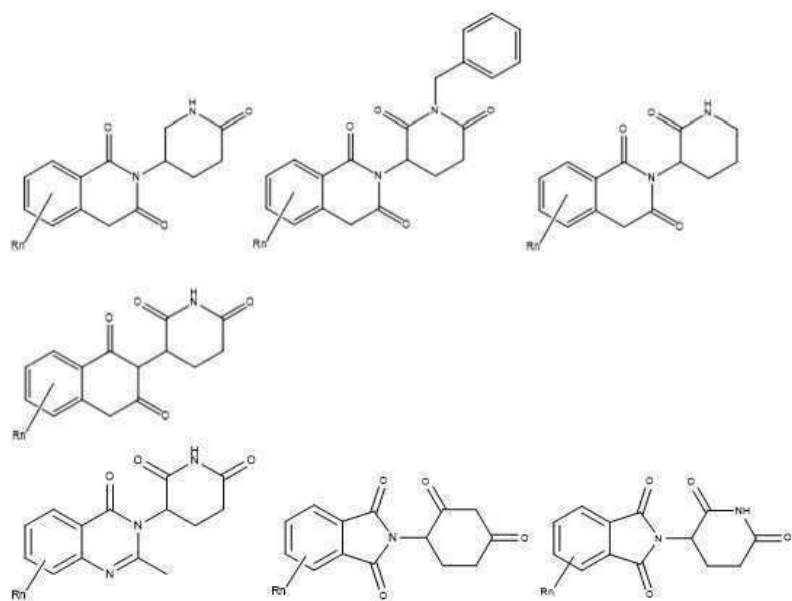


[0572]

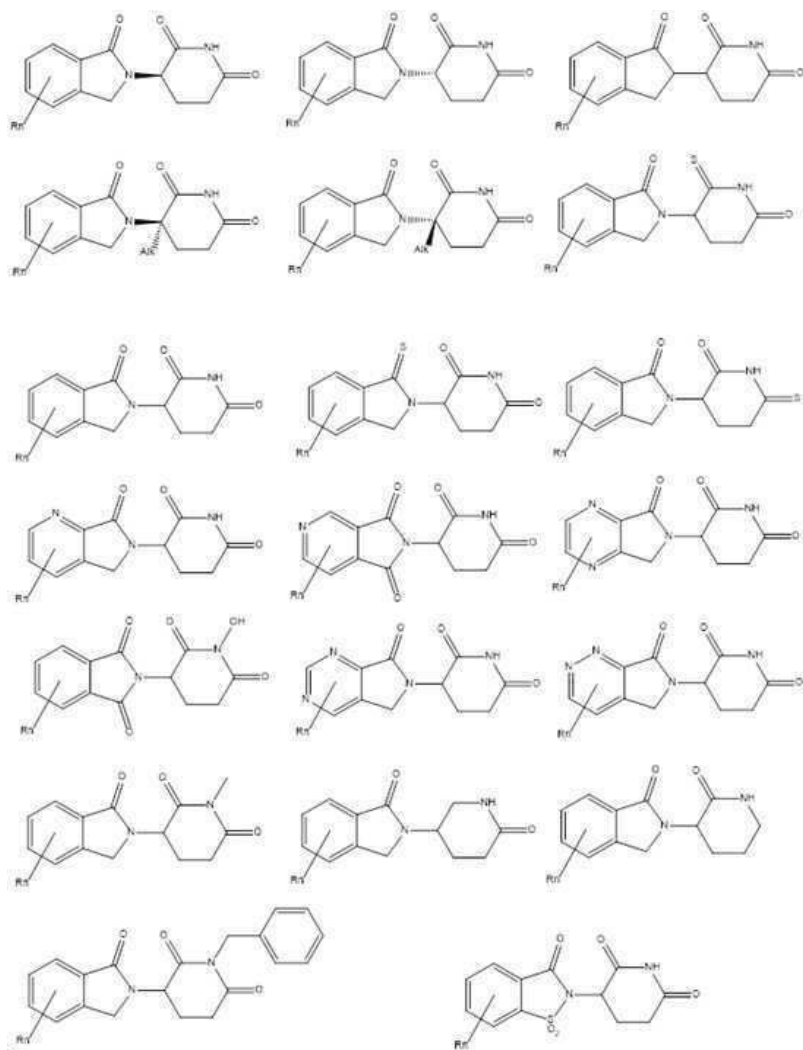




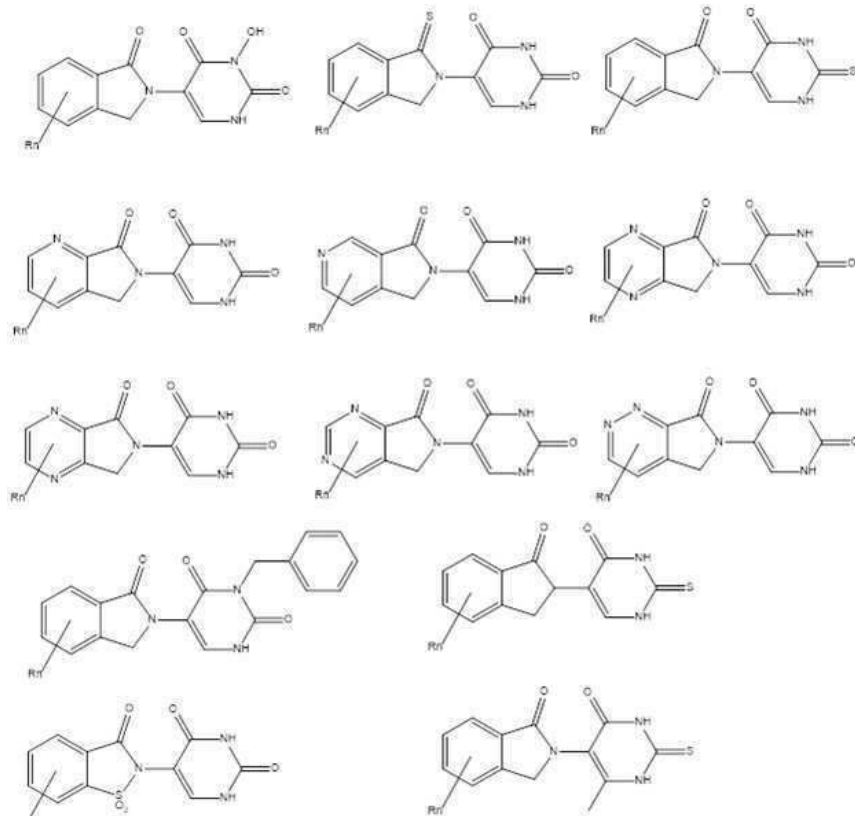
[0573]



[0574]

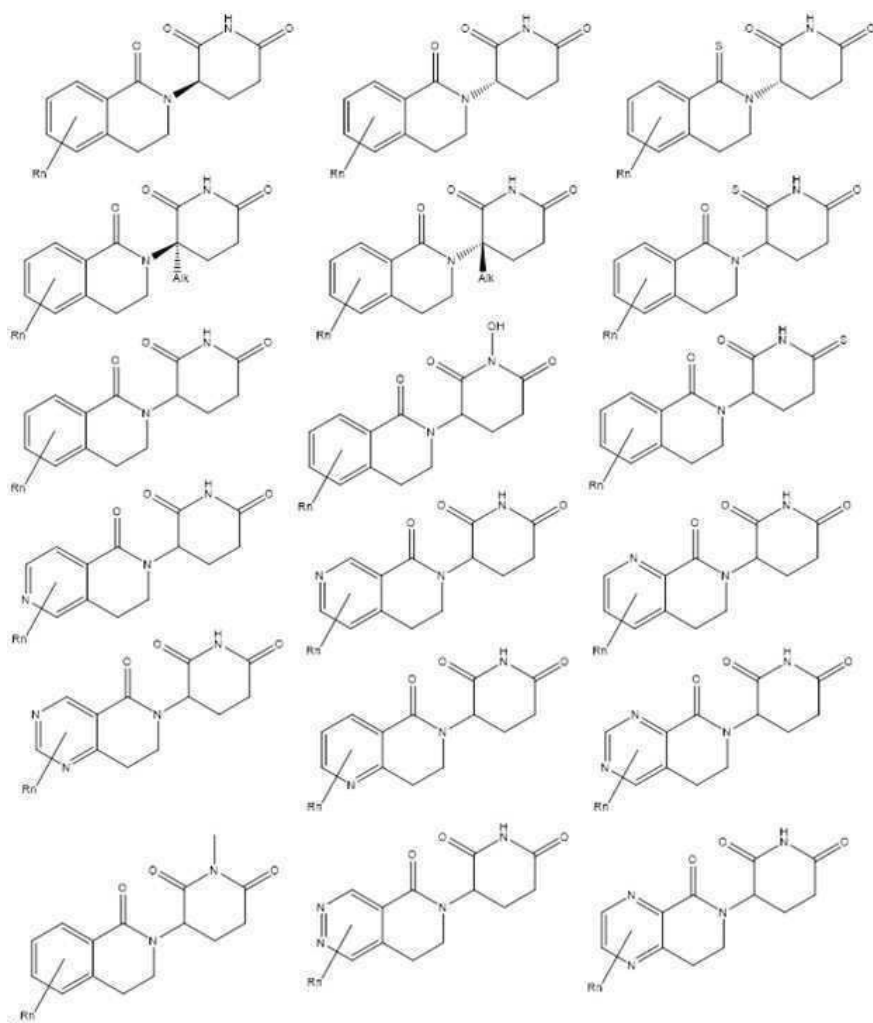


[0575]

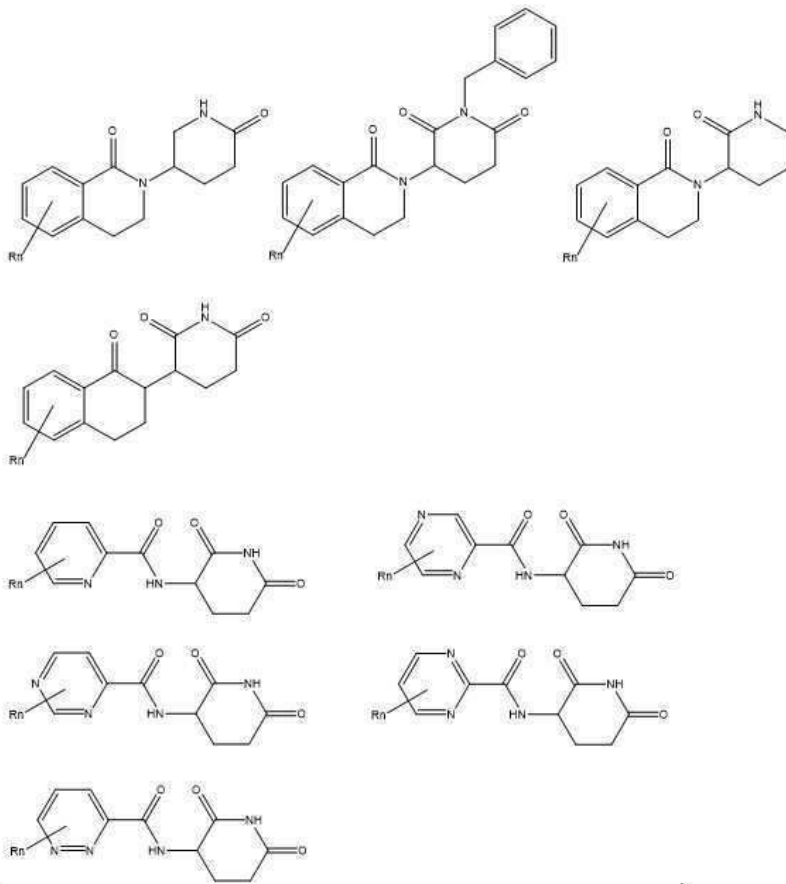


[0576]



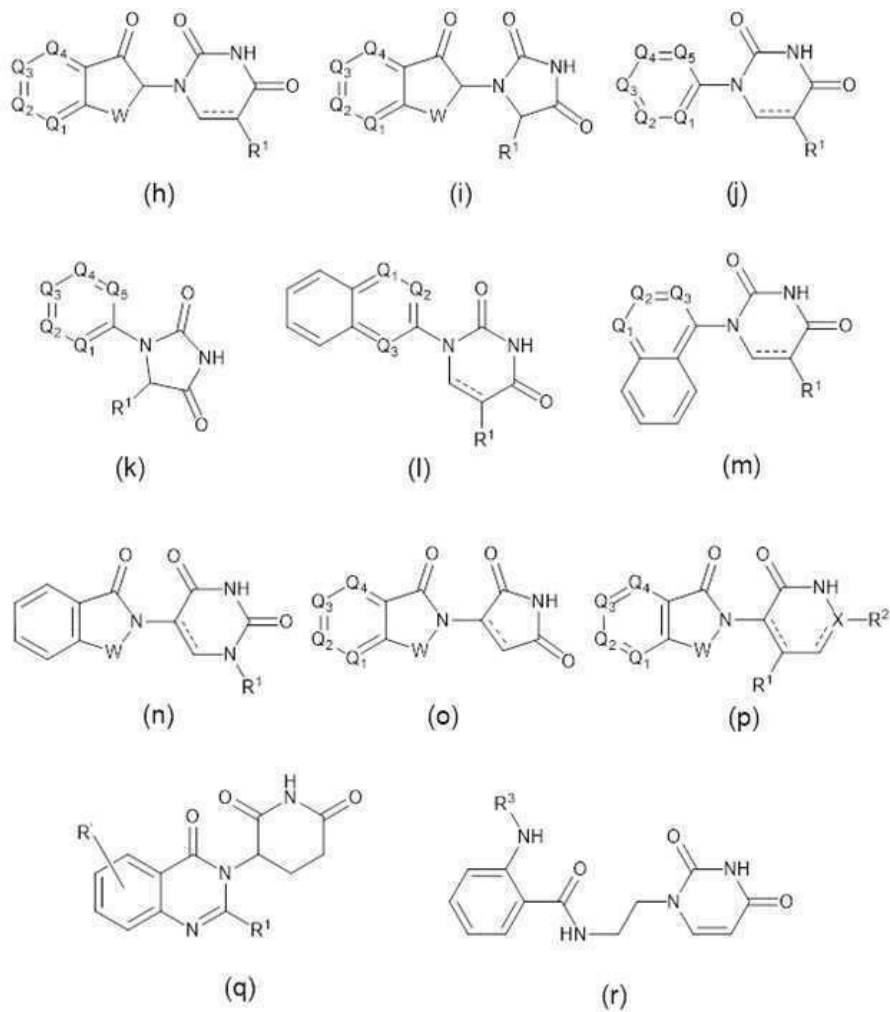


[0578]

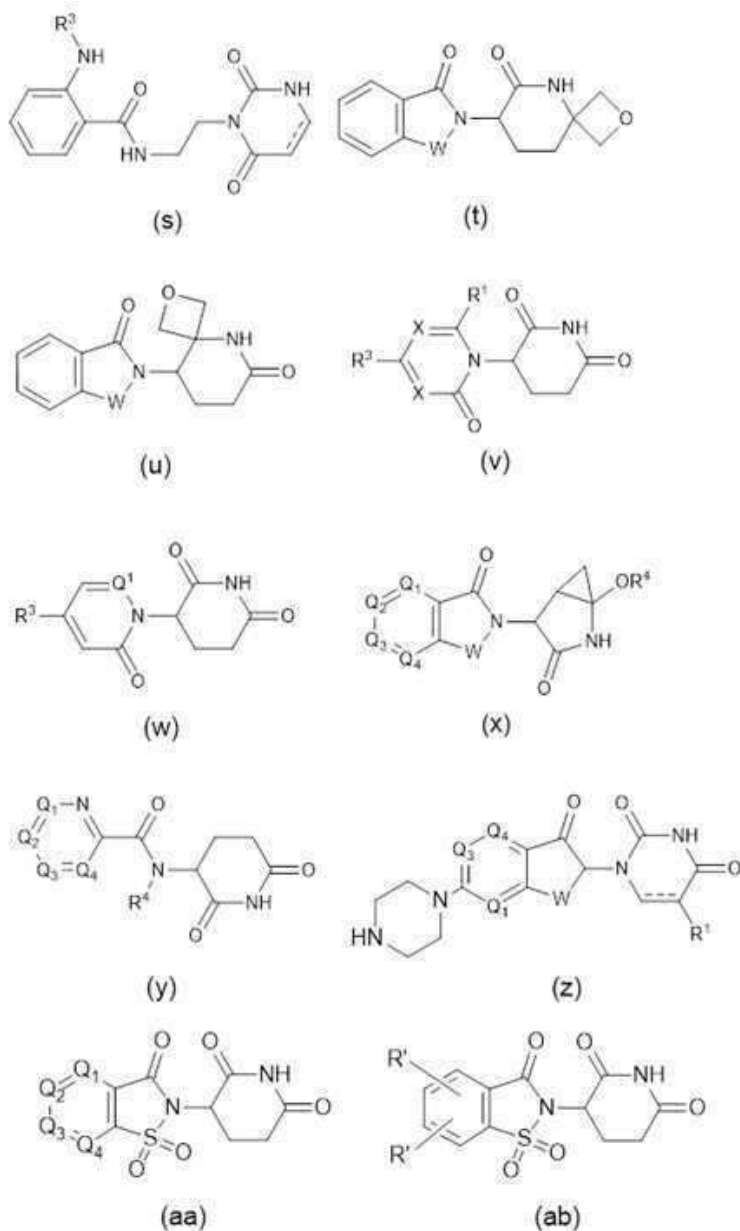


[0579]

[0580] 본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0581] 26



[0582]

[0583] 여기에서:

[0584] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0585] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Q<sub>5</sub>는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;

[0586] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R<sup>1</sup>은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;

[0587] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R<sup>2</sup>는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CHO의 군으로부터 선택되고;

[0588] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R<sup>3</sup>는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

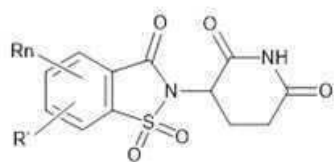
[0589] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R<sup>4</sup>는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0590] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R<sup>5</sup>는 H 또는 저급 알킬이고;

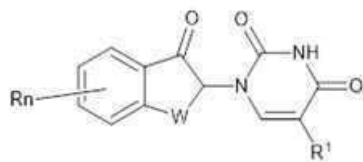
[0591] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;



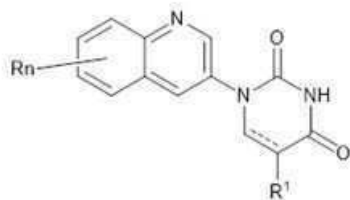
- [0592] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R'은 H, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;
- [0593] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R은 H, OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로겐화 저급 알콕시 또는 할로겐화 저급 알킬이고,
- [0594]  (화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;
- [0595] CLM은 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.
- [0596] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R기(예를 들어, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 또는 R'), W, X, 또는 Q기(예를 들어, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 또는 Q<sub>5</sub>)를 통해 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.
- [0597] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R', Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, 및 Q<sub>5</sub>를 통해 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.
- [0598] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R', Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> 및 Q<sub>5</sub>는, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.
- [0599] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물의 1개 이상의 특징부를 조합하여 발생하는 "하이브리드" 분자 또는 화합물을 포함한다:



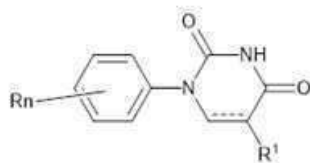
(ac)



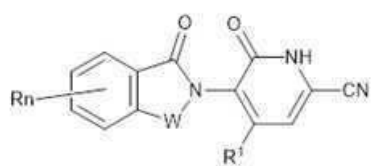
(ad)



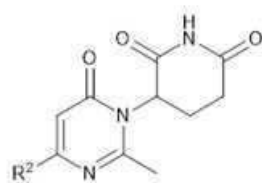
(ae)



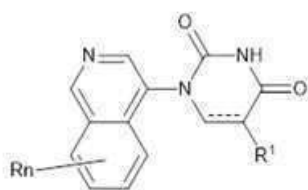
(af)



(ag)

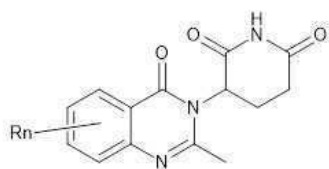


(ah)

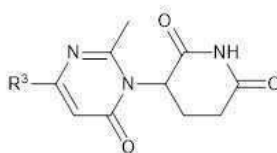


(ai)

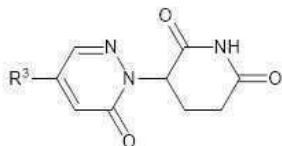
[0600]



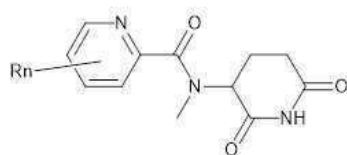
(aj)



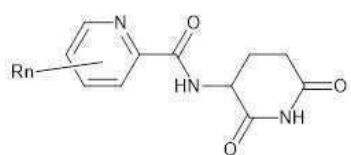
(ak)



(al)



(am)



(an)

[0601]

...

[0602]

여기에서:

[0603]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0604]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R<sup>1</sup>은 H, CN, C1-C3 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0605]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R<sup>3</sup>는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[0606]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R은 H이고;

[0607]



는 단일 또는 이중 결합이고;

[0608]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Rn은 작용기 또는 작용원자를 포함한다.

[0609]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0610]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

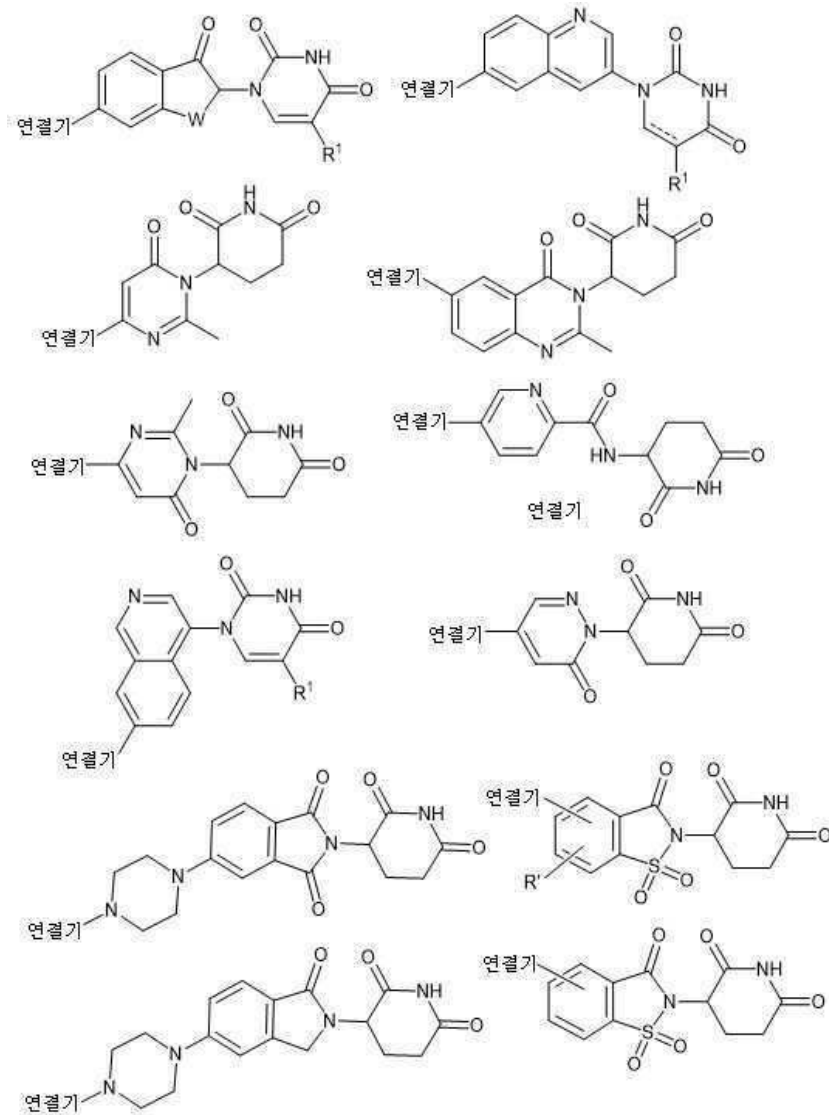
[0611]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub> 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0612]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Rn은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 변형된다.

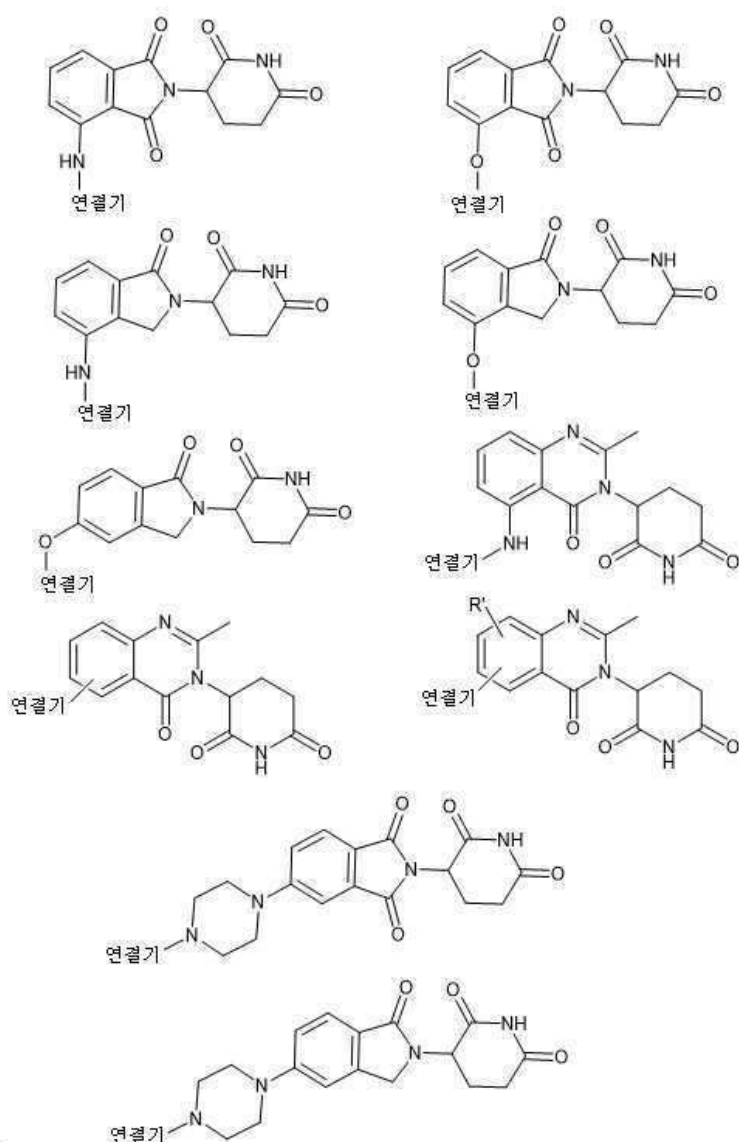
[0613] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택된다:



[0614]

[0615] 여기에서 R'은 할로젠이고, R<sup>1</sup>은 화학식 (h) 내지 화학식 (ab) 또는 화학식 (ab) 내지 화학식 (an)과 관련하여 기술한 바와 같다.

[0616] 특정 경우에, CLM은 세레블론 E3 리가아제에 결합하는 이미드일 수 있다. 이들 이미드 및 연결기 부착 지점은 다음의 구조식일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다:



[0617]

[0618]

[0619]

[0620]

[0621]

[0622]

[0623]

[0624]

[0625]

여기에서  $R'$ 는 할로젠이다.

예시적인 연결기:

ULM-L-PTM 구조를 포함하는 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학식으로 나타내어지는 화학적 구조 유닛을 포함한다:

 $-(A)_{\mathfrak{q}}^{-},$ 

여기에서:

A는 ULM 또는 PTM 잔기에 연결된 기이고;

$q$ 는 1 또는 2 이상의 정수이고,

여기에서 A는, 결합부,  $CR^{L1}R^{L2}$ , 0, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^{L3}$ ,  $SO_2NR^{L3}$ ,  $SONR^{L3}$ ,  $CONR^{L3}$ ,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,  $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된  $C_{3-11}$ 시클로알킬, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된  $C_{3-11}$ 헤테로시클릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 (여기에서,  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$  각각은 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬

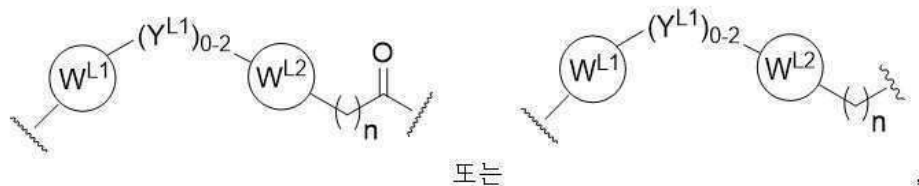
및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, 0 내지 4개의  $R^{L5}$  기로 선택적으로 치환됨)이고;

[0626]

$R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 은 각각 독립적으로, H, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-11}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-11}$ 헤테로시클릴,  $OC_{1-8}$ 시클로알킬,  $SC_{1-8}$ 시클로알킬,  $NHC_{1-8}$ 시클로알킬,  $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)( $C_{1-8}$ 알킬), OH,  $NH_2$ , SH,  $SO_2C_{1-8}$ 알킬,  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)( $C_{1-8}$ 알킬),  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CC-C_{1-8}$ 알킬, CCH,  $CH=CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)= $C(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $Si(OH)_3$ ,  $Si(C_{1-8}$ 알킬)<sub>3</sub>,  $Si(OH)(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $COC_{1-8}$ 알킬,  $CO_2H$ , 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $SF_5$ ,  $SO_2NHC_{1-8}$ 알킬,  $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $SONHC_{1-8}$ 알킬,  $SON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CONHC_{1-8}$ 알킬,  $CON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 알킬)CONH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHCON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH_2$ ,  $N(C_{1-8}$ 알킬) $SO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬) $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHSO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHSO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHSO_2NH_2$ 이다.

[0627]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학 구조식을 포함한다:



[0628]

[0629]

여기에서:

[0630]

$W^{L1}$  및  $W^{L2}$  각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 RQ로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리로서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고(각각의 RQ는 독립적으로 H, 할로, OH, CN,  $CF_3$ , (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된)  $C1-C6$  알킬, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된)  $C1-C6$  알콕시, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 RQ기임);

[0631]

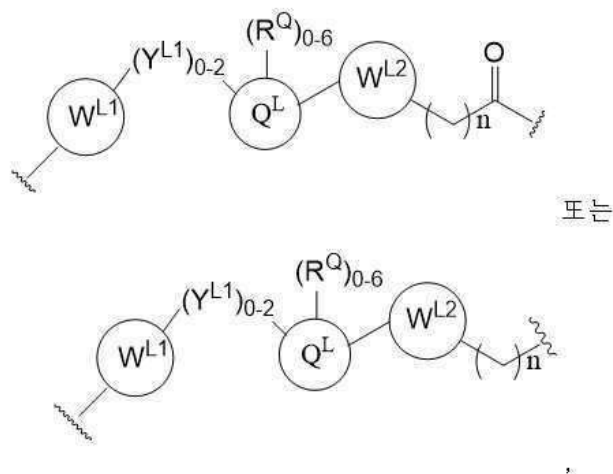
$Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로, 결합부, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된)  $C1-C6$  알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된)  $C1-C6$  알콕시로 치환되며;

[0632]

상기 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타내는, 화합물.

[0633]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학 구조식을 포함한다:



[0634]

[0635]

여기에서:

[0636]

$W^{L1}$  및  $W^{L2}$ 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭,  $C_{1-6}$  알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각  $R^0$ 로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지

8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN,  $CF_3$ , 히드록실, 니트로,  $C\equiv CH$ ,  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알킬닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된)  $C_1-C_6$  알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된)  $C_1-C_6$  알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된)  $OC_{1-3}$ 알킬, OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1,Y2}$ , CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의  $R^0$ 기이고;

[0637]  $Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로 결합부,  $NR^{YL1}$ , O, S,  $NR^{YL2}$ ,  $CR^{YL1,YL2}$ , C=O, C=S, SO,  $SO_2$ , (선형, 분지형, 선택적으로 치환된)  $C_1-C_6$  알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된)  $C_1-C_6$  알콕시로 치환되고;

[0638]  $Q^L$ 은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의  $R^0$ 와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의  $R^0$ 는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환된)  $C_{1-6}$  알킬, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의  $R^0$ 기이고;

[0639]  $R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$ 는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로,  $C_{1-6}$  알콕실로 선택적으로 치환된)  $C_{1-6}$  알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진  $R^1$ ,  $R^2$ 로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[0640] n은 0-10이고;

[0641] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0642] 일부 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

[0643]  $-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ,

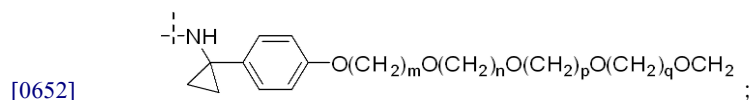
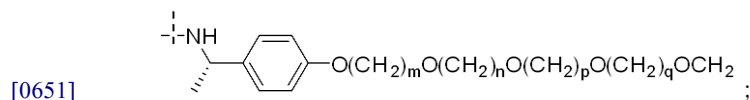
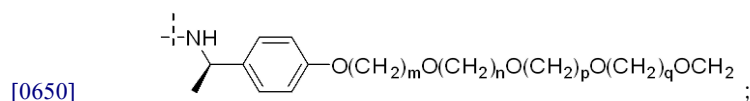
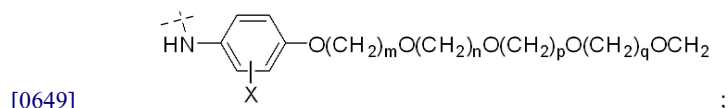
[0644]  $-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ,

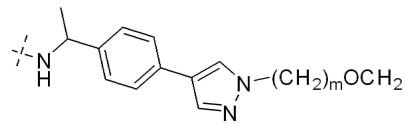
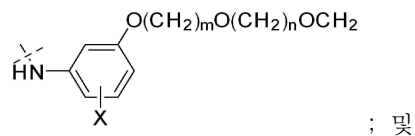
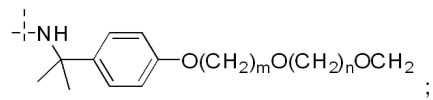
[0645]  $-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

[0646]  $-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

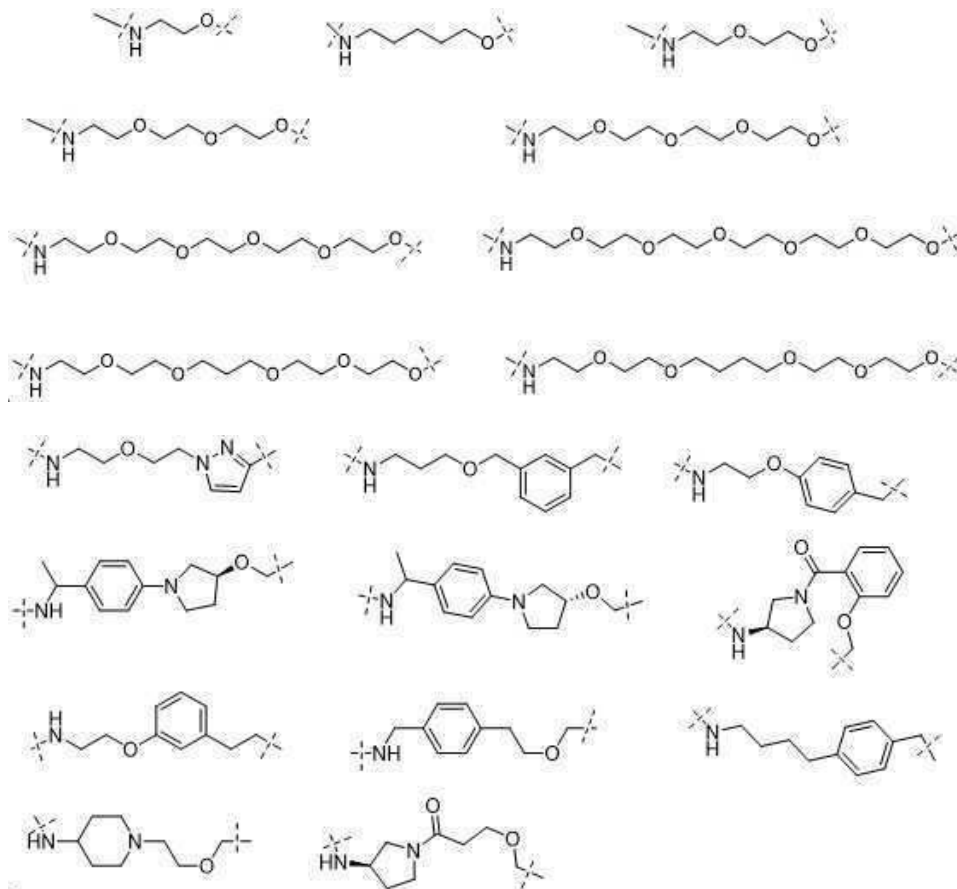
[0647]  $-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

[0648]  $-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ;

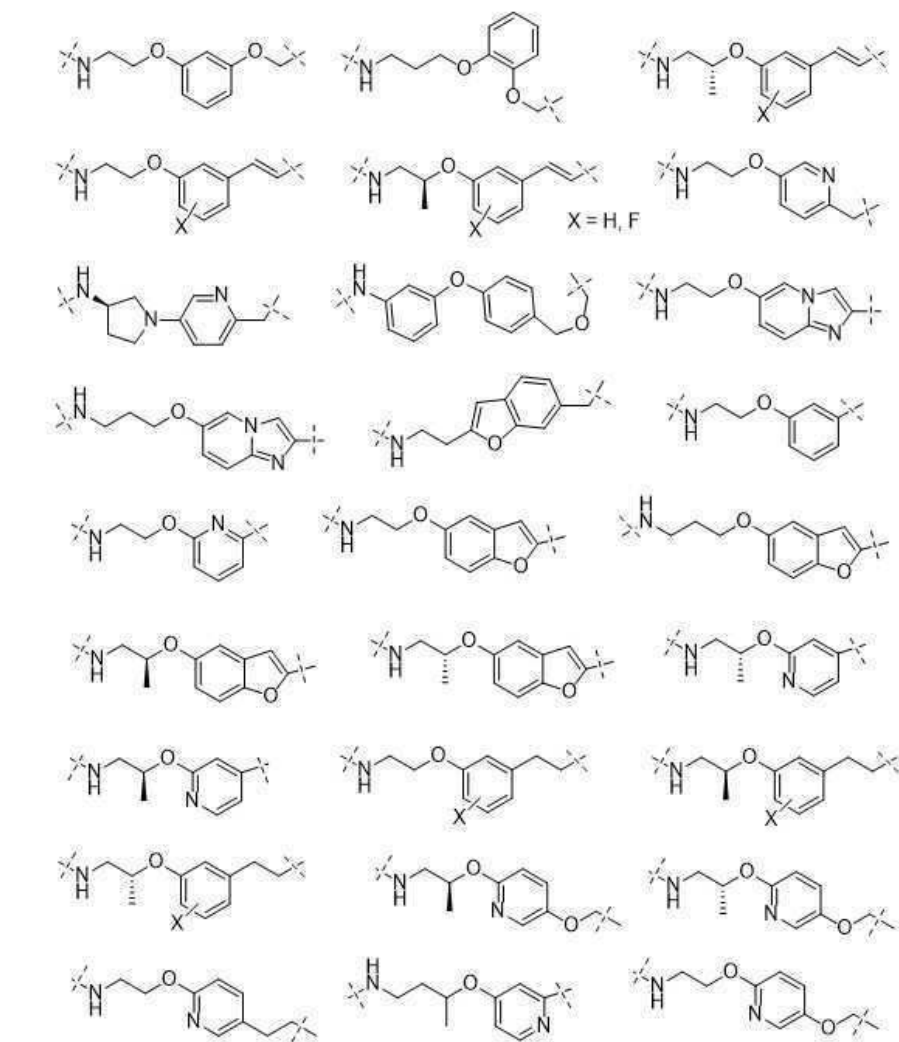
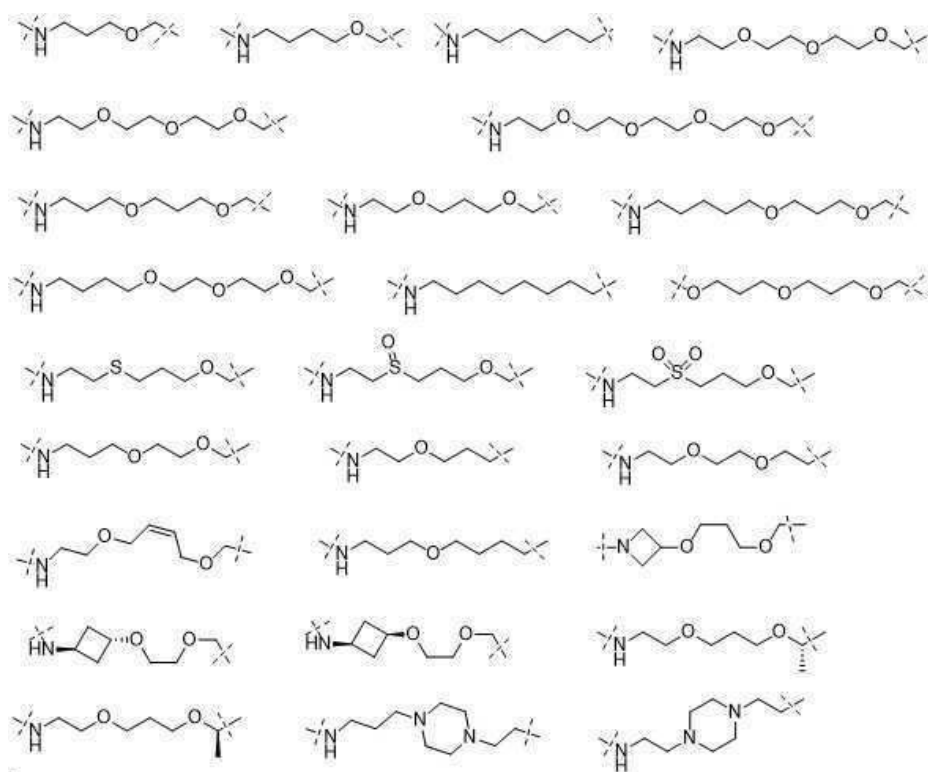




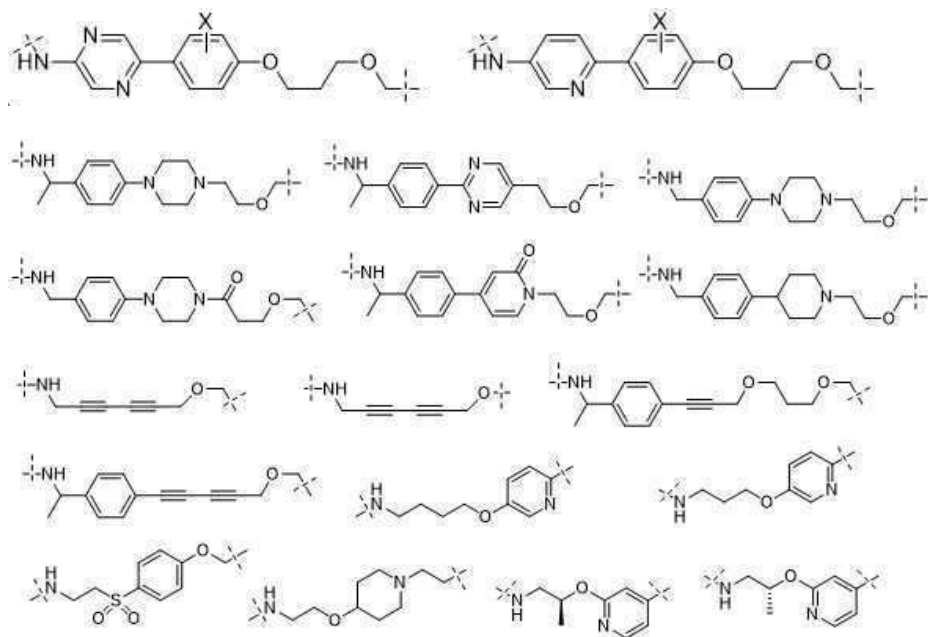
(여기에서, 각각의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고, 0일 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없고; R은 H, 메틸 또는 에틸의 군으로부터 선택되고, X는 H 또는 F의 군으로부터 선택됨);



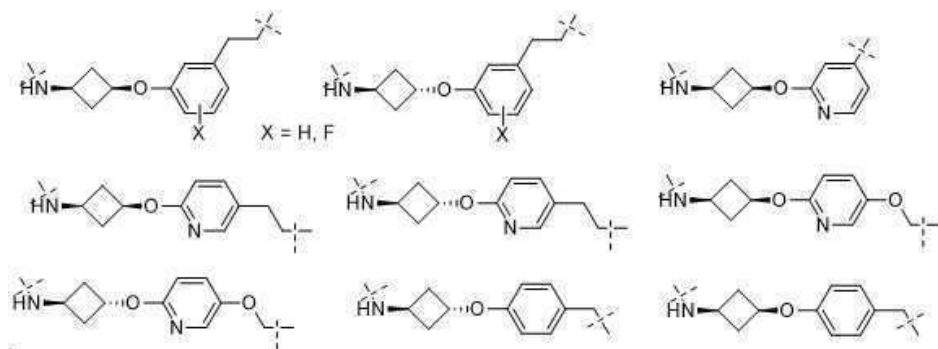




[0660]



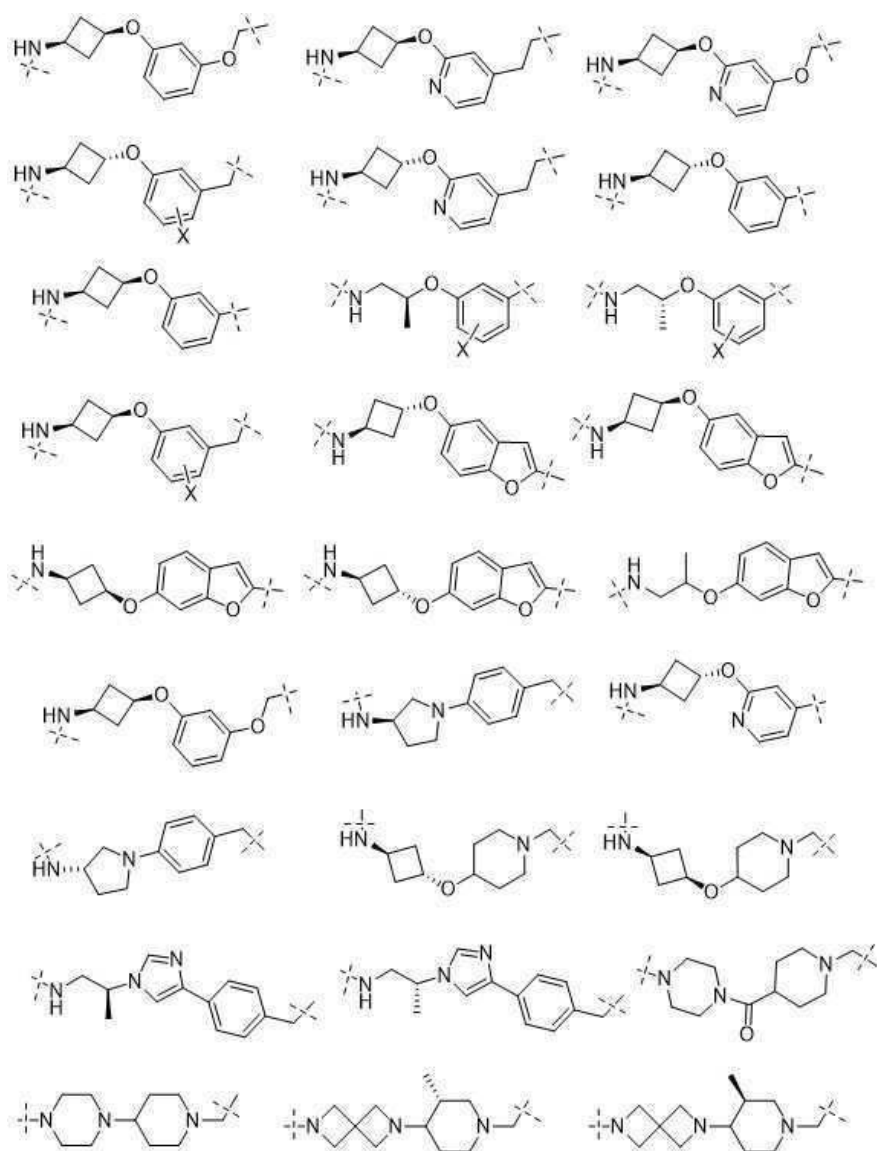
[0661]



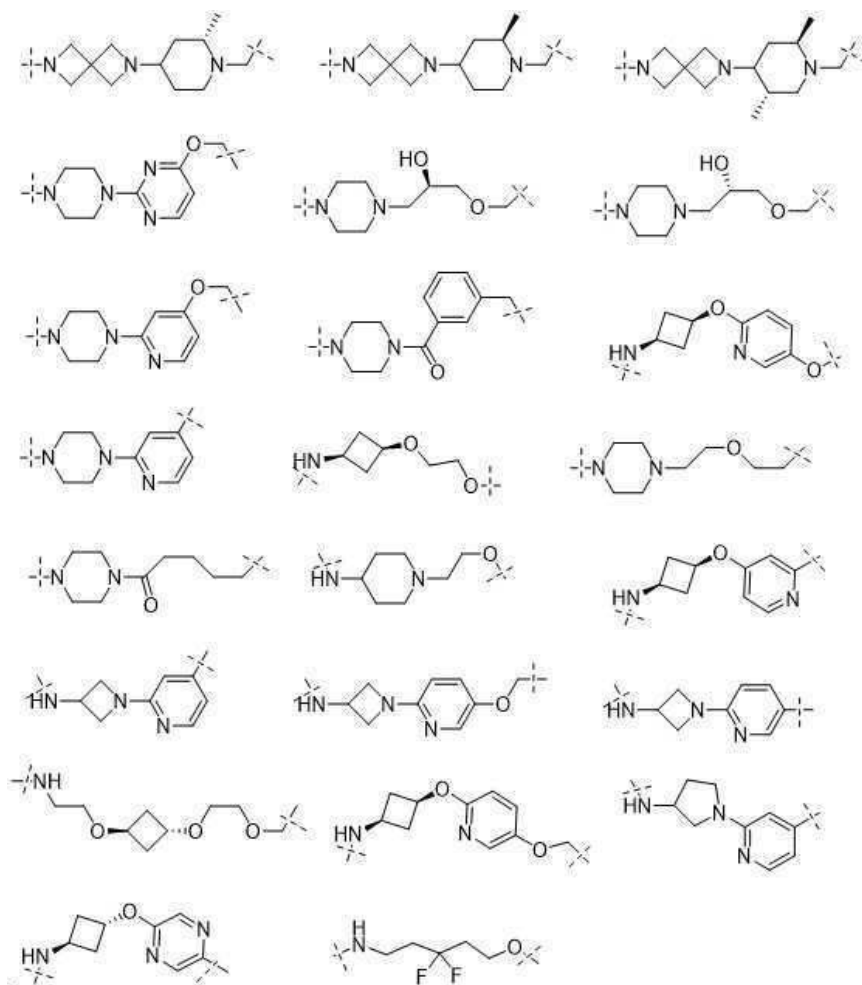
[0662]



[0663]



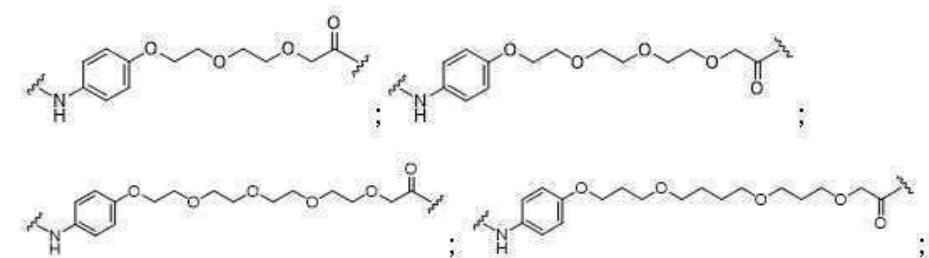
[0664]



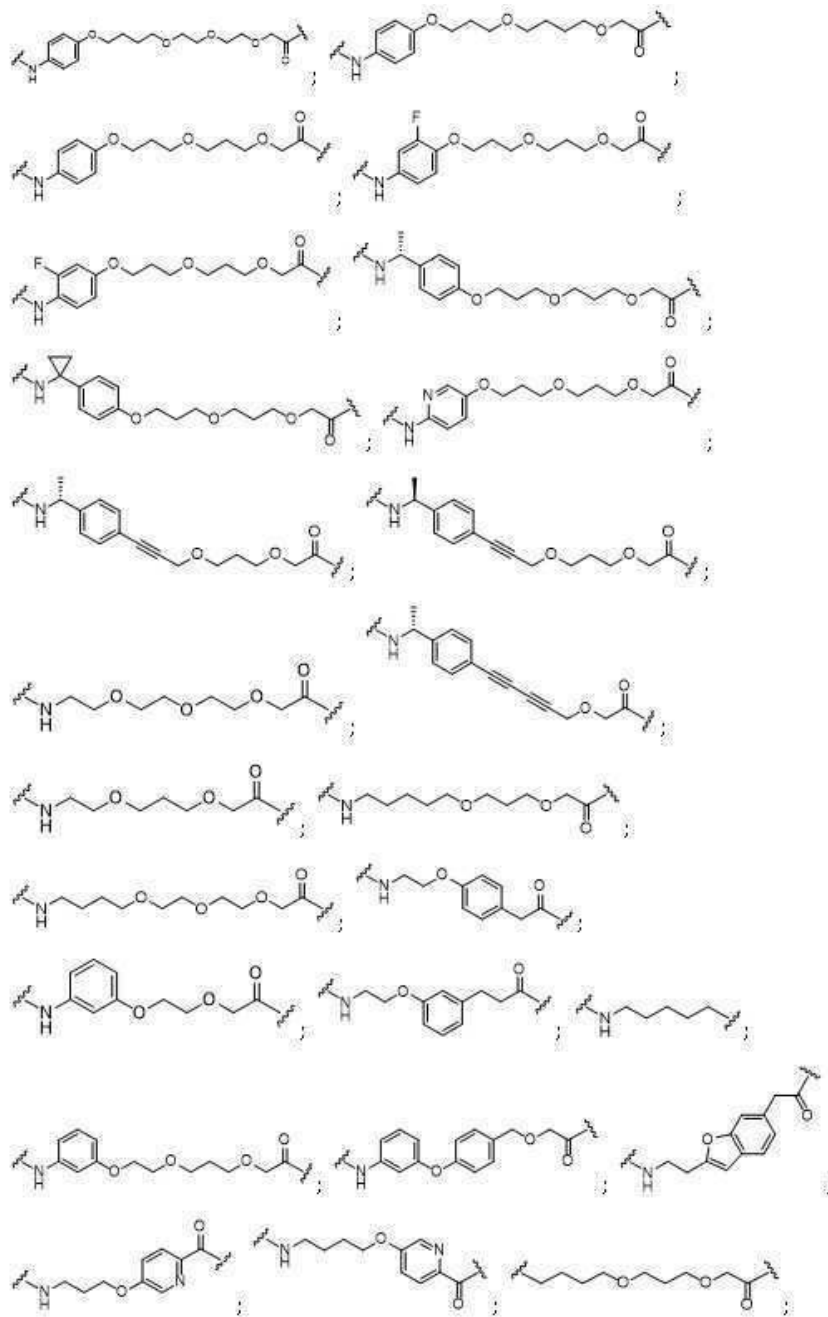
[0665]

[0666]

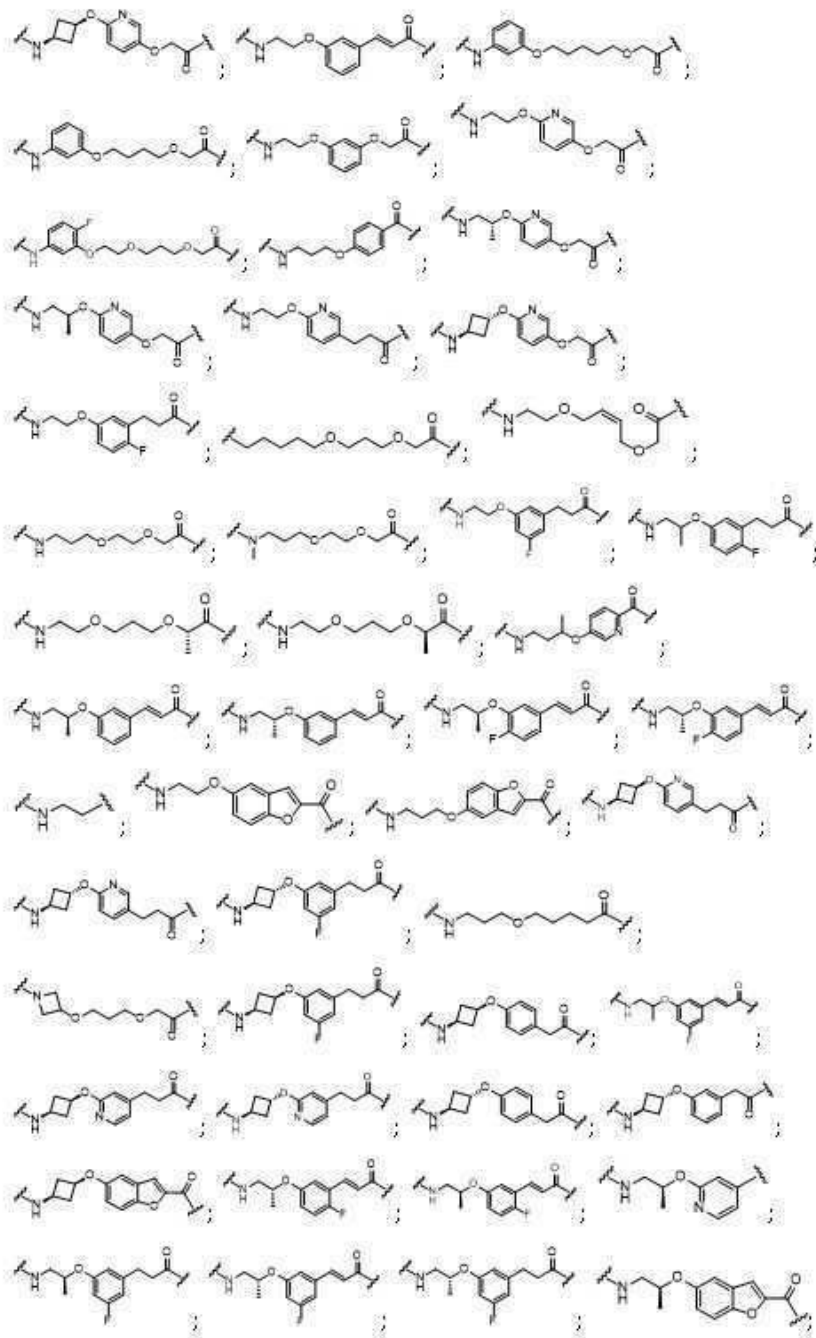
일부 추가적인 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



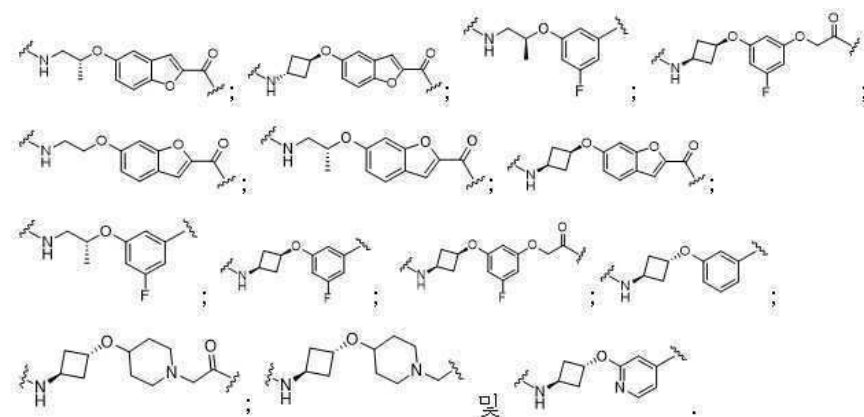
[0667]



[0668]

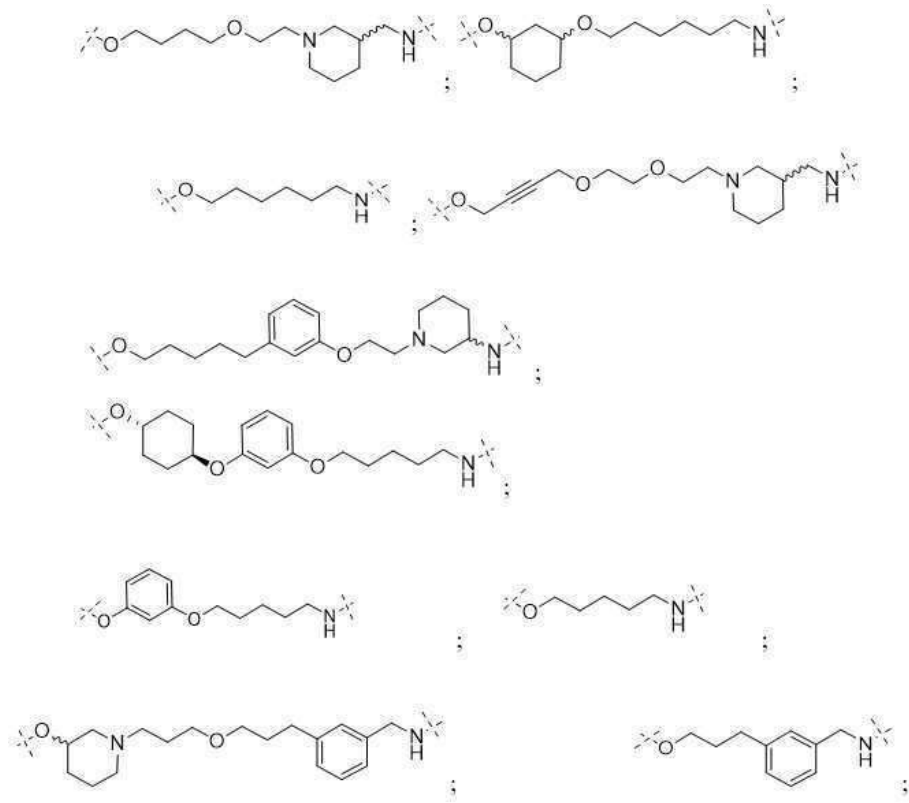


[0669]



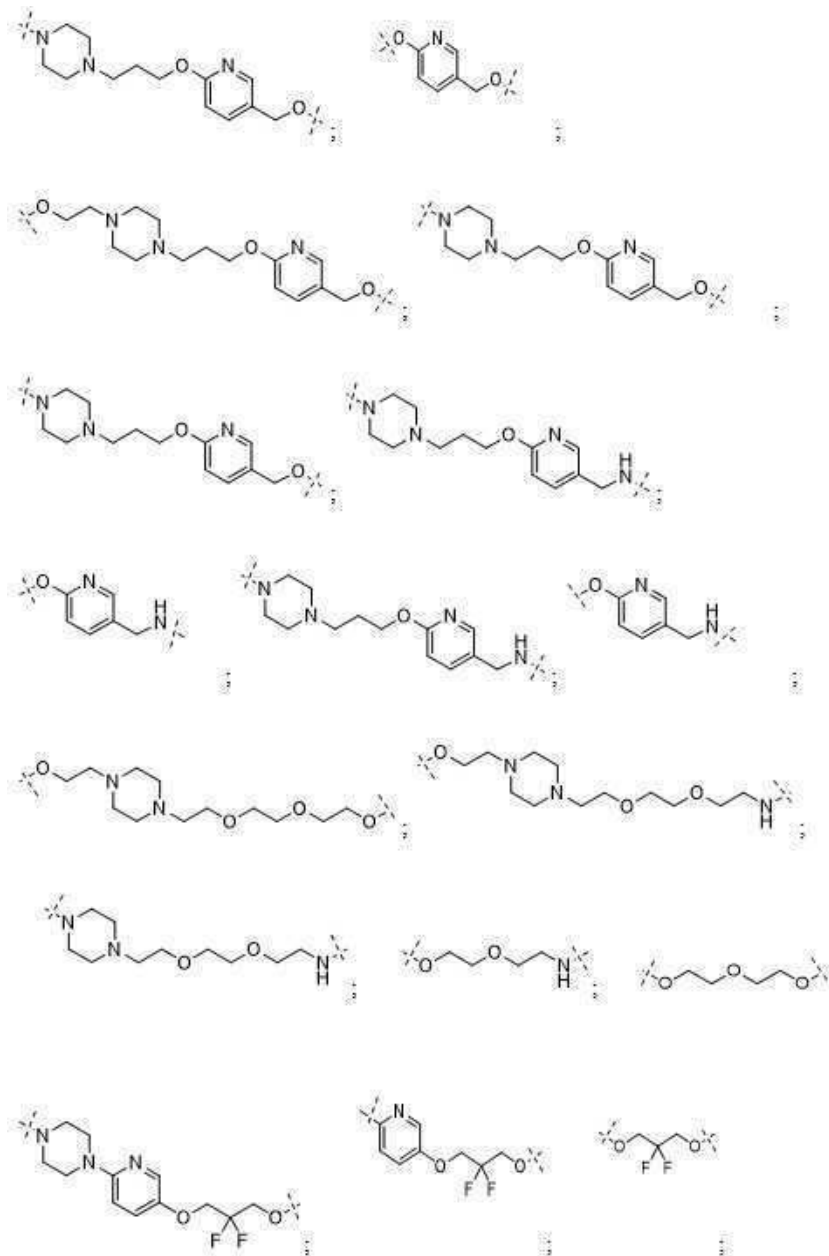
[0670]

[0671] 일부 바람직한 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



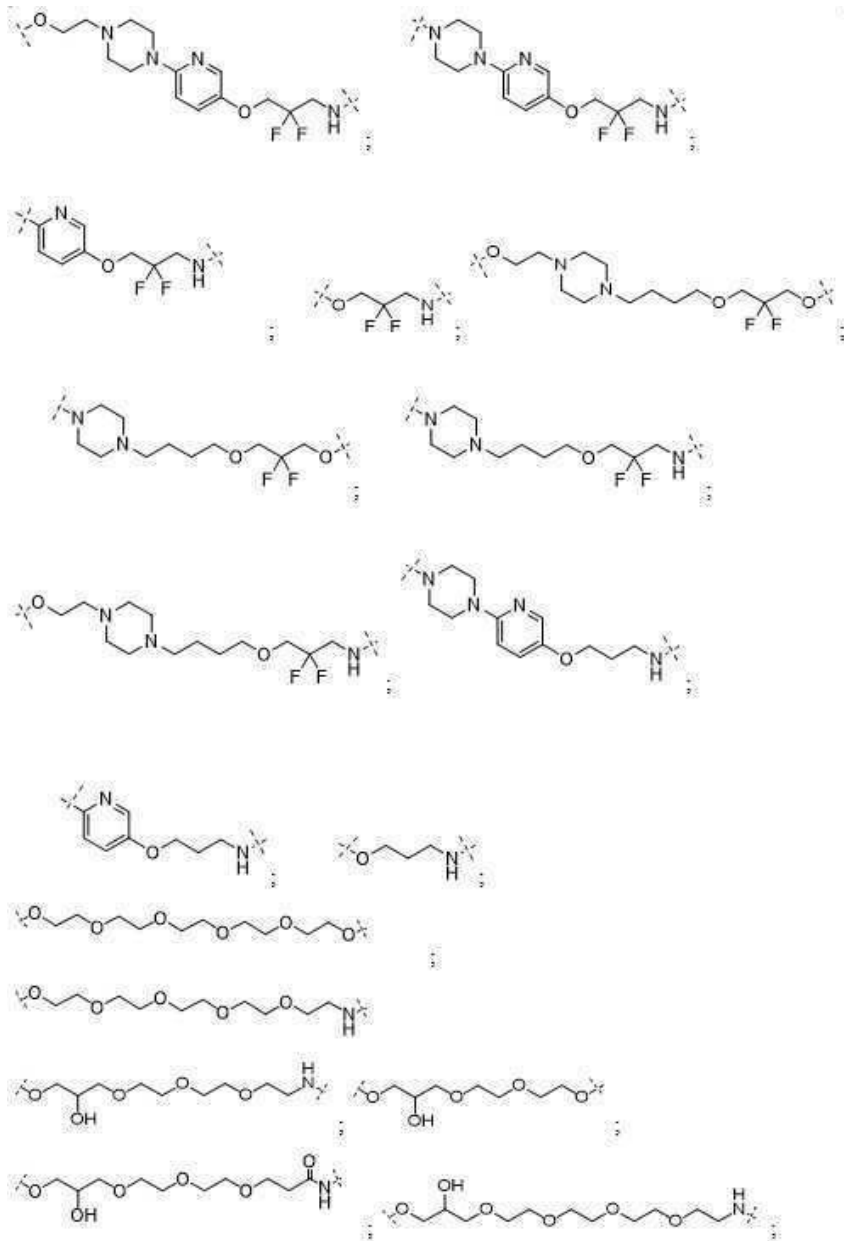
[0672]



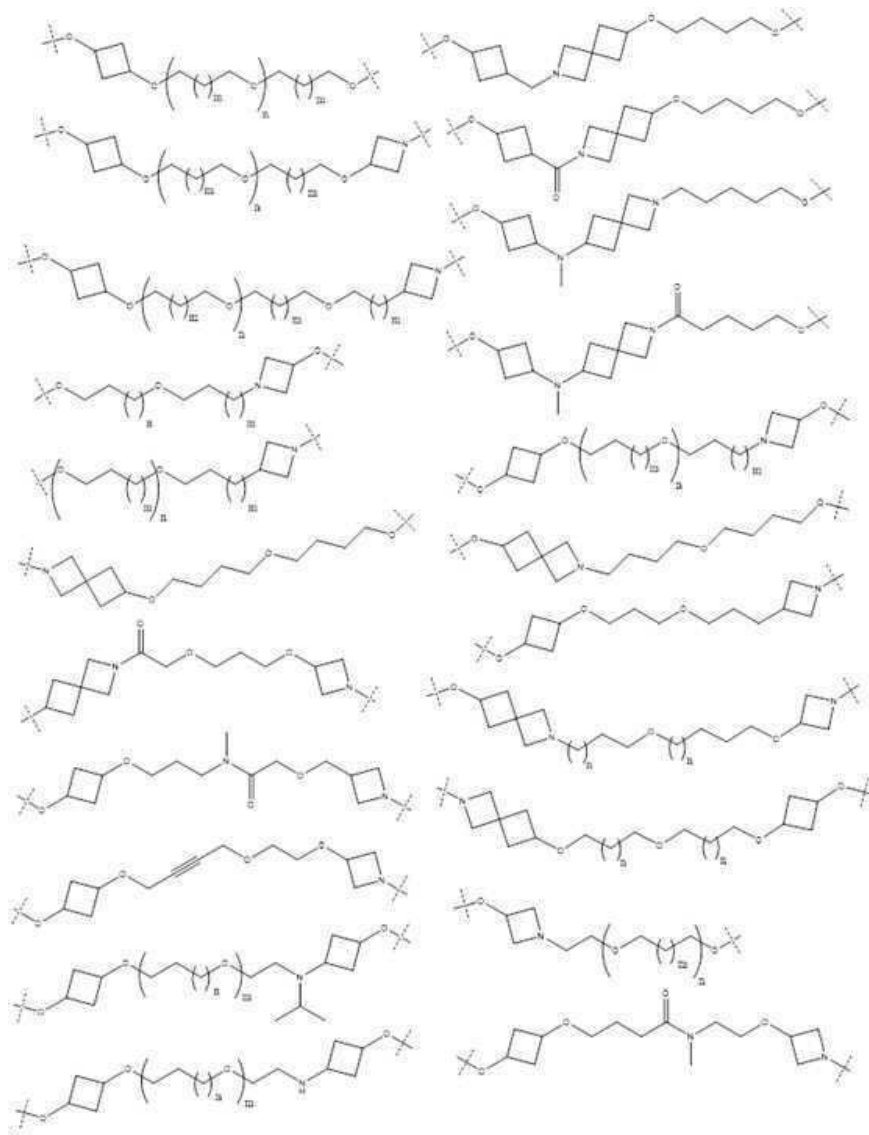
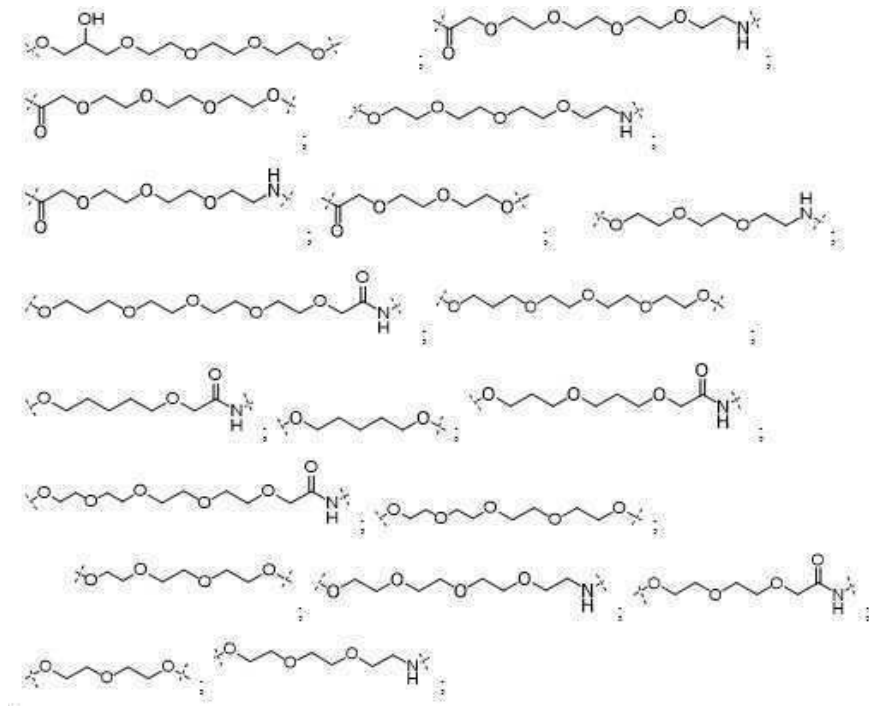


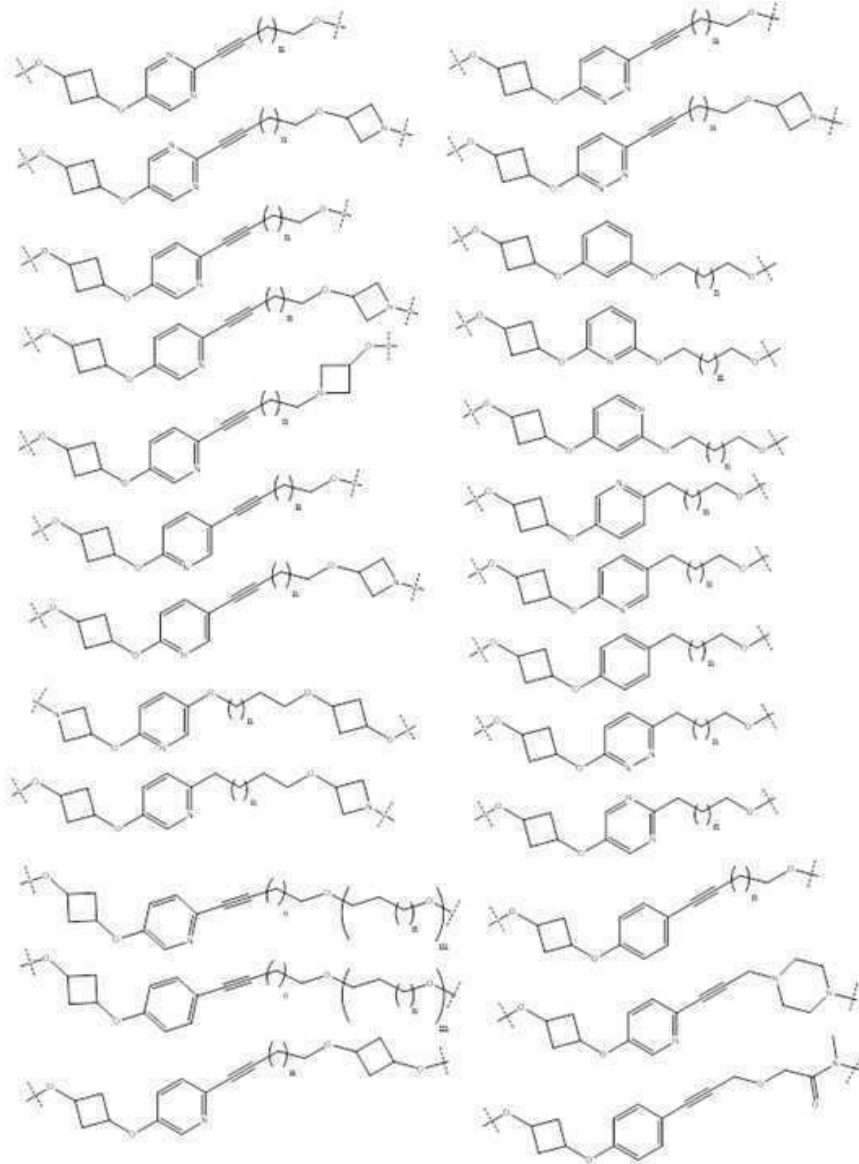
[0673]



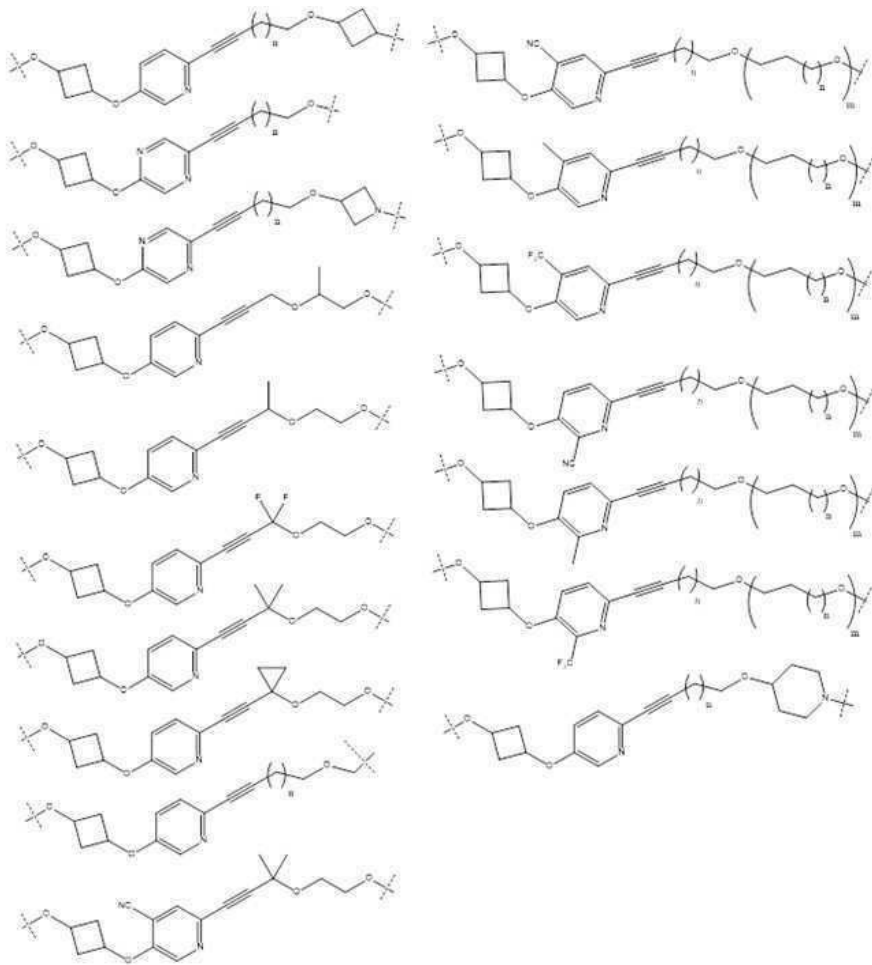


[0674]

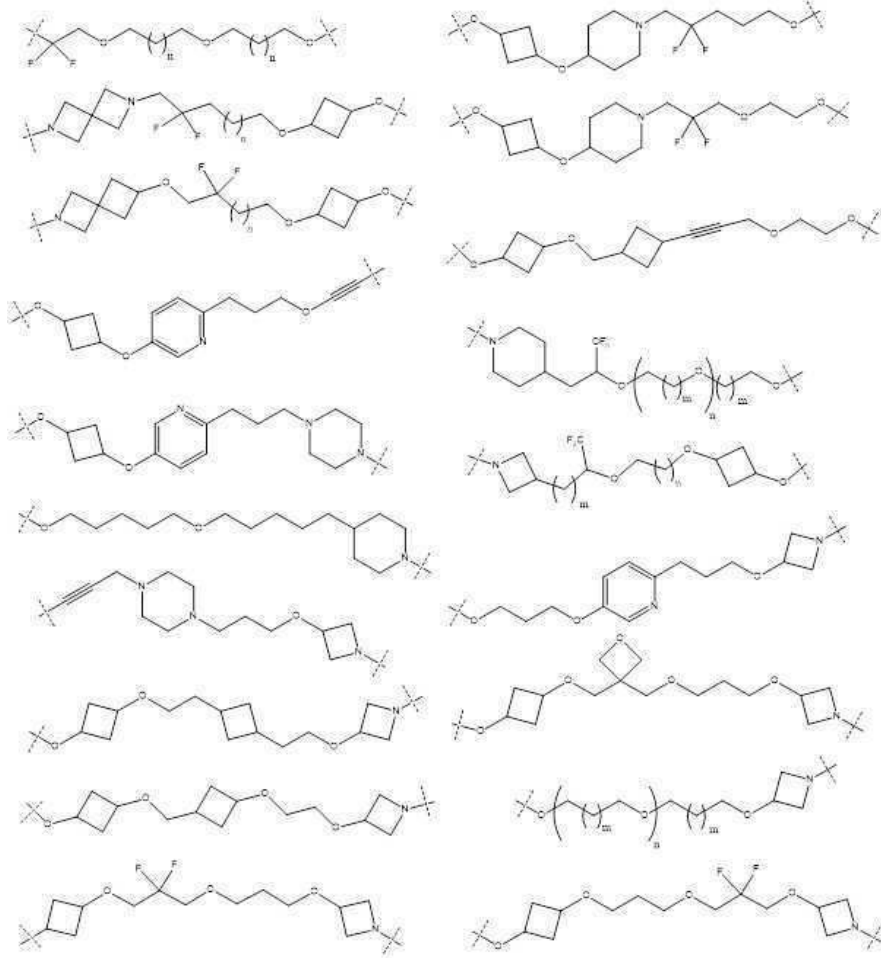




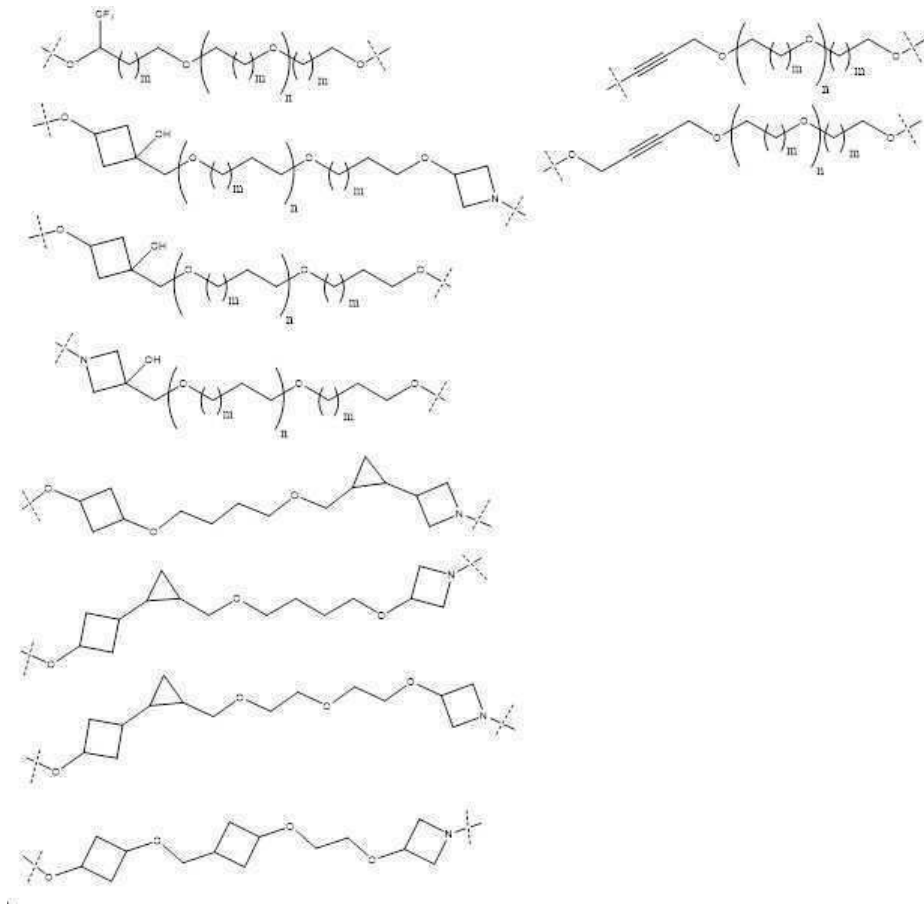
[0677]

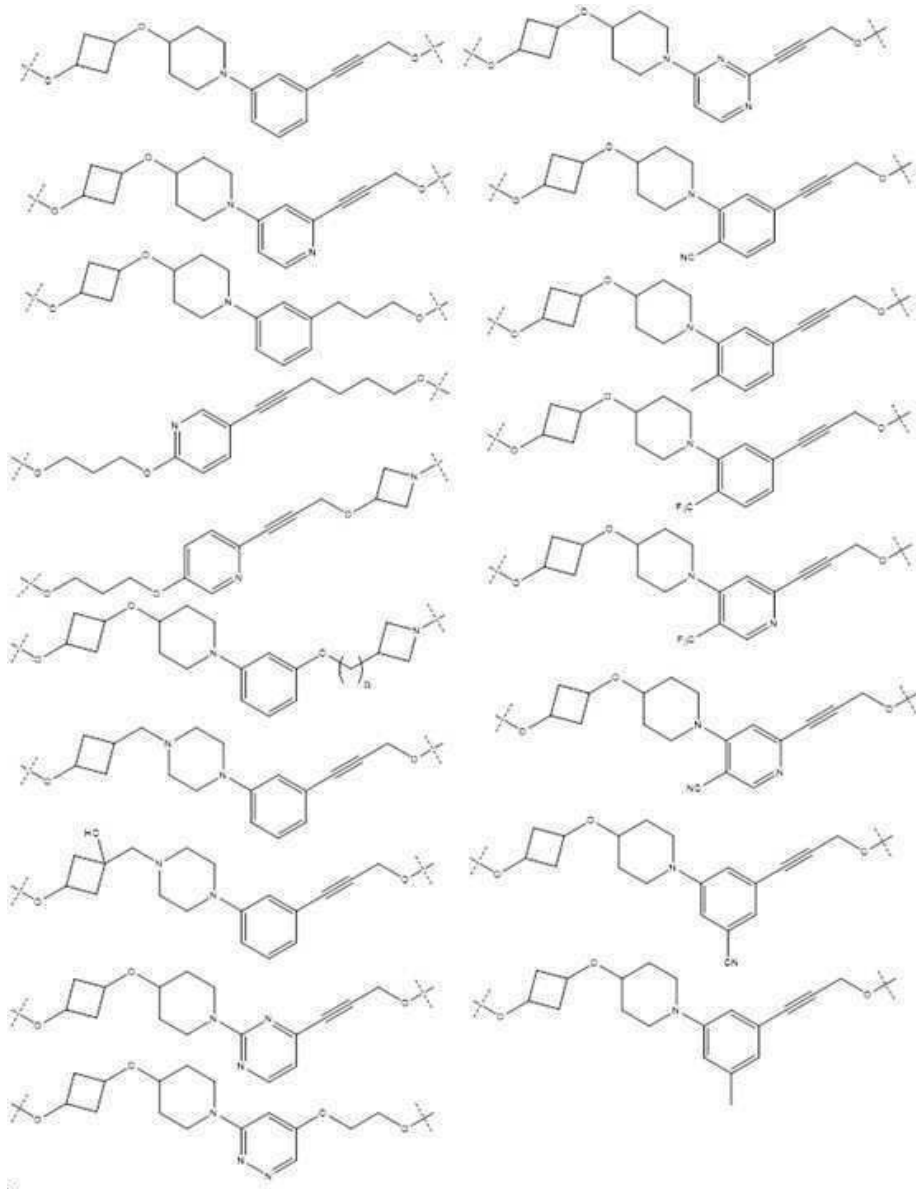


[0678]

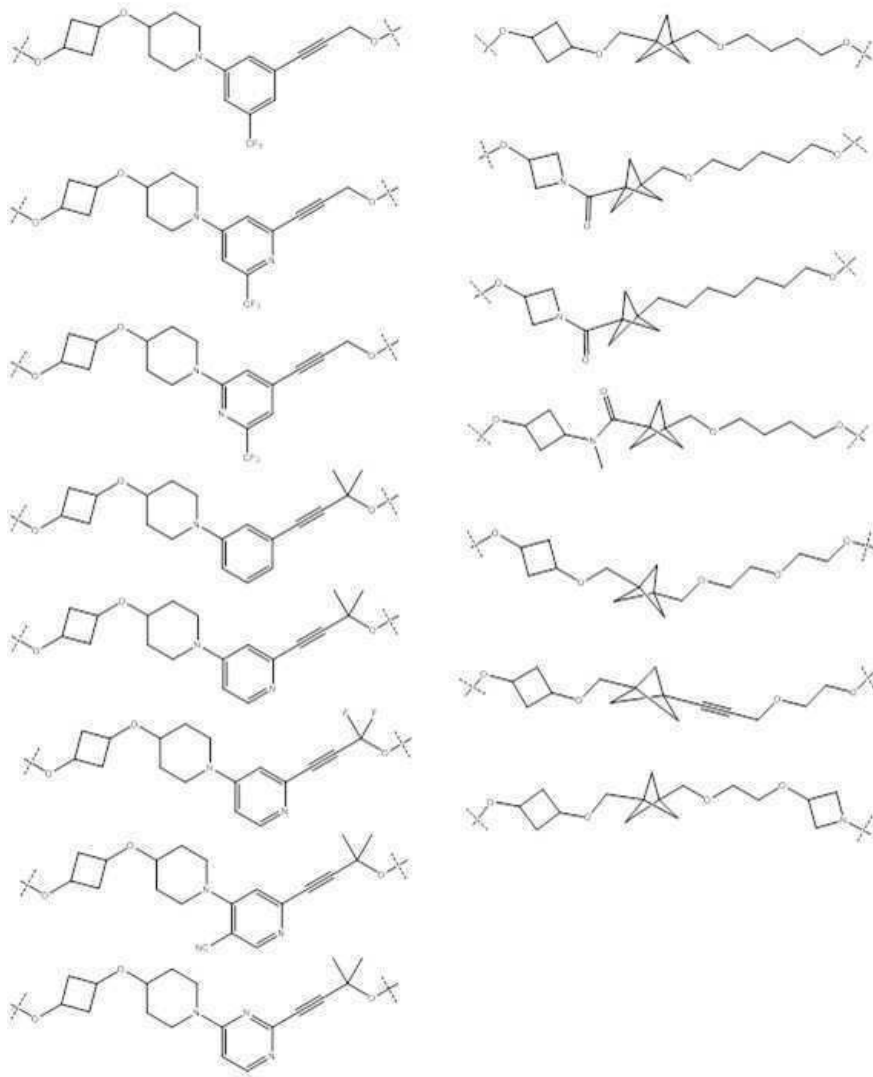


[0679]



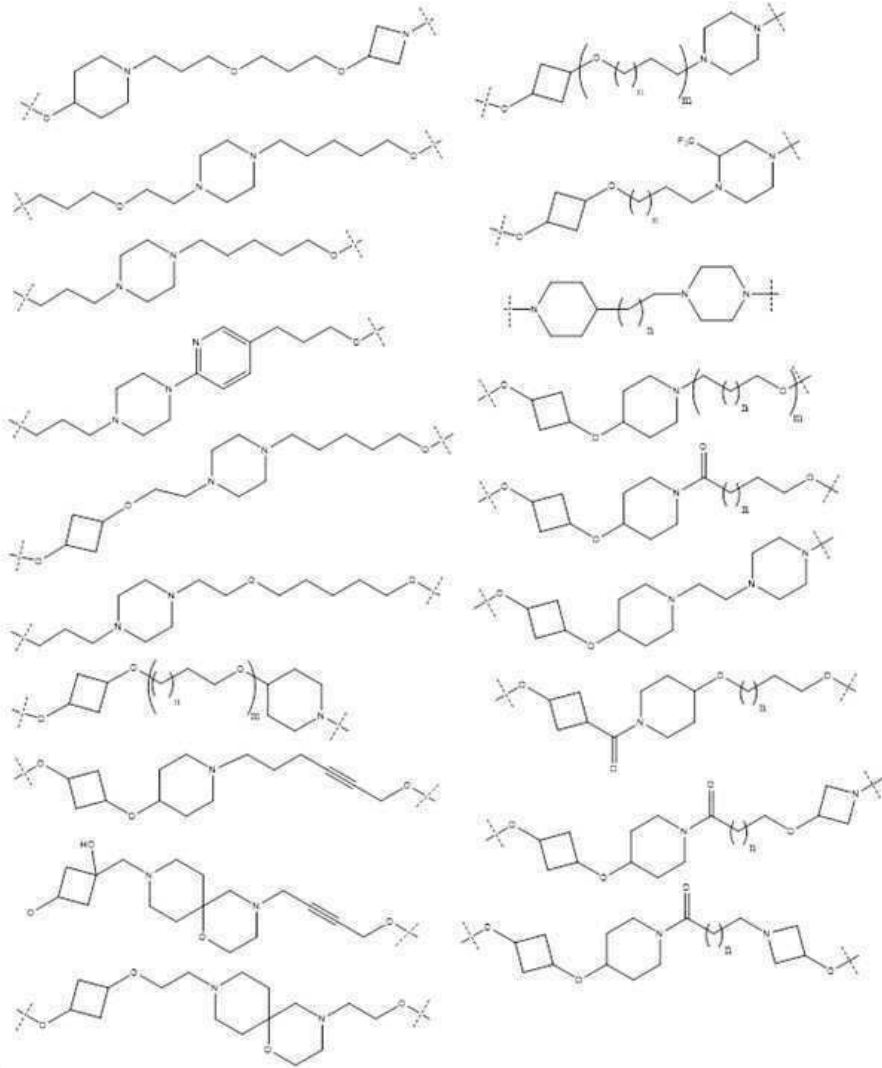


[0681]

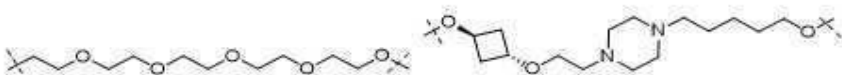


[0682]

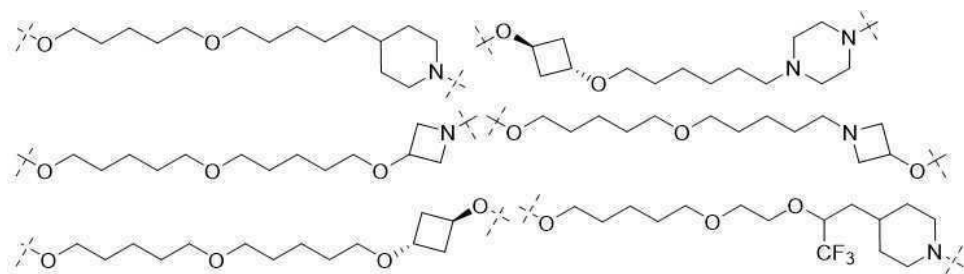




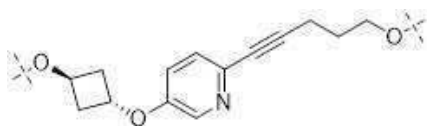
[0683]



[0684]



[0685]



[0686]

, 각각의  $n$  및  $m$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6인, 화합물.

[0687]

일부 구현예에서, L은 1개 내지 10개의 유닛을 포함하는 선택적으로 치환된 폴리에틸렌옥시기이다.

[0688]

일부 추가적인 구현예에서, L은 1개 내지 10개의 에틸렌 글리콜 유닛을 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌기이다.

[0689]

구현예 중 임의의 것에서, 화합물은 다수의 ULM, 다수의 PTM, 다수의 연결기 또는 이들의 조합을 포함한다.

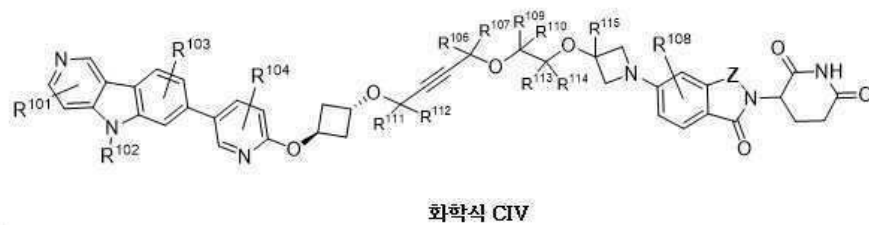
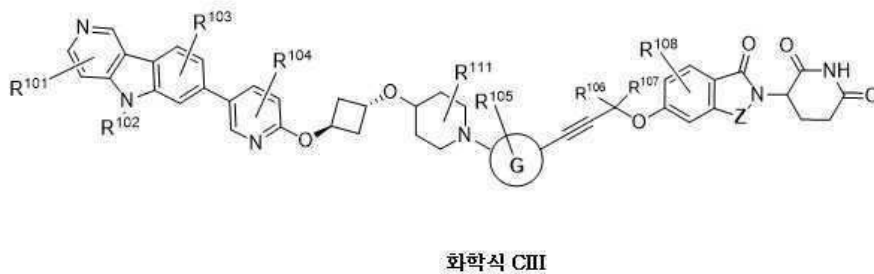
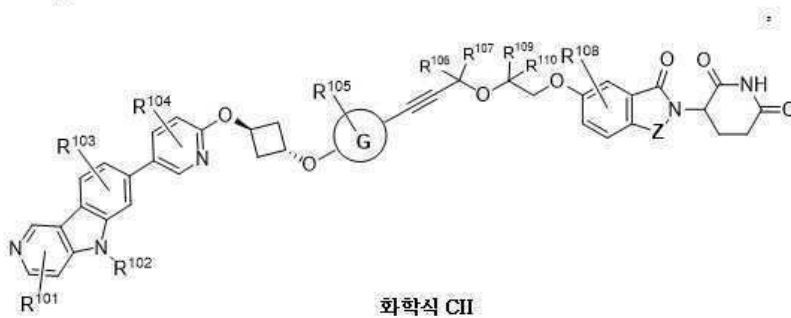
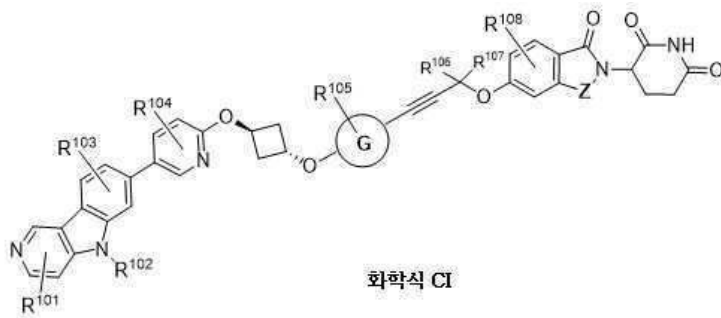
[0690] 예시적인 타우-PROTAC 화합물

[0691] 전술한 바와 같이, 특정 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 PTM기, 연결기, 및 적어도 하나의 ULM(VLM 또는 CLM)기를 포함하는 이작용성 PROTAC 화합물을 제공한다.

[0692] 특정 구현예에서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 330(즉, 표 1 또는 표 2로부터 선택됨), 및 이들의 염 및 다형체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

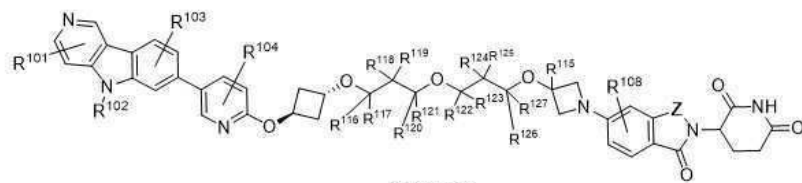
[0693] 특정 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2(즉, 화합물 1 내지 화합물 330로부터 선택된 화합물), 및 이들의 염 및 다형체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0694] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 화학식 CI 내지 화학식 CV로부터 선택된다:



[0695]

[0696] 또는



화학식 CV

[0697]

[0698] R<sup>101</sup>은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[0699] R<sup>102</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0700] R<sup>103</sup>는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[0701] R<sup>104</sup>는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[0702] R<sup>105</sup>는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[0703] R<sup>106</sup>, R<sup>107</sup>, R<sup>109</sup>, R<sup>110</sup>, R<sup>111</sup>, R<sup>112</sup>, R<sup>113</sup>, R<sup>114</sup>, R<sup>116</sup>, R<sup>117</sup>, R<sup>120</sup>, R<sup>121</sup>, R<sup>126</sup>, R<sup>127</sup>, R<sup>122</sup> 및 R<sup>123</sup> 각각은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0704] R<sup>108</sup>은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[0705] R<sup>115</sup>는 H, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;

[0706] R<sup>118</sup> 및 R<sup>119</sup>은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진 R<sup>118</sup> 및 R<sup>119</sup>은 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;

[0707] R<sup>124</sup> 및 R<sup>125</sup>는 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진 R<sup>124</sup> 및 R<sup>125</sup>는 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;

[0708] G는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;

[0709] Z는 CH<sub>2</sub> 또는 C=O인, 화합물.

[0710] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 적어도 하나의:

[0711] R<sup>101</sup>은 H, F 또는 Cl이고;

[0712] R<sup>102</sup>는 H, CH<sub>3</sub>, 또는 CF<sub>2</sub>H이고;

[0713] R<sup>103</sup>는 H 또는 F이고;

[0714] R<sup>104</sup>는 H, CH<sub>3</sub>, F 또는 CN이고;

[0715] R<sup>105</sup>는 H, CN, CH<sub>3</sub> 또는 CF<sub>3</sub>이고;

[0716] R<sup>106</sup> 및 R<sup>107</sup>은 각각 독립적으로 H, F 또는 CH<sub>3</sub>이고;

- [0717]  $R^{108}$ 은 H, F 또는  $CH_3O$ 이고;
- [0718]  $R^{109}$  및  $R^{110}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0719]  $R^{111}$  및  $R^{112}$ 는 각각 독립적으로 H, F 또는  $CH_3$ 이고;
- [0720]  $R^{113}$  및  $R^{114}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0721]  $R^{115}$ 는 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0722]  $R^{116}$  및  $R^{117}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0723]  $R^{118}$  및  $R^{119}$ 은 각각 독립적으로 H,  $CH_3$ , F 이거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진  $R^{118}$  및  $R^{119}$ 은 시클로 프로판 또는 옥세탄 고리를 나타내고;
- [0724]  $R^{120}$  및  $R^{121}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0725]  $R^{122}$  및  $R^{123}$ 는 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0726]  $R^{124}$  및  $R^{125}$ 는 각각 독립적으로 H,  $CH_3$ , F 이거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진  $R^{124}$  및  $R^{125}$ 는 시클로 프로판 또는 옥세탄 고리를 나타내고;
- [0727]  $R^{126}$  및  $R^{127}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $CH_3$ 이고;
- [0728] A는 피리딘 또는 피리미딘이고;
- [0729] Z는  $CH_2$  또는  $C=O$ 이거나;
- [0730] 이들의 조합인, 화합물.
- [0731] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: (2S,4R)-1-((S)-14-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)-2-3차-부틸-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라 데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (1); 4-(2-(2-(2-(2-(5-(5H-피리도 [4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린- 1,3-디온 (2); 4-(2-(2-(2-(2-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에틸아미노)-2- (2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (3); 4-(14-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)- 3,6,9,12-테트라옥사테트라데실아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (4); (2S,4R)-1- ((S)-2-(2-(2-(2-(2-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부 타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (5); (2S,4R)-1-((S)-17-(5-(5H-피 리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)-2-3차-부틸-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시- N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (6); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2- a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N- (4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (7); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-15-(2-(4-(디메틸아미 노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤 질)피롤리딘-2-카복사미드 (8); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-18-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4- 옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자옥타데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (9); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,14-디옥 소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (10); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소- 6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (11); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-

6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (12); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,14-디옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (13); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,17-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (14); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (15); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (16); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,14-디옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (17); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,17-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (18); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (19); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (20); (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,14-디옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (21); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,17-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸옥사졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (22); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (23); (2S,4R)-1-((S)-17-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,17-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (24); 4-((2-(2-(2-(2-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (25); 4-((14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (26); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (27); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (28); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-14-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (29); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-14-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (30); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-17-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (31); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-17-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (32); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (33); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (34); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(3-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (35); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(3-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (36); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(5-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)펜틸옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (37); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(5-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)펜

틸옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (38); (2S,4R)-1-((S)-2-3차-부틸-18-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자옥타데칸)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (39); 4-(15-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-3,6,9,12-테트라옥사헵타데실아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (40); 4-((2-(2-(2-(2-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (41); 4-((14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (42); (2S,4R)-1-((2S)-2-3차-부틸-15-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-14-히드록시-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헵타데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (43); 4-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (44); 4-(15-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-14-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사헵타데실아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (45); (2S,4R)-1-((2S)-2-3차-부틸-18-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-17-히드록시-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자옥타데칸)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 (46); 4-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일옥시)-2-히드록시프로폭시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (47); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(14-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실아미노)이소인돌린-1,3-디온 (48); 3-(4-(14-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (49); 3-(4-(14-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (50); 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (51); 5-((5-(4-(2-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (52); 5-(4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (53); 5-((5-(4-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (54); 5-(3-(6-(4-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (55); 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에틸)피페라진-1-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (56); 5-((14-(4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (57); 5-((5-(2-(4-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)에톡시)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (58); 5-((5-(4-(2-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에틸)피페라진-1-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (59); 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (60); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)헨틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (61); 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)헨틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (62); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)헨틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (63); 5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (64); 5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (65); 5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (66); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (67); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헨틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (68); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-4-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (69); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

(70); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사헨타텍-14-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (71); 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,6,7-트리플루오로이소인돌린-1,3-디온 (72); [5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온] (73); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사헨타텍y1)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (74); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(5-((5-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)헨틸)옥시)헨틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (75); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (76); 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (77); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (78); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((5-((5-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)헨틸)옥시)헨틸)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (79); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(5-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)헨틸)옥시)헨틸)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (80); 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (81);

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)헨틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (82); 5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헨틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (83); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페녹시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (84); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1r,3r)-3-((5-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)헨틸)옥시)헨틸)옥시)시클로부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (85); 4-((14-(4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (86);

6-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온 (87); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (88); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3,3,3-트리플루오로-2-(2-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)헨틸)옥시)에톡시)프로필)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (89); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-((4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부트-2-인-1-일)옥시)부톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (90); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(8-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)옥틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (91); 5-((14-((3-클로로-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (92); 5-((6-((5-(2,2-디플루오로-2-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)에톡시)헨틸)옥시)헥실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (93); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헨트-4-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (94); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헨틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (95); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (96); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (97); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (98); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (99); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-(4-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부톡시)부톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (100); 5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (101); 2-



(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (102); 5-((14-((5-(8,9-디플루오로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (103); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (104); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (105); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-((5-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)펜틸)옥시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (106); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)부톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (107); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)옥시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (108); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)옥시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (109); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (110); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (111); 5-((14-((5-(8,9-디플루오로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (112); 5-((14-((4-클로로-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (113); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부톡시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (114); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-((5-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)펜틸)옥시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (115); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부톡시)부틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (116); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (117); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (118); (2S,4R)-1-((S)-17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (119); (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (120); (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (121); (2S,4R)-1-((S)-23-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 (122); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (123); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페닐)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (124); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (125); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸(1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (126); 3-(5-(4-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (127); 3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (128); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1,1,1-트리플루오로-6-(2-(2-(2-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)헥산-2-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (129); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-(4-((5-(5-메



틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (130); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((17-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (131); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((20-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (132); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(6-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)헥실)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (133); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리다진-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (134); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-(((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (135); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (136); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-옥소펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (137); 5-((14-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (138); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((3-플루오로-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (139); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((3-메틸-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (140); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리미딘-2-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (141); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (142); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (143); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-(6-((1s,3s)-3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (144); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-(6-((1s,3s)-3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (145); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (146); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페닐)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (147); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (148); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리다진-3-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (149); 5-(6-(2,2-디플루오로-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (150); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리미딘-2-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (151); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (152); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3,3,3-트리플루오로-2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)옥시)프로필)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (153); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2,2,2-트리플루오로-1-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)옥시)에틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (154); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((5-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (155); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (156); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (157); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리다진-4-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (158); 2-(2,6-디옥소

피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (159); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (160); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (161); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부톡시)부톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (162); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (163); 5-(6-(4-((1r,3r)-3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)-6-옥소헥실옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (164); 5-((5-((1-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)피페리딘-4-일)옥시)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (165); 5-((5-((1-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)피페리딘-4-일)옥시)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (166); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (167); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (168); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)옥세탄-3-일)메톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (169); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (170); 5-((4,4-디플루오로-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (171); 5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)헥스-5-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (172); 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (173); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (174); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-((3-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘e-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (175); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(8,9-디플루오로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (176); 3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (177); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)옥시)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (178); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (179); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (180); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)옥시)에틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (181); 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (182); 5-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (183); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((7-(3-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘e-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)헵틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (184); (2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 (185); (2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 (186); (2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-

4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 (187); 5-(2-((3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (188); 5-((3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (189); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (190); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)프로폭시)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (191); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (192); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-옥소에톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (193); 5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (194); 5-((14-((5-(4-클로로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (195); (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 (196); 5-(6-((2,2-디플루오로-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헵틸)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (197); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (198); 3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)부톡시)메틸)-N-메틸-N-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복사미드 (199); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((7-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헵틸)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (200); (2S,4R)-N-(2-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 (201); 2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)메톡시)-N-메틸-N-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)아세트아미드 (202); 2-((14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)니코티노니트릴 (203); 5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(8,9-디플루오로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (204); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온 (205); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에톡시)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (206); 5-((14-((5-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (207); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (208); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (209); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(4-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (210); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (211); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부트-2-인-1-일)옥시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (212); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온 (213); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (214); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,3r)-3-(이소프로필(2-(3-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)에틸)아미노)시

클로부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (215); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로톡시)에톡시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (216);

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,3r)-3-((2-(3-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로톡시)에틸)아미노)시클로부톡시)이소인돌린-1,3-디온 (217); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(4-플루오로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (218); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(8,9-디플루오로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (219); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (220); 3-(5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (221); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리미딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (222); 3-(5-((3-(6-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (223); 3-(5-(3-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (224); 3-(5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (225); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-4,6-디플루오로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (226); 3-(5-((1R,3r)-3-((3-(5-((1r,3R)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)시클로부톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (227); 3-(5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (228); 2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-N-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-N-메틸아세트아미드 (229); 3-(5-((1R,3r)-3-((3-(5-((1r,3R)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)시클로부틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (230); 3-(5-((3-(6-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리다진-3-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (231); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피라진-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (232); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (233); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (234); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)니코티노니트릴 (235); 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (236); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-메틸-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (237); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)니코티노니트릴 (238); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (239); 3-(5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-메틸-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (240); 3-(5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (241); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (242); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (243); 2-(2,6-디옥소피페리딘

-3-일)-5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (244); 3-(5-((3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (245); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (246); 3-(5-((3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (247); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)프로폭시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (248); 3-(5-(2-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)프로폭시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (249); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)헥스-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (250); 3-(5-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)헥스-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (251); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (252); N-(2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아제티딘-3-일)옥시)에틸)-N-메틸-4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부탄아미드 (253); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (254); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (255); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페녹시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (256); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-(((1s,3s)-1-히드록시-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (257); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(9-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에틸)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (258); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((4-(9-(((1s,3s)-1-히드록시-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메틸)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-일)부트-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (259); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(3-(4-(((1s,3s)-1-히드록시-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메틸)피페라진-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (260); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(3-(4-(((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메틸)피페라진-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (261); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(3-(((1s,3s)-1-히드록시-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)메톡시)프로폭시)프로폭시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (262); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(3-((3-히드록시-1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)메톡시)프로폭시)프로폭시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (263); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-((5'-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3'H-스피로[시클로부-1,2'-푸로[2,3-b]피리딘]-3-일)옥시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (264); 5-((14-((5-(6,8-디플루오로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (265); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((1-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페리딘-4-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (266); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((1R,3r)-3-(2-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에틸)시클로부틸)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (267); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((1S,2R)-2-((4-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부톡시)메틸)시클로프로필)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (268); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(((1R,2R)-2-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)시클로프로필)메톡시)부톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (269); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(2-((1R,2R)-2-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)시클로프로필)메톡시)에톡시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (270); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-

(2-((1R,3r)-3-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)시클로부톡시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (271); 5-(3-(3-(2,2-디플루오로-3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (272); 5-(3-(2,2-디플루오로-3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (273); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온 (274); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-2-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (275); 5-(2-((1,1-디플루오로-3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (276); 3-(5-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (277); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)메틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (278); 3-(5-(3-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (279); 5-(3-((4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (280); 5-(3-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (281); 3-(5-(3-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (282); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (283); 3-(5-((1-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)부트-3-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (284); 5-(2-(2,2-디플루오로-3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)프로폭시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (285); 2-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)-5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)니코티노이트릴 (286); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((3-메틸-5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (287); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(4-클로로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (288); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(4-플루오로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (289); 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (290); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (291); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((3-((1R,3r)-3-((1r,3R)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)시클로부틸)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온 (292); 3-(5-(4-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (293); 6-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온 (294); 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)bicyclo[1.1.1]pentan-1-일)methoxy)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온 (295); 2-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)iso니코티노이트릴 (296); 2-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)iso니코티노이트릴

[illegible]



(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-메틸-4-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)부트-3-인-2-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온 (324); 3-(5-((2-메틸-4-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)부트-3-인-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (325); 3-(5-((2-메틸-4-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)부트-3-인-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (326); 3-(5-((1,1-디플루오로-3-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (327); 3-(5-((2-메틸-4-(4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-2-일)부트-3-인-2-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (328); 6-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3-메틸부트-1-인-1-일)-4-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)니코티노니트릴 (329); 2-(3-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)-3-메틸부트-1-인-1-일)-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)이소니코티노니트릴 (330).

[0732] 본 발명은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 염, 특히 본 발명의 화합물의 산 또는 염기 첨가 염을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0733] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서 전반에 걸쳐, 적용 가능한 경우, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키는 목적으로, 환자의 위장관의 위장액 내에서의 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 존재하는 하나 이상의 화합물의 염 형태를 설명하는 데 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 및 암모늄염으로부터 유래된 것 및 약제학 분야에 공지된 다수의 다른 산 및 염기를 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[0734] 본 발명에 유용한 전술한 염기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용되는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예를 들어 다수의 다른 것들 중에서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3 나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다.

[0735] 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다. 본질적으로 산성인 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염기염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 비-독성 염기염을 형성하는 것들이다. 이러한 비-독성 염기염은, 다른 것들 중에서, 그러한 약물학적으로 허용 가능한 양이온, 예를 들어, 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염(예를 들어, N-메틸글루카민-(메글루민)), 및 저급 알칸올암모늄 및 약제학적으로 허용 가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0736] **조성물:**

[0737] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화합물(이들의 염을 포함함), 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료적 또는 약제학적 조성물이다.

[0738] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 약제학적 조성물 내의 화합물의 양은, 치료되는 숙주 및 질환, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 0.1 mg/kg 내지 1000 mg/kg (체중/일)의 유효 성분의 양이 제제의 효능에 따라 투여된다. 이러한 화합물의 독성 및 치료 효능은 세포 배양 또는 동물 실험의 표준 약제학적 절차, 예를 들어 LD50(개체군의 50%에 대해 치사에 이르는 투여량) 및 ED50(개체군의 50%에 대해 치료 효능을 보이는 투여량)을 결정하는 위한 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 및 치료 효능 사이의 투여량 비율은 치료 지수이고, 이는 LD50/ED50의 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물을 사용할 수 있지만, 미감염 세포에 대한 잠재적인 손상을 최소화하고 이에 따른 부작용을 감소시키기 위해 이러한 화합물을 영향을 받는 조직의 부위로 표적화



하는 전달 시스템을 설계하는 데 주의를 기울여야 한다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻어진 데이터는 인간에게 사용하기 위한 다양한 투여량 범위를 제형화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED50을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 변할 수 있다. 본 발명의 방법에 사용된 임의의 화합물의 경우, 치료적으로 유효한 투여량은 세포 배양 분석으로부터 초기에 추정될 수 있다. 투여량은, 세포 배양에서 결정되는 바와 같은 IC50(즉, 증상의 반-최대(half-maximal) 억제)를 달성하는 시험 화합물의 농도(를 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위한 동물 모델에서 제제화될 수 있다. 이러한 정보는 인체 내에서의 유효한 투여량을 보다 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 혈장 내의 수준은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

- [0739] 본 발명의 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제제화될 수 있고, 또한 조절-방출 제제로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예를 들어, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예를 들어, 프롤라민 설페이트, 디소듐 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0740] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM, ULM 또는 둘 모두는 그들의 각각의 표적 단백질에 대해, 약 500  $\mu\text{M}$ , 450  $\mu\text{M}$ , 400  $\mu\text{M}$ , 350  $\mu\text{M}$ , 300  $\mu\text{M}$ , 250  $\mu\text{M}$ , 200  $\mu\text{M}$ , 150  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 0.10  $\mu\text{M}$ , 0.01  $\mu\text{M}$ , 0.001  $\mu\text{M}$ , 0.1 nM, 0.01 nM, 0.001 nM 이하 또는 미만의 친화성(IC<sub>50</sub>)을 가진다. IC<sub>50</sub>의 결정은 본 개시의 관점에서 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0741] 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은 표적 단백질의 분해를 유도하거나 유도하기에 충분한 수준 또는 양으로 표적 단백질의 유비퀴틴화를 수행한다.
- [0742] 활성 화합물은 치료될 환자에게 심각한 독성 영향을 주지 않으면서 환자에게 목적하는 징후에 대한 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 본원에서 언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 바람직한 투여량은, 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로는 수용자/환자의 체중에 대해 하루 0.5 내지 약 25 mg/kg이다. 통상적인 국소 투여량은 적절한 담체 내에서 0.01 내지 5% wt/wt의 범위일 것이다.
- [0743] 화합물은 단위 투여 형태당 1 mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg의 활성 성분을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 임의의 적합한 단위 투여량 형태로 편리하게 투여된다. 약 25 내지 250mg의 경구 투여가 종종 편리하다.
- [0744] 활성 성분은 바람직하게는 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 약 0.00001 내지 30  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 약 0.1 내지 30  $\mu\text{M}$ 로 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 선택적으로 식염수 또는 수성 매질 내의 활성 성분의 용액 또는 제제의 정맥 주사, 또는 활성 성분의 한 회분의 분량 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여는 또한 활성제의 유효 혈장 농도를 생성하는 데 적합하다.
- [0745] 약물 조성물 내의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화, 및 배설률 및 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 투여량은 또한 경감될 증상의 중증도에 따라 달라질 것이라는 점에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 개인의 개별적인 요구 및 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에 제시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아니라는 것이 추가적으로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한 번에 투여되거나, 다양한 시간 간격으로 투여되는 다수의 더욱 작은 용량으로 나누어질 수 있다.
- [0746] 정맥 내 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리식염수 또는 인산 완충 식염수(PBS)이다.
- [0747] 일 구현예에서, 활성 화합물은, 신체에서의 화합물의 급속한 제거로부터 보호하는 담체, 예를 들어, 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함한 제어된 방출 제제로 제조된다. 생물분해성, 생체적합성인 중합체, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리유산이 이용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.

- [0748] 리포솜 현탁액이 또한 약학제적으로 허용 가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811 (본원에서 전문이 참조로서 포함됨)에서 설명된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제제는 적절한 지질(들)(예를 들어, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포 스파티딜 콜린, 아라차도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을, 이후 증발되어 건조된 지질의 박막을 용기의 표면 상에 남기는 무기 용매에 용해함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 활성 화합물의 수용액은 용기 내로 도입된다. 그 후, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집체를 분산시키기 위해, 용기는 손에 의해 빙빙 돌려지고, 이에 의해 리포솜 현탁액이 형성된다.
- [0749] **투여 방식**
- [0750] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 화합물을 포함하는 치료 조성물은 임의의 적절한 경로를 통해 전달되도록 구성된 임의의 적합한 투여 형태일 수 있다. 예를 들어, 화합물은, 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 액체, 크림, 젤, 또는 고체 형태로 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 경피를 포함한 국소, 또는 직장, 비음, 구강, 질내 또는 이식된 저장체를 통하거나 에어로졸 형태에 의해 투여될 수 있다.
- [0751] 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다.
- [0752] 본원에서 기술된 화합물은 경구, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속적(정맥내 점적주입) 내지 하루 수 회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(이는 침투 증강 작용제를 포함할 수 있음), 구강, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 증강시키기 위해 이용될 수 있다. 가장 효과적인 투여 형태는 선택된 특정 제제의 약물동력학 및 환자의 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다.
- [0753] 비강내, 기관내 또는 폐 투여를 위해 스프레이, 미스트 또는 에어로졸로서의 화합물의 투여가 또한 사용될 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 서방형 또는 조절 방출 형태로 투여될 수 있다. 서방형 또는 조절 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌제 및 경피 또는 다른 국소 형태로도 투여된다. 리포솜 형태의 근육내 주사는 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 조절하거나 유지하기 위해 사용될 수 있다.
- [0754] 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적절한 분산액 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 조성물은 또한 비독성 비경구 수용 가능 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄디올 등의 용액으로서 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 운반체 및 용매 중에는, 물, 링거 용액 및 이소톤 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 무미건조한 고정유가 사용될 수도 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산이 주사 가능한 물질의 제조에 유용하고, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 주사 가능한 물질의 제조에 또한 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.
- [0755] 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투여형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위한 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 필요한 경우, 특정 감미료, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다. 구강 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제 내로 압축될 수 있다. 경구로의 치료제 투여를 위해, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 혼입될 수 있고, 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용될 수 있는 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함된다.
- [0756] 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 다음 성분, 또는 유사한 성격의 화합물 중 한 가지를 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거겐스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 전분 또는 락토오스; 분산제, 예를 들어, 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 활택제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화실리콘; 감미제, 예를 들어, 수크로오스 또는 사카린; 또는 풍

미제, 예를 들어, 박하, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향. 투여 유닛 형태가 캡슐일 경우, 이것은 전술한 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예를 들어, 지방유를 함유할 수 있다. 또한, 투여 유닛 형태는 투여 유닛의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셀락, 또는 장 작용제의 코팅을 함유할 수 있다.

[0757] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 껌 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서의 수크로오스, 특정 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 함유할 수 있다.

[0758] 대안적으로, 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 이는 실온에서 고체이지만 직장 온 도에서 액체이고, 이에 따라, 약물을 방출시키기 위해 직장에서 용융될 것이다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0759] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적절한 국소 제제는 이들 부위 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제(상기 참조)에서 또는 적합한 관장 제제에서 달성될 수 있다. 국소적으로 허용 가능한 경피 패치 또한 이용될 수 있다. 국소 적용에 대해, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 무기질 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 화합물은 환자 체내의 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 억제하거나 감소시키기 위해, 환자 체내로 외과적으로 이식되는 스텐트 위에 코팅될 수 있다.

[0760] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 무기질 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0761] 안과 이용을 위해, 약제 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들어, 벤질알코올 염화물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과 이용을 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.

[0762] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제의 분야에서 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가시키는 흡수 증진제, 탄화플루오르 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.

[0763] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 향균제, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 아황산수소 나트륨; 킬레이트화제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들어, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 그리고 긴장성의 조정을 위한 작용제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주입기 또는 다수의 투여 바이알에서 동봉될 수 있다.

[0764] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료하는 의사의 재량, 및 치료되는 특정 질병 또는 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 좌우된다는 것이 또한 이해되어야 한다.

[0765] 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 사용하는 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체는 단독으로 또는 다른 공지된 제제와 조합하여, 임의로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함함)을 환자 (대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0766] **병용 투여**

[0767] 본 명세서에 따른 화합물 또는 조성물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 상태는 예를 들어, 암(예를 들어, 전립선암), 및 케네디병을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 특정 구현예에서, 치료적 또는 약제학적 조성물은 추가적인 생물학적 또는 생체활성적 활성제의 유효량, 예를 들어, 병용 투여되는 암 치료에 효과적인 제제를 포함

한다.

- [0768] 용어 "병용 투여" 또는 "병행 요법"은, 적어도 2종의 화합물 또는 조성물이 환자에게 동시에 투여되되, 그 2종 이상의 화합물 각각의 유효량 또는 유효농도가 주어진 시점에서 환자 체내에서 발견될 수 있도록 하는 것을 의미한다. 본 발명에 따른 화합물이 환자에게 동시에 병용 투여될 수 있지만, 이 용어는, 주어진 시간에서 대상체 내에서 모든 병용 투여된 화합물 또는 조성물의 유효농도가 발견되는 경우, 2종 이상의 제제의 동시 투여 또는 상이한 시간의 투여를 모두 포함한다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 전술한 하나 이상의 본 발명의 화합물은 특히 항암제를 포함하여 적어도 하나의 추가적인 생리활성제와 조합되어 병용 투여된다. 본 발명의 바람직한 특별한 양태에서, 화합물의 병용 투여는 항암 요법을 포함하는 상승 치료로 결부된다.
- [0769] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 PROTAC 화합물의 2종 이상의 유효량을 포함하는 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 제공한다. 특정 구현예에서, 조성물은 PROTAC 화합물이 아닌 다른 생리활성제의 유효량 또는 상승적 양을 더 포함한다.
- [0770] 본 발명에 따른 적어도 하나의 이작용성 화합물의 유효량 및 본원에서 달리 기술된 하나 이상의 화합물의 조합을 포함하는 (약제학적으로 유효한 양의 담체, 첨가제 또는 부형제와 함께 모두 유효량인) 약제학적 조성물은, 본 발명의 추가적인 양태를 나타낸다.
- [0771] 용어 "생리활성제"는, 본원에서 기술된 PROTAC 화합물 이외의, 본 화합물이 사용되는 의도된 치료 및/또는 방지/예방을 수행하는 데 도움이 되는 생물학적 활성을 가진 제제로서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 제제를 설명하는 데 사용된다. 본원에서 사용하기 위한 바람직한 생리활성제는 의도된 치료를 돕는 제제, 예를 들어, P-gp 억제제 또는 본 화합물이 사용되거나 투여되는 것과 유사한 약제학적 활성을 갖는 제제, 예를 들어, 항-신경퇴행제를 포함하는 제제를 포함한다.
- [0772] 용어 "P-gp"는 설치류 세포에서 1976년에 발견된 "투과성 당단백질" 또는 P-당단백질(ABCB1)을 설명하는데 사용된다. "내생 또는 생리학적" P-gp의 존재는 치료제의 표적화된 노출을 달성하는 데 있어서의 잠재적인 문제이다. P-gp는 주요 부위에 대한 장벽 조직(예를 들어, 혈액-뇌 장벽) 및 분비/흡수 조직(예를 들어, 위장관)에서 발현된다(Cordon-Cardo 등, 1989, 1990). 단백질은 세포 방어제로서 작용하며, 약물 침투를 세포내 환경 밖으로 능동적으로 펌핑함(유출)으로써 다수의 약물의 전반적인 약동학적 프로파일에 영향을 미치며, 그에 의해 장벽 조직의 약물 침투를 감소시킨다. 특히, P-gp 유출은 위장관 막에 걸친 약물 투과성을 감소시키고 약물의 전체적인 노출을 감소시킬 수 있다. P-gp 유출은 또한 혈액-뇌 장벽에 걸친 약물 접근성을 감소시킨다. P-gp 억제제는 PROTAC 노출, 특히 CNS 노출을 증가시킴으로써 간접적으로 효능에 기여할 수 있다.
- [0773] 용어 "부가적인 항-신경퇴행제"는 신경퇴행성 질환을 치료하기 위해 본 발명에 따른 PROTAC 화합물과 조합될 수 있는 항-신경퇴행제를 설명하는 데에 사용된다.
- [0774] 특정 구현예에서, PROTAC(들)은 P-gp 억제제와 함께 사용된다.
- [0775] 추가적인 특정 구현예에서, P-gp 억제제는 아미오다론, 아지스로마이신, 카프토프릴, 클라리트로마이신, 시클로스포린, 피페린, 케르세틴, 퀴니딘, 퀴닌, 레세르핀, 리토나비르, 타리퀴다르, 엘라크리다르 또는 베라파밀로 이루어진 군으로부터 선택되지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0776] **치료 방법**
- [0777] 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어 세포, 조직, 포유 동물 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 단백질 유비퀴틴화의 조절 및 분해 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 대상체 내 단백질의 단백질 유비퀴틴화 및 분해에 효과적인 화합물의 유효량 또는 이 화합물의 유효량을 포함하는 PROTAC 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 단백질은 타우 단백질이다.
- [0778] 특정 구현예에서, 본 발명은 환자에게 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 양을 투여하는 단계를 포함하여, 이를 필요로 하는 환자 체내에서 타우 응집체를 분해함으로써 타우 단백질의 단백질 활성을 조절하기 위한 방법을 제공한다.
- [0779] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 조절되지 않은 단백질 활성화(타우 응집 및 축적)가 질환 상태 또는 질환의 원인이 되는 환자의 질환 상태 또는 질환을 치료하는 방법을 제공하되, 이 방법은 환자 체내의 단백질 활성화를 조절하기 위해 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 단백질은 타우 단백질이다.



- [0780] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료" 등은 본 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 질환의 치료를 포함하여, 본 화합물이 투여될 수 있는 환자에 대한 이점을 제공하는 임의의 행위를 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 신경계 및 신경퇴행성 질환을 포함하는 질환 상태 또는 질환이 전술되어 있다.
- [0781] 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어 세포, 조직, 포유 동물 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 타우 단백질 유비퀴틴화의 조절 및 분해 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 대상체 내 단백질의 타우 단백질 유비퀴틴화 및 분해에 효과적인 화합물의 유효량 또는 이 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0782] 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어 세포, 조직, 포유류 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 타우 응집 및 축적에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은, 대상체에서의 타우 응집에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 데 효과적인 화합물의 유효량 또는 이 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0783] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는, 투명중격 부재증, 획득 간질성 실어증, 급성 파종뇌척수염, ADHD, 에이디 동공, 에이디 증후군, 부신백질이영양증, 뇌량 무발생증, 에카르디 증후군, AIDS-신경학상 합병증, 알렉산더병, 알파병, 교대성 편마비, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증, 무뇌증, 동맥류, 안젤만증후군, 혈관 종증, 산소결핍증, 실어증, 행위상실증, 거미막낭종, 지주막염, 아놀드키아리 기형, 뇌동정맥기형, 아스퍼거 증후군, 운동실조, 모세혈관확장증, 운동실조 및 소뇌/척수소뇌변성증, 주의력결핍 과다행동장애, 자폐증, 자율신경 실조증, 요통, 바쓰 증후군, 바텐병, 베커 근육긴장증, 베체트병, 벨마비, 양성본태성안검경련, 양성국소근 위축증, 양성두개내고혈압, 베른하르트-로스 증후군, 빈스완거병, 본태성 안검연축, 블록슬즈베르거 증후군, 완신경총 출산 손상, 완신경총 손상, 브래드부리-글리스턴 증후군, 뇌 및 척추 종양, 뇌동맥류, 뇌 손상, 브라운 세커드 증후군, 연수척수 근위축증, 카나반병, 수근관 증후군 작열통, 해면종, 해면상 혈관종, 해면상 혈관 기형, 중심척수 경추 증후군, 중심척수 증후군, 중추통증 증후군, 두부장애, 소뇌장애, 소뇌저형성, 뇌동맥 파리, 뇌동맥 경화증, 뇌 위축, 뇌각기병, 대뇌성거인증, 뇌저산소증, 뇌성마비, 뇌-눈-얼굴-골격 증후군, 샤르코 마리투스병, 키아리 기형, 무도병, 가시세포증가무도병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(CIDP), 만성 기립성조절장애, 만성 통증 코케인 증후군(Type II), 코핀-로우리 증후군, COFS, 거대후두각, 뇌사 및 지속성식물 상태, 복합부위 통증 증후군, 선천성 안면마비, 선천성 근무력증, 선천성 근육병증, 선천성 혈관성 동맥류, 기형, 피질기저핵변성, 두개동맥염, 두개골 조기유합증, 크로이츠펠트-야콥병, 누적외상성장애, 쿠싱 증후군, 거대세포봉입체증, 거대세포바이러스 감염, 춤추는 눈-춤추는 발 증후군, 덴디-워커 증후군, 도슨병, 안구신경형성부전, 파킨슨 병으로 인한 뇌 심부 자극, 데저린-클럼케 마비, 치매, 다발경색성 치매, 의미 치매, 피질하 치매, 루이스체 치매, 치아상 소뇌성 운동 실조증, 치열 돌기 위축, 피부근염, 발달적 실행장애, 데빅 증후군, 당뇨병성말초신경염, 광범위경화증, 자율신경실조증, 난필증, 난독증, 연하곤란, 통합운동장애, 마이오글로누스성 소뇌근실조증, 진행성 소뇌근실조증, 근육 긴장 이상, 조기 유아기 간질, 뇌병증, 빈안장 증후군, 기면성 뇌염, 뇌류, 뇌병증, 뇌척수막 혈관 종증, 뇌전증, 에르브-뒤시엔느 및 데저린-클럼케 마비, 에르브 마비, 파브리병, 파르 증후군, 실신발작, 가족성 자율신경이상증, 가족성 간혈관종, 가족성 특발성 기저핵 석회화, 가족성 주기성 마비, 가족성 경련성 마비, 열선 경련, 피셔 증후군, 영아 저긴장 증후군, 프리드라이히 실조증, 전두측두엽 치매, 고세병, 게르스트만 증후군, 게르스트만-슈트라우슬러-샤inker병, 거대세포 동맥염, 거대세포 포함 질환, 공세포백색질장애, 설인신경통, 갈랭-바레 증후군, 할러포르텐-스파츠병, 두부 외상, 두통, 지속성 편두통, 반측 안면경련, 편측 마비, 유전성 신경병증, 유전성 연속성대마비, 레프섬병, 대상포진, 귀 대상포진, 히라야마 증후군, 홀메스-아디 증후군, 전전뇌증, HTLV-1 관련 척수증, 헌팅턴병, 수두무뇌증, 수두증, 정상뇌압 수두증, 척수공동증, 과잉행동증, 고코르티솔증, 수면과다증, 고긴장증, 영아 근긴장저하, 저산소증, 면역매개성 뇌척수염, 포함체 근육염, 색소실조증, 영아 긴장감퇴, 영아 신경축삭 퇴행위축, 영아 피탄산축적병, 영아 레프섬병, 영아 경련, 염증성 근육병증, 대후두공뇌 탈출기형, 장내 지방영양장애, 두개 낭종, 두개내 고혈압, 이삭 증후군, 주버트 증후군, 컨스-세이어 증후군, 케네디병, 컨스번 증후군, 클라인-레빈 증후군, 클리펠-파일 증후군, 클리펠-트레노네이 증후군(KTS), 클뤼바-뷰시 증후군, 코르사코프 기억상실 증후군, 크라베병, 쿠젤베르그-웰란더병, 쿠루, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 랜도-크레프너 증후군, 외측 대퇴부 피부신경 포착증, 연수외측 증후군, 학습장애, 라이병, 레눅스가스토 증후군, 레쉬 니한 증후군, 대뇌백질위축증, 레빈-크리클리 증후군, 루이체 치매, 지질축적병, 무뇌이랑증, 락트-인 증후군, 루게릭병, 신경계 루푸스 후유증, 라임병-신경계 합병증, 마카도 조셉병, 대뇌증, 조광증, 거뇌증, 멜케르손-로젠탈 증후군, 뇌수막염, 수막염 및 뇌염, 멘케스병, 지각이상성 대퇴신경통, 변색성 백혈구 감소증, 수두증, 편두통, 밀러-피셔 증후군, 미니스트로크, 미토콘드리아

아 근병증, 뱀비우스 증후군, 단일사지 근위축증, 운동 뉴런증, 모야모야병, 점액지질증, 뮤코다당증, 다초점성 운동신경병증, 다경색치매, 다발성 경화증, 다계통위축, 기립성 저혈압성 다계통위축, 근위축증, 선천성 근무력증, 중증 근무력증, 골수강직성 확산성 경화증, 영아 근간대성 뇌병증, 근육간대경련, 근육병, 선천성 근육병, 갑상샘종독성 근질환, 근육긴장증, 선천성 근육긴장증, 기면증, 유극적혈구신경증, 뇌내 철분 축적성 신경퇴화, 신경섬유종증, 신경이완제 약성 증후군, AIDS의 신경학상 합병증, 신경이완제 약성 증후군, AIDS의 신경학상 합병증, 라임병의 신경학상 합병증, 거대세포바이러스 감염의 신경학상 결과, 폼페병의 신경학상 증상, 루푸스의 신경학상 후유증, 시속척수염, 신경근긴장증, 신경세포 연쇄구균증, 신경세포 이동장애, 유전성 신경장애, 신경독증, 해면모반증, 니만피크병, 정상압수두증, 후두부 신경통, 비만증, 잠재 척추 파열증 단계, 오타하라 증후군, 올리브교소뇌 위축증, 안구간대경련 근간대경련, 기립성 저혈압, 오설리반-맥러드 증후군, 운동과다 증후군, 만성통증, 통증, 판토텐네이트 키나아제 결핍 신경퇴화, 부수종양성 증후군, 지각이상증, 파킨슨병, 발작성 무도무정위운동, 발작성 편두통, 패리-롬버그병, 펠리제우스-메르츠바하병, 페나-쇼키어 II 증후군, 척추주위 낭종, 주기성 마비, 말초신경병증, 뇌실주위 백질연화증, 지속성 식물상태, 전반적 발달장애, 피탄산축적병, 피크병, 신경근병증, 이상근증후군, 뇌하수체선종, 다발성근염, 폼페병, 공뇌증, 대상포진 후 신경통, 급성 파종성 뇌척수염, 폴리오 후 증후군, 체위성 저혈압, 체위성 기립 빈맥증후군, 체위성 빈맥증후군, 일차성 치아 위축증, 일차성 측삭경화증, 일차성 진행성 실어증, 프리온병, 진행성 안면위축증, 진행성 보행성 운동실조증, 진행성 다초점백질 뇌병증, 진행성 경화성 회백질위축증, 진행성 핵상성 마비, 안면실인증, 가성뇌종양, 램세이 헌트 증후군 I(이전 명칭), 램세이 헌트 증후군 II(이전 명칭), 라스무센 뇌염, 복합부위 통증 증후군, 레프슈병, 영아 레프슈병, 반복성 운동 장애, 반복성 긴장 장애, 하지불안 증후군, 레트로바이러스 관련 골수증, 레트 증후군, 라이 증후군, 릴리-데이 증후군, 천골신경 뿌리 낭종, 성 비투스병, 침샘질환, 잔트호프병, 쉴더병, 분열뇌증, 자이텔버거병, 발작장애, 의미적 치매, 중격-시신경 형성이상, 흔들린아이 증후군, 대상포진 샤이-드래거 증후군, 쇼그렌 증후군, 수면무호흡증, 수면병, 소토스 증후군, 강직증, 이분척추, 척수경색, 척수손상, 척수종양, 척수성 근위축증, 척수소뇌 위축증, 척수소뇌 변성증, 스틸-리처드슨-울스체브스키 증후군, 강직인간 증후군, 강직성 변성증, 뇌일혈, 스티지-웨버 증후군, 아급성 경화성 범뇌염, 뇌피질 동맥경화성 뇌증, 돌발성 편측 신경통 유사 결막 충혈 눈물 두통(SUNCT) 삼킴장애, 시데남 무도병, 실신, 매독성 척수경화증, 뇌 호중구 감소증, 동결혈류증, 전신 홍반 루푸스, 척수 매독성 지연운동이상증, 탈로프 낭종, 테이-삭스병, 측두동맥염, 묶인 척수 증후군, 톰센 근육긴장증, 흉곽출구 증후군, 갑상선종독 근질환, 동통성 틱, 토트 마비, 투렛 증후군, 일과성 허혈성 발작, 전달성 해면상 뇌증, 횡단성 척수염, 외상성 뇌손상, 수전증, 삼차 신경통, 열대성 경성대마비, 결절성 경화증, 혈관성 발기 종양, 일시적 동맥염을 포함하는 혈관염, 폰 에코노병, 폰 히켈-린다우병(VHL), 폰 레클링하우젠병, 발렌버그 증후군, 베르드니히-호프만병, 베르니케-코르사코프 증후군, 웨스트 증후군, 편타증, 휘플씨병, 윌리엄스 증후군, 윌슨병, X-연관성 척수구근 위축증, 또는 켈웨거 증후군을 포함하는 신경계 장애이나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0784] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는, 헌팅톤병, 근육위축증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 바텐병, 척수 및 뇌에 대한 상해, 경련장애, 간질, 뇌종양, 뇌수막염, 다발성 경화증과 같은 자가면역질환, 신경섬유종증, 우울증, 근위축성 측삭경화증, 동정맥 기형, 뇌동맥류, 경질동정맥루, 두통, 기억 장애, 말초신경증, 포진후 신경통, 척수종양 및 뇌졸중 중 적어도 하나의 신경장애이다.
- [0785] 특정 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다.
- [0786] 다른 양태에서, 본 발명은, 예를 들어 세포, 조직, 포유류 또는 인간 환자와 같은 대상체에서의 타우 응집 및 축적에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량 또는, 대상체에서의 타우 분해/억제에 의한 타우 축적 또는 응집에 관련된 질환의 증상을 치료 또는 완화시키는 데 효과적인, 전술한 화합물 및 다른 생리활성제의 유효량 또는 상승적 양을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0787] 소정의 실시예들에서, 치료될 질병은 신경계 장애이다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0788] 추가적인 특정 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 항-신경퇴행제이다.
- [0789] 다른 양태에서, 본 발명은 단백질 또는 폴리펩티드를 분해시킴으로써 조절되는 질환 상태 또는 질환이 조절되는 질환 상태를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로서, 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 유효량을 선택적으로 추가적인 생리활성제와 조합하여 환자 또는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명에 따른 방법은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물의 유효량의 투여에 의해, 많은 수의 신경계 질환 상태 또는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0790] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[0791] **키트**

[0792] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 본 발명의 방법을 수행하기 위한 유닛으로서 장려, 배포 또는 판매될 수 있다. 또한, 본 발명의 키트는 바람직하게는 적절한 사용법을 설명하는 지시를 포함할 수 있다. 이러한 키트는 신경계 장애가 있는 환자를 치료하기 위해, 예를 들어 임상 환경에서 편리하게 사용될 수 있다.

[0793] **실시예**

[0794] 본 발명의 PROTAC 화합물은 타우 분해에 효과적이다. 예시적인 화합물은 타우 단백질의 분해를 나타내는 일부 선택된 시험관 내 데이터를 나타내는 표 2 및 표 3과 함께, 표 1 및 표 2에 제시되어 있다. *타우 단백질의 분해를 나타내는 생체 내 연구가 도 1에 도시되어 있다.*

[0795] **화학적 합성의 일반적인 방법**

[0796] 청구된 키메라 화합물의 합성은 문헌에 공지된 일반적인 합성 절차에 따라 수행될 수 있다. 본 발명의 개략도에 나타난 합성 경로는 목적하는 화합물을 얻기 위해 사용될 수 있는 방법 중 하나로 설명된다. 다른 방법이 또한 합성 분야의 당업자에 의해 사용될 수 있다. 개략도 기술된 ULM 및 PTM은 본 출원에서의 많은 ULM 및 PTM 중 단지 하나를 나타낸다.

[0797] **순도 분석을 위한 LC-MS 방법(품질 관리)**

[0798] LCMS 방법:

[0799] 기기 장치: Agilent Infinity 1260 LC; Agilent 6230 TOF 질량 분석기

[0800] 분석은 45°C에서 포로셸(Poroshell) 120 EC C18 컬럼(50 mm x 3.0 mm 내경 2.7 μm 패킹 직경) 상에서 수행하였다.

[0801] 사용된 용매는 다음과 같다:

[0802] A = 물 중 0.1% v/v 포름산 용액.

[0803] B = 아세토니트릴 중 0.1% v/v 포름산 용액.

[0804] 사용된 구배는 다음과 같다:

| 시간<br>(분) | 유량<br>(ml/분) | % A | % B |
|-----------|--------------|-----|-----|
| 0         | 1            | 95  | 5   |
| 0.5       | 1            | 95  | 5   |
| 3.0       | 1            | 1   | 99  |
| 4.0       | 1            | 1   | 99  |
| 4.1       | 1            | 95  | 5   |
| 4.5       | 1            | 95  | 5   |

[0805]

[0806] UV 검출은 210 nm 내지 350 nm의 파장으로부터의 평균 신호이고, 질량 스펙트럼은 양성 모드 전자분무 이온화를 사용하여 질량 분광기상에서 기록되었다.

[0807] **약어:**

[0808] ACN: 아세토니트릴

[0809] Boc<sub>2</sub>O: 디-3차-부틸 디카보네이트

[0810] DCM: 디클로로메탄

[0811] DIPEA: *N,N*-디이소프로필에틸아민

[0812] DMA: *N,N*-디메틸아세트아미드

[0813] DMF: *N,N*-디메틸포름아미드

[0814] EA: 에틸 아세테이트

[0815] HATU: 2-(7-아자-1*H*-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트

[0816] HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피

[0817] LC-MS: 액체 크로마토그래피-질량 분석기

[0818] Min: 분

[0819] MTBE: 메틸 3차-부틸 에테르

[0820] PE: 석유 에테르

[0821] RT: 실온

[0822] SPB: 과불산 나트륨

[0823] *t*Bu: 3차-부틸

[0824] TBACl: 테트라-부틸 암모늄 클로라이드

[0825] TFA: 트리플루오로아세트산

[0826] THF: 테트라히드로푸란

[0827] TLC: 박층 크로마토그래피

[0828] TMS: 트리메틸실릴

[0829] *t<sub>R</sub>*: 보존 시간

[0830] TsCl: *p*-톨루엔 술폰일 클로라이드

[0831] 유비퀴틴 E3 리가아제 타겟화 잔기(ULM) 및 단백질 표적화 잔기(PTM)의 중간 생성물

[0832] 중간 생성물 1: (2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-*N*-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(ULM-1)

[0833]

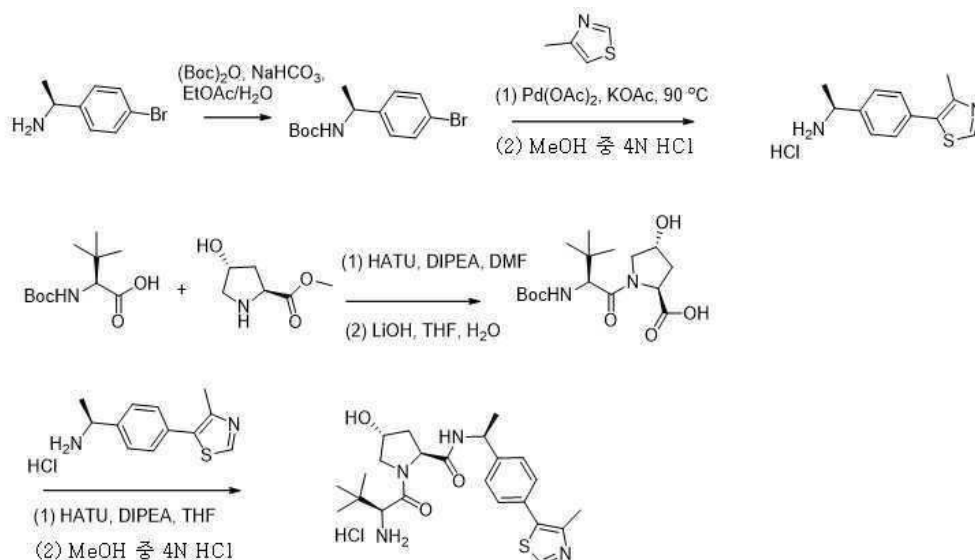
[0834] 1 단계: 4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴 제조

[0835] 질소 분위기 하의 DMA(250 mL) 중 4-브로모벤조니트릴(20 g, 109.88 mmol)의 교반 용액에 4-메틸-1,3-티아졸(21.88 g, 220.67 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (743 mg, 3.31 mmol) 및 아세트산 칼륨 (21.66 g, 220.71 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 150°C로 가열하고, 이 온도에서 5시간 동안(LC-MS가 반응 완료를 나타냄) 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 L의 물로 희석시키고 에틸 아세테이트(300 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 식염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 다음, 이를 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트/석유 에테르, v:v = 1:5)로 정제하여 표제 화합물(수율: 91%)을 백색 고체로서 수득하였다.



- [0836] 2 단계: [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민 제조
- [0837] 테트라히드로푸란 (1000 mL) 중 4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)벤조니트릴(35 g, 174.77 mmol)의 교반 용액에 0°C, 질소 분위기 하에서 10분 내에 LiAlH<sub>4</sub>(20 g, 526.32 mmol)을 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C에서 3시간 동안(LC-MS가 반응 완료를 나타냄) 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 물(20 mL, 서서히 첨가됨), NaOH(15%, 20 mL) 수용액 및 물(60 mL)로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 식염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 다음, 이를 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (용리제: 디클로로메탄/메탄올, v:v = 10:1)로 정제하여 표제 화합물(수율: 56%)을 황색 오일로서 수득하였다.
- [0838] 3 단계: 3차-부틸 (2S,4R)-4-히드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트 제조
- [0839] N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 (2S,4R)-1-[(3차-부톡시)카보닐]-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산 (2.7 g, 11.68 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (2.52 g, 19.50 mmol), HATU (4.47 g, 11.76 mmol) 및 [4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메탄아민(2 g, 9.79 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새(LC-MS가 반응 완료를 나타냄) 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL의 물로 희석시키고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 다음, 이를 플래시 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (용리제: 디클로로메탄/메탄올, v:v = 20:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(수율: 56%).
- [0840] 4 단계: (2S,4R)-4-히드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소 제조
- [0841] 디옥산 중 3차-부틸 (2S,4R)-4-히드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-카복실레이트(45 g, 107.78 mmol)를 포함하는 1 L의 둥근 바닥 플라스크에 디옥산 중 염화수소(4N, 300 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 여과에 의해 고체를 수집하여 황색 고체로서 표제 생성물(수율: 98%)을 수득하였다.
- [0842] 5 단계: 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트 제조
- [0843] N,N-디메틸포름아미드(500 mL) 중 (2S)-2-[(3차-부톡시)카보닐]아미노}-3,3-디메틸부타노산(15.7 g, 68.0 mmol) 용액에 DIPEA(29.2 g, 225.9 mmol), HATU(25.9 g, 68.1 mmol) 및 (2S,4R)-4-히드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(20.0 g, 56.5 mmol)를 첨가하였다.
- [0844] 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였고, LC-MS가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하고, 염화나트륨 포화 수용액(50 mL x 2)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 다음, 이를 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트/석유 에테르, v:v = 2:1)로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(수율: 51%).
- [0845] 6 단계: (2S, 4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(ULM-1) 합성
- [0846] 디옥산(20 mL) 중 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-([4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸)카바모일)피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트(12 g, 22.61 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 염화수소 용액(4N, 80 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안(LC-MS가 반응 완료를 나타냄) 교반하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하여 황색 고체로서 표제 생성물(수율: 48%)을 수득하였다.
- [0847] d: 황색 고체로서 48%)
- [0848] <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.84-9.82 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 4H), 4.71-4.41 (m, 4H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.60-2.58 (s, 3H), 2.35-2.07 (m, 2H), 1.19-1.12(m, 9H). LC-MS (ES<sup>+</sup>): m/z 431.11 [MH<sup>+</sup>], t<sub>R</sub> = 0.73 분.

[0849] 중간 생성물 2: (2*S*,4*R*)-1-[(*S*)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(*S*)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸]-피롤리딘-2-카복사미드 염화수소 (ULM-2)



[0850]

[0851] 1 단계: (*S*)-3차-부틸 -1-(4-브로모페닐)-에틸 카바메이트 제조

[0852] H<sub>2</sub>O(10 mL) 및 에틸 아세테이트(10 mL) 중 (*S*)-1-(4-브로모페닐)에탄아민(3.98 g, 19.9 mmol) 및 NaHCO<sub>3</sub>(1.24 g, 14.8 mmol)에 (Boc)<sub>2</sub>O(5.20 g, 23.8 mmol)를 5° C에서 첨가하였다. 반응은 2 시간 동안 이루어졌다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 고체를 수집하고 헥산(10 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL)의 혼합물에서 0.5 시간 동안 현탁시켰다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집한 후, 오븐 내 50° C에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(5.9 g, 98.7%).

[0853] <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 4.55-4.60 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

[0854] 2 단계: (*S*)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄아민 염화수소 제조

[0855] DMF(10 mL) 중 (*S*)-3차-부틸-1-(4-브로모페닐)-에틸 카바메이트(4.0 g, 13.3 mmol), 4-메틸티아졸(2.64 g, 26.6 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(29.6 mg, 26.6 mmol) 및 아세트산 칼륨(2.61 g, 26.6 mmol)이 N<sub>2</sub> 분위기 하 90° C에서 18 시간 동안 교반되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물에 H<sub>2</sub>O(50 mL)를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시켰다. 고체를 여과로 수집하고 오븐 내 50° C에서 건조시켜 회색 고체로서 (*S*)-3차-부틸 1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸카바메이트를 수득하였다(3.48 g, 82.3%).

[0856] <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 4.64-4.68 (m, 1H), 7.23 (br d, 0.5H), 7.39 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (br d, 0.5H), 8.99 (s, 1H); LC-MS [M+1]<sup>+</sup>: 319.5

[0857] 이 고체 물질(1.9 g, 6.0 mmol)를 메탄올(5 mL, 20 mmol, 아세틸 클로라이드 및 메탄올로부터 제조됨) 중 4N 염화수소에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 농축시키고 에테르로 분말화하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집하고 오븐 내 60° C에서 건조시켜 연녹색 고체로서 (*S*)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄아민 염화수소를 수득하였다(1.3 g, 85%).

[0858] <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz), 8.75 (s, 3H), 9.17 (s, 1H); LC-MS [M+1]<sup>+</sup>: 219.2

[0859] 3 단계: (2*S*,4*R*)-1-[(*S*)-2-[(3차-부톡시카보닐)아미노]-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산 제

조

[0860] HATU(2.15 g, 5.7 mmol)를 질소 분위기 하 0° C에서 (S)-2-(3차-부톡시카보닐)아미노-3,3-디메틸부탄산(1.25 g, 5.4 mol), (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트 염화수소(0.98 g, 5.4 mmol) 및 DIPEA(2.43 g, 18.9 mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(15 mL x 4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 5% 구연산(10 mL x 2), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액(10 mL x 2), 식염수(10 mL x 2)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 유기 용액을 여과하고 농축시켜 담황색 오일로서 (2S,4R)-메틸 1-((S)-2-[(3차-부톡시카보닐)아미노]-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트를 수득하였다(1.93 g, 수율 100%). 조 생성물(1.93g) 및 수산화리튬 수화액(2,2g, 54mmol)을 THF(20 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10mL)에 넣었다. 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. THF는 농축에 의해 제거되었다. 잔류물을 얼음물(10 mL)로 희석시키고, 3N HCl을 이용하여 pH를 2 내지 3으로 서서히 조정하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, H<sub>2</sub>O(6 mL X 2)로 세척하였다. 여과로 고체를 수집한 후, 오븐 내 50° C에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.4 g, 2개의 단계로부터 수율 75.7%).

[0861] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (s, 9H).

[0862] 4 단계:  
(2S,4R)-1-[(S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸]-피롤리딘-2-카복사미드 염화수소 (ULM-2) 제조

[0863] HATU(1.6 g, 4.2 mmol)를 무수 THF(15 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-[(3차-부톡시카보닐)아미노]-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(1.21 g, 3.5 mmol), (S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄아민 염화수소(0.9 g, 3.5 mmol), 및 DIPEA(1.36 g, 10.5 mmol)의 교반된 용액에 0° C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. THF는 농축에 의해 제거되었다. 잔류물에 물(15 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 고체를 수집하고 오븐 내 50° C에서 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 이 고체를 메탄올(10 mL) 및 활성탄(150 mg)에 넣었다. 생성된 혼합물을 80° C에서 가열하고 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 가열된 상태에서 여과하였다. 물(5 mL)을 80° C에서 여과액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 18 시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하였다. 고체를 수집하고 오븐 내 50° C에서 건조시켜 백색 고체로서 3차-부틸-[(S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시]-2-[(S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)-에틸카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일-카바메이트를 수득하였다(1.41 g, 74.2%).

[0864] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.05 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (br, 1H), 4.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04-5.11 (m, 1H), 5.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz 1H), 8.68 (s, 1H).

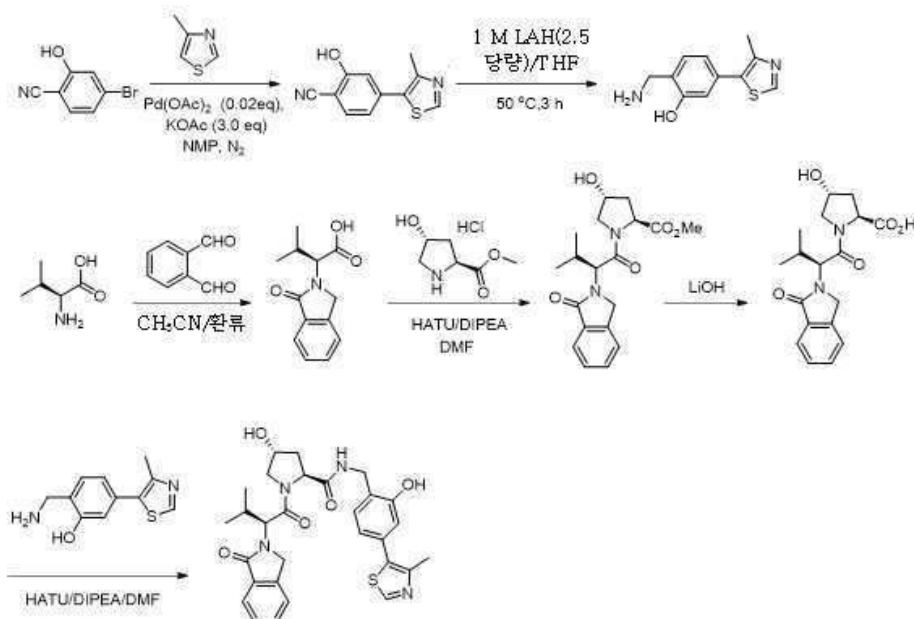
[0865] 이 고체(1.04 g, 1.9 mmol)를 메탄올(3.0 mL) 중 4N 염화수소 중에 용해시키고, 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켜 모든 휘발성 물질을 제거하여 연황색 고체를 수득하였다. 이 고체를 TBME(5 mL)에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 수집한 후, 오븐 내 50° C에서 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(0.92 g, 100%).

[0866] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.03 (s, 9H), 1.38 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.72-1.79 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.31 (br, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (br, 3H), 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 170.7, 167.1, 153.0, 146.5, 145.7, 132.5, 129.4, 129.3, 126.9, 69.4, 59.3, 58.5, 56.9, 48.3, 38.4, 34.8, 26.6, 23.0, 15.7; LC-MS

[M+1]<sup>+</sup>: 445.6

[0867]

중간 생성물 3: (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(ULM-3)



[0868]

1 단계: 2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤조니트릴 제조

[0869]

[0870]

건조 NMP (125mL) 중 4-브로모-2-히드록시벤조니트릴(15 g, 76 mmol), 4-메틸티아졸(14 mL, 152 mmol), KOAc(14.9 g, 152 mmol) 및 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.34g, 1.52 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 110°C에서 6 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 우선 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc 및 물 사이에서 분리시켰다. 합쳐진 유기 분획을 여과하고 여과물을 물, 식염수로 세척한 후, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔(100 mL)에 용해시키고 재증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 차가운 MeOH(80 mL)로 처리하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고, MeOH(20 mL)로 세척한 후, 진공 하에서 건조시켜 연황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(10.5 g, 64%).

[0871]

LC/MS: 217.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0872]

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.49(s, 3H), 7.07(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.13(d, J=1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.0 Hz, 1H), 9.07(s, 1H), 11.34 (s, 1H).

[0873]

2 단계: 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀 제조

[0874]

건조 THF(150 mL) 중 2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤조니트릴(2.9 g, 13.41 mmol) 용액에 LiAlH<sub>4</sub>(1.5 g, 40.23 mmol)를 0°C에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 50°C에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시킨 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O(5 g)를 조심스럽게 첨가하고 이 온도에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 DCM 중 10% MeOH로 4 회 세척하였다. 합쳐진 여과물을 농축시켜 연황색 고체로서 조 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀을 수득하였다(2.0 g, 68%). 이 여과물은 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0875]

LCMS: 221.2[M+H]<sup>+</sup>.

[0876]

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.43 (s, 3H), 3.54 (br, 2H), 6.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.40 (d, J=11.6Hz, 1H), 6.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.81 (s, 1H).

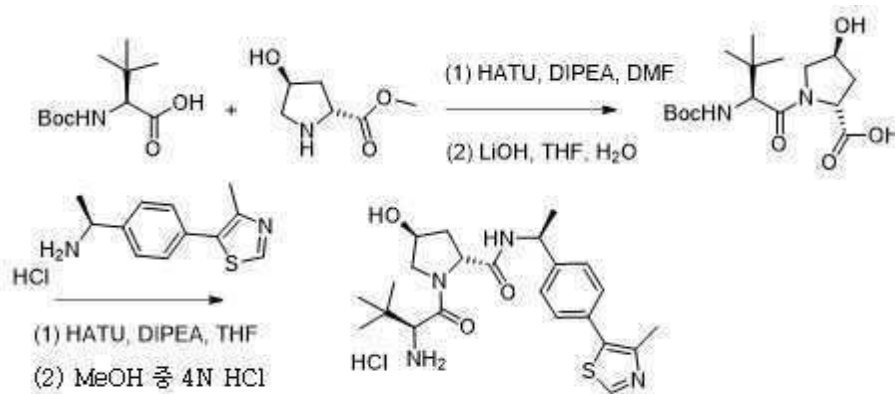
[0877]

3 단계: (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타논산 제조

- [0878] L-발린(4.37 g, 37.3 mmol)을 아세트니트릴(350 mL) 중 프탈릭 디카복스알데히드(5.0 g, 37.3 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 5 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 가열된 상태에서 여과하고 여과물을 실온으로 천천히 냉각시켰다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜 백색 고체로서 (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타논산 수득하였다(6.45 g, 74%).
- [0879]  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.85(d, J=6.8Hz, 3H), 1.0(d, J=6.8Hz, 3H), 2.25-2.34(m, 1H), 4.51(d, J=4.4Hz, 1H), 4.54(d, J=3.6Hz, 1H), 4.64(d, J=18.0Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 1H), 7.63 (d, J=3.6 Hz, 2H), 7.72(d, J=7.6Hz, 1H), 13.01(br, 1H).
- [0880] 4 단계: (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트 제조
- [0881] 건조 DMF(15 mL) 중 4-히드록시-L-프롤린 메틸 에스테르 염화수소(1.0 g, 5.52 mmol), (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타논산(1.16 g, 4.97 mmol), 및 DIPEA(2.58 g, 20 mmol)를 함유하는 용액에 HATU(3.8 g, 10 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물, 식염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 잔류물을 용리액으로 Hexan 중 30 내지 50% EtOAc를 사용한 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.21g, 67.6%).
- [0882] LCMS: 361.3[M+1]<sup>+</sup>.
- [0883] 5 단계: (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실산 제조
- [0884] THF(20 mL) 및 H<sub>2</sub>O(10 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트(1.2 g, 3.33 mmol), LiOH·H<sub>2</sub>O(559 mg, 13.32 mmol)를 함유하는 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 1N HCl를 사용하여 pH를 1 내지 2로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 농축시켜 연황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(1.05 g, 수율 91% 수율).
- [0885]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.91 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.8Hz, 3 H), 2.30 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 2H), 2.44-2.50 (m, 1H), 3.75 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.66 (t, J=8.4Hz, 1H), 4.75 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.83 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.78 (d, J=7.6 Hz, 1H).
- [0886] 6 단계: (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카르복사미드 제조
- [0887] DMF(20 mL) 중 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실산(1.0 g, 2.89 mmol), 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀(954 mg, 4.33 mmol), 및 DIPEA(1.5 g, 4.33 mmol)를 함유하는 용액에 HATU(2.2 g, 4.77 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물, 식염수로 세척하고 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 잔류물을 DCM 중 2 내지 5% MeOH를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(650 mg, 수율 43%).
- [0888] LCMS: 549.2[M+H]<sup>+</sup>
- [0889]  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0.80 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.8Hz, 3 H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 4H), 3.61 (dd, J=11.6, 3.6 Hz, 1H), 4.29-4.37 (m, 2H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 2H), 4.64-4.69 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 6.90 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.03 (t, J=6.4Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.27 (br, 1H).
- [0890] 중간 생성물 4: (2R,4S)-1-[(S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[(S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페



닐)에틸]-피롤리딘-2-카복사미드 염화수소 (ULM-4)



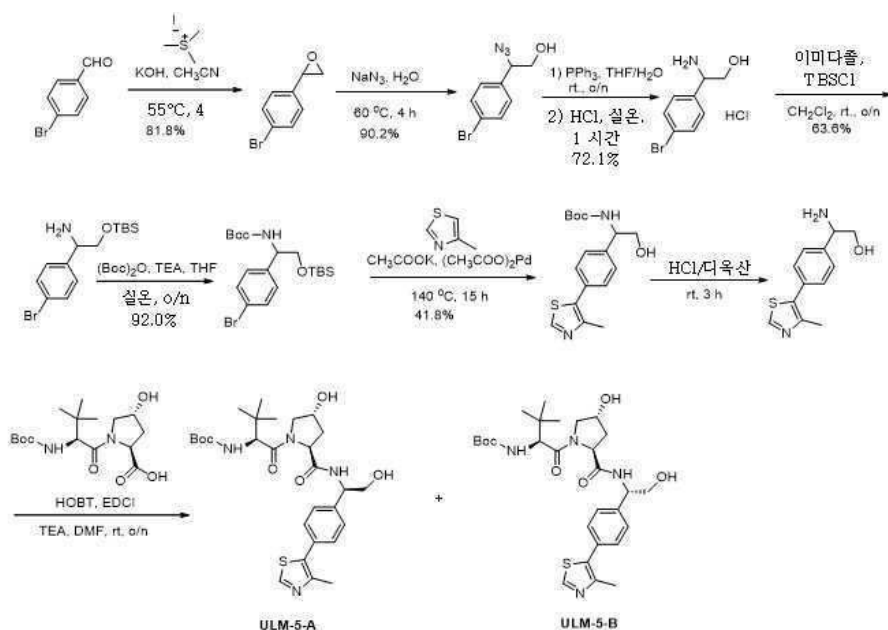
[0891]

[0892]

이 화합물은 (2R,4S)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트 염화수소를 사용한 ULM-2의 제조에서 기술된 바와 동일한 방법으로 합성되었다.  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.14 (s, 9H), 1.55 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 2.00-2.05 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.06 (br, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H). LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 445.3

[0893]

중간 생성물 5 및 중간 생성물 6: 3-차-부틸-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트(ULM-5-A) 및 3-차-부틸-N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일]피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트(ULM-5-B)



[0894]

[0895]

1 단계: 2-(4-브로모페닐)옥실란 합성

[0896]

아세트니트릴(20 mL) 중 4-브로모벤즈알데히드(2.52 g, 13.6 mmol), 트리메틸술포늄 요오드화물(2.87 g, 14.1 mmol), 물(0.65 mL, 36.1 mmol) 및 수산화칼륨(1.56 g, 27.7 mmol)의 혼합물을  $55^\circ\text{C}$ 로 4 시간 동안 가온하였다. 생성된 용액을 물과 디에틸 에테르 사이에서 분리시키고, 유기층을 물, 희석된 염산 및 식염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 감압 하에서 유기 용매를 제거함으로써 2-(4-브로모페닐)옥실란의 조 생성물을 수득하였고(2.20 g, 수율 81.8% 수율), 이는 정제 없이 다음 반응에 사용되었다.

[0897]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.74 (1H, q,  $J$  = 2.8 Hz), 3.14 (1H, dd,  $J$  = 4.0 Hz, 5.2 Hz), 3.82 (1H, dd,  $J$

= 2.4 Hz, 4.0 Hz), 7.15 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz).

[0898] 2 단계: 2-아지도-2-(4-브로모페닐)에탄올 합성

[0899] 증류수(70 mL) 중 2-(4-브로모페닐)옥시란(5.0 g, 25.3 mmol)의 교반된 현탁액에 나트륨 아지드(3.28 g, 50.5 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 4 시간 동안 60° C에서 교반하고 TLC로 모니터링하였다. 반응 완료 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 농축시켜 담황색 오일로서 2-아지도-2-(4-브로모페닐)에탄올(5.5 g, 90.2%)을 수득하였다. 조 생성물은 다음 단계에 직접 사용되었다.

[0900]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.94 (1H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 4.57 (1H, dd,  $J$  = 5.2 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.46 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz).

[0901] 3 단계: 2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄올 염화수소 합성

[0902] 테트라히드로푸란(20.0 mL) 및 물 (5.00 mL) 중 2-아지도-2-(4-브로모페닐)에탄올(2.0 g, 8.30 mmol) 용액에 트리페닐포스핀(4.35 g, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 용매를 진공 상태에서 제거하였다. 잔류물을  $\text{HCl}$ /디옥산(4M, 10.0 mL)에 용해시키고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 농축된 후, 고체를 디클로로메탄으로 세척하여 백색 고체로서 2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄올 염화수소를 수득하였다(1.5 g, 수율 72.1%).

[0903]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70 (2H, s), 4.28 (1H, s), 5.55 (1H, s), 7.47 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.63 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 8.61 (3H, s); LC/MS 216.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0904] 4 단계: 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실록시)에탄아민 합성

[0905] 디클로로메탄(50 mL) 중 2-아미노-2-(4-브로모페닐)에탄올 염화수소(1.80 g, 7.17 mmol) 용액에 이미다졸(1.95 g, 2.87 mmol) 및 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드(TBSCl)(1.63 g, 10.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 물로 급냉시켰다. 수성 상을 디클로로메탄(30 mL x 3)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제시켜 백색 고체로서 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실록시)에탄아민을 수득하였다(1.50 g, 63.6%).

[0906] LC/MS: 330.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ;

[0907] 5 단계: 3차-부틸 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실릴옥시)에틸카바메이트 합성

[0908] 테트라히드로푸란(20 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실릴옥시)에탄아민(1.50 g, 4.56 mmol) 용액에 트리에틸아민(0.69 g, 6.84 mmol) 및 디-3차-부틸 디카보네이트(1.49 g, 6.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 물로 급냉시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하고 식염수로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 상태에서 농축시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1)로 정제시켜 담황색 오일로서 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실록시)에탄아민을 수득하였다(1.80 g, 92.0%).

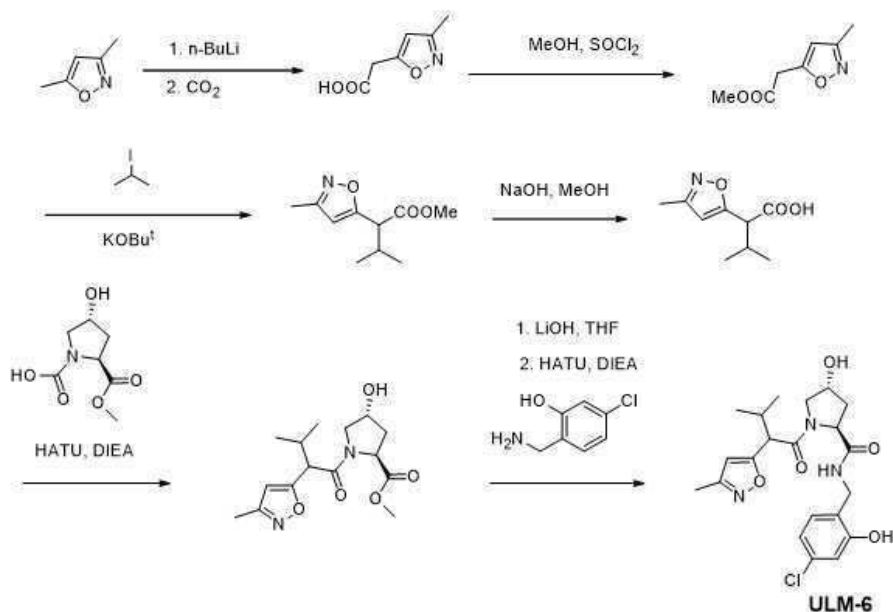
[0909]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.01 (6H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 0.86 (9H, s), 1.42 (9H, s), 3.65-3.70 (2H, m), 4.60-4.63 (1H, m), 7.34 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.56 (2H, d,  $J$  = 8.4 Hz).

[0910] 6 단계: 3차-부틸 2-히드록시-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)-에틸카바메이트 합성

[0911] 3차-부틸 1-(4-브로모페닐)-2-(3차-부틸디메틸실록시)에틸카바메이트(4.0 g, 9.32 mmol), 4-메틸티아졸(1.85 g, 18.6 mmol), 아세트산 칼륨(1.82 g, 18.6 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(0.11 g, 0.47 mmol) 혼합물을 디메틸아세트아미드에 용해시키고 아르곤 분위기하에서 교반하였다. 혼합물을 140° C로 가열하고 15 시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하고 식염수로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였고, 조 정제 화합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1)로 정제시켜 담황색 고체로서 3차-부틸 2-히드록시-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸카바메이트를 수득하였다(1.30 g, 41.8%).

- [0912]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.52 (2H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 4.55-4.58 (1H, m), 4.84 (1H, t,  $J$  = 6.0 Hz), 7.30 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.38-7.45 (4H, m), 8.99 (1H, s); LC/MS 335.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $R_t$  = 1.859 분
- [0913] 7 단계: 2-아미노-2-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄올 염화수소 합성
- [0914] 3차-부틸 2-히드록시-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸카바메이트(300 mg, 0.536 mmol)를 염산/디옥산(5 mL, 4M)에 용해시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 진공 상태에서 용매를 농축시켜 백색 고체로서 2-아미노-2-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄올 염화수소를 수득하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.
- [0915] 8 단계: 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1R)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일}피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트 (ULM-5-A) 및 3차-부틸 N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-히드록시-2-[(1S)-2-히드록시-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]카바모일}피롤리딘-1-일]-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일]카바메이트 (ULM-5-B) 합성
- [0916] N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 2-아미노-2-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에탄올 염화수소(1000 mg, 3.70 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 염화수소(EDCI)(995 mg, 5.19 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸(HOBT)(695 mg, 5.19 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-(3차-부톡시카보닐아미노)-3,3-디메틸부타노일-4-히드록시피롤리딘-2-카복실산(1273 mg, 3.70 mmol) 및 트리에틸아민(747 mg, 7.40 mmol) 용액을 아르곤 분위기에서 밤새 실온에서 교반한 후, 물(80 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(50 mL x 5)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시켰다. 조 생성물을 준비된 TLC(디클로로메틸/메탄올 = 15:1)로 의해 정제하여 담황색 오일로서 3차-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((R)-2-히드록시-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트 (700 mg) 및 담황색 오일로서 3차-부틸 (S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-2-히드록시-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸 카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(500 mg)를 수득하였다.
- [0917] ULM-5-A:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (9H, s), 1.39 (9H, s), 1.77-1.83 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.54-3.60 (4H, m), 4.13-4.19 (1H, m), 4.29-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, t,  $J$  = 8.0 Hz), 4.78 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 4.81-4.88 (1H, m), 5.12-5.16 (1H, m), 6.46 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.36-7.46 (4H, m), 8.41 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.99 (1H, s); LC/MS 561.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $R_t$  = 1.897 분
- [0918] ULM-5-B:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (9H, s), 1.38 (9H, s), 1.92-2.06 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.56-3.69 (4H, m), 4.06-4.14 (1H, m), 4.36 (1H, s), 4.56 (1H, t,  $J$  = 7.6 Hz), 4.76-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 5.146 (1H, d,  $J$  = 2.8 Hz), 6.47 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.37 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.51 (2H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.37 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 8.98 (1H, s); LC/MS 561.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $R_t$  = 1.887 분
- [0919] 중간 생성물 7:  
(2S,4R)-N-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]-4-히드록시-1-[3-메틸-2-(3-메틸-1,2-옥사졸-5-일)부타노일]피롤리딘-2-카복사미드 (ULM-6)





[0920]

[0921]

이 주요 중간 생성물은 전술한 합성 경로를 사용하여 제조되었다. 요구되는 3-메틸이소사졸-5-아세트산은 문헌 [J. Org. Chem. 66, 6595-6603, 2001]에 따라 제조되었다. 2-요오드프로판을 사용한 알킬화는 문헌에 기재되어 있다. 중간 생성물 ULM-3의 제조에 기술된 것과 동일한 합성 방법을 사용하여 목적하는 ULM-6이 제조되었다.

[0922]

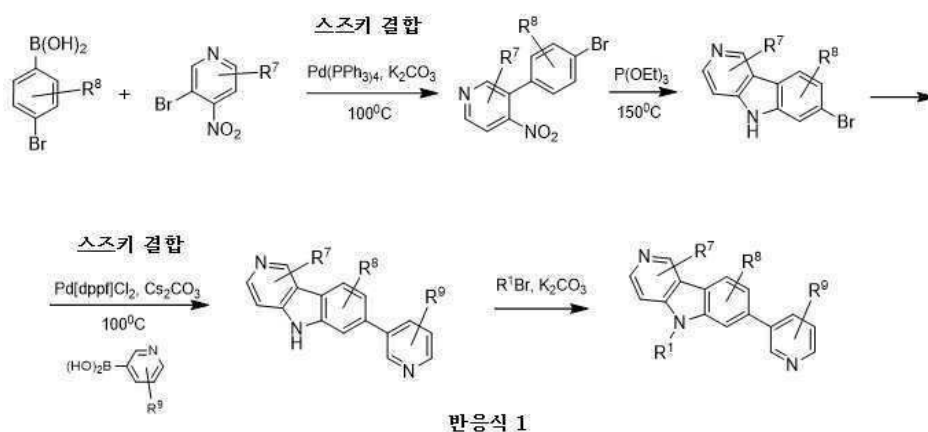
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9.33 (s, 0.5H), 9.20 (s, 0.5H), 8.07(t,  $J$  = 6.4 Hz, 0.5H), 7.83(t,  $J$  = 6.0 Hz, 0.5H), 6.99(dd,  $J$  = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.89-6.90(m, 1H), 6.76-6.78 (m, 1H), 6.02(s, 0.5H), 5.99(s, 0.5H), 5.80-5.83(m, 0.5H), 4.35(q,  $J$  = 6.4 Hz, 1.5), 4.16-4.25(m, 2H), 3.72-3.76(m, 0.5H), 3.61(d,  $J$  = 9.2 Hz, 1.0H), 3.51-3.55(m, 1.5H), 2.30-2.46(m, 2.5H), 2.26(s, 1.5H), 2.24(s, 1.5H), 1.95-2.05(m, 1H), 1.01(d,  $J$  = 6.8 Hz, 1.5H), 0.82-0.87(m, 4.5H); LC-MS 436.1  $[\text{M}+1]^+$ ;  $R_t$  =3.57 분.

[0923]

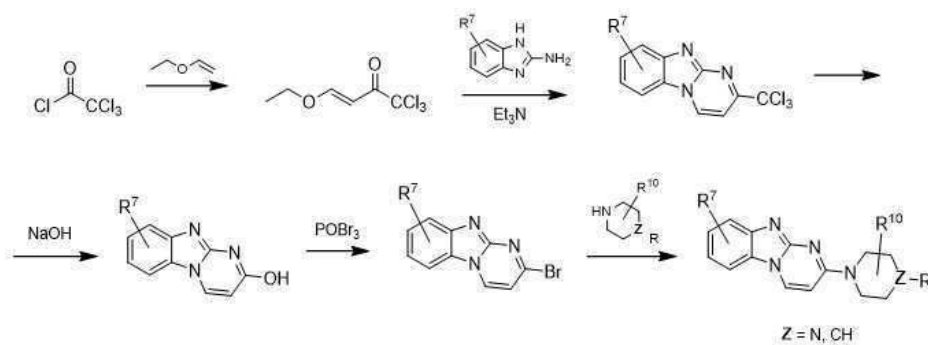
**PTM 합성:**

[0924]

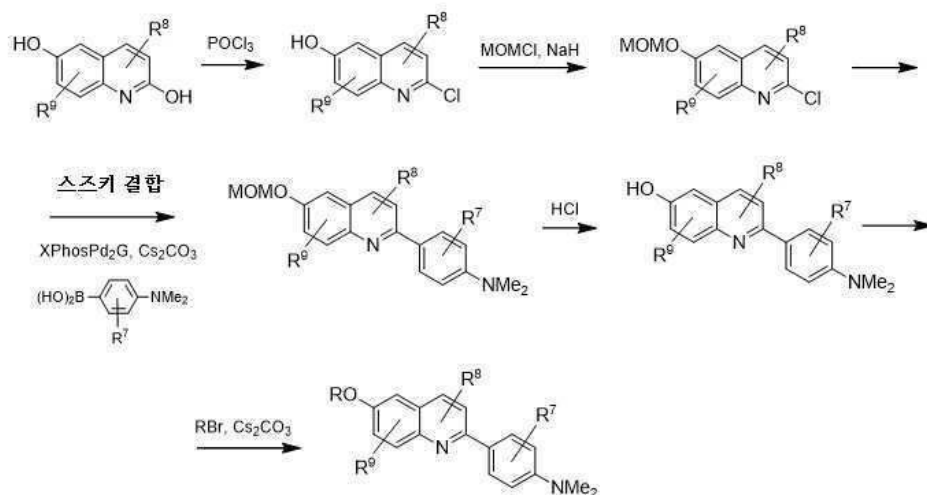
본 개시의 바람직한 PTM 구현에는 하기 반응식 1 내지 3의 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 이러한 경로는 당업자에게 공지된 일반적인 방법을 사용하여 특정 PTM 구현예의 합성에 대해 변형되고 적응될 수 있다.



[0925]



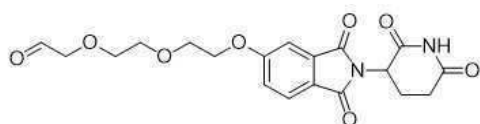
반응식 2



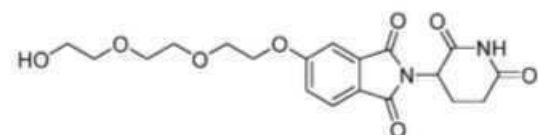
반응식 3

예시적인 PROTAC 합성:

중간 생성물 1:



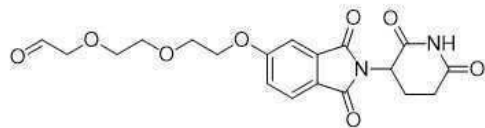
1 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



DMF(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 1.82 mmol) 용액에  $K_2CO_3$ (756 mg, 5.47 mmol) 및 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸-벤젠설포네이트(832 mg, 2.73 mmol) 을 25°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을  $H_2O$ (10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(95 mg, 수율 13%).

2 단계: 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트알데히

트



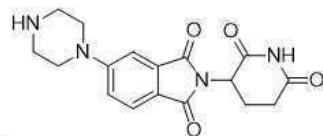
[0934]

[0935]

CH<sub>3</sub>CN(5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(95 mg, 0.23 mmol) 용액에 IBX(130 mg, 0.46 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 조 중간 생성물 1, 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트알데히드를 수득하였고(90 mg), 이는 추가적인 정제없이 사용되었다.

[0936]

**중간 생성물 2:**



[0937]

[0938]

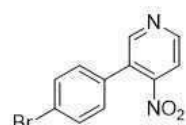
NMP(70 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(10 g, 36.2 mmol) 용액에 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(13.47 g, 72.5 mmol) 및 DIPEA(18.6 g, 14.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(100 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 ErOAc(300 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EA = 100 내지 2/1)로 정제하여 연황색 고체로서 목적하는 생성물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(14 g, 31.67 mmol, 수율 87.5%).

[0939]

**예시적인 화합물 51용 합성 방식**

[0940]

1 단계: 3-(4-브로모페닐)-4-니트로피리딘



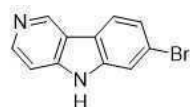
[0941]

[0942]

톨루엔(1000 mL)-물(100 mL) 중 3-브로모-4-니트로피리딘(100 g, 492.6 mmol), (4-브로모페닐)보론산(98.6 g, 492.6 mmol), 및 탄산칼륨(203.9 g, 1.47 mol)의 교반된 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(14.8 g, 12.8 mmol)을 질소 분위기 하 실온에서 첨가하고; 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 여과를 통해 고체를 제거하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 세척하였다. 유기층을 수집하고 수성 층을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(400 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 패드(헥산 중 10 내지 33% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-브로모페닐)-4-니트로피리딘을 수득하였다(89 g, 수율 65%).

[0943]

2 단계: 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌



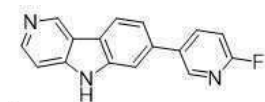
[0944]

[0945]

트리에틸 포스페이트(400 mL) 중 3-(4-브로모페닐)-4-니트로피리딘(20.0 g, 71.7 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 110°C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하고 이를 재결정화(메탄올)로 정제하여 갈색 고체로서 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수

득하였다(11.0g, 수율 62% 수율).

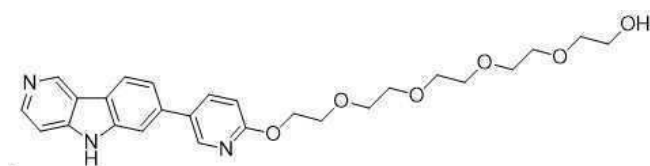
[0946] 3 단계: 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[0947]

[0948] 디옥산/물(20 mL, 20:1) 중 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌(400mg, 1.63 mmol), (6-플루오로피리딘-3-일)보론산(344 mg, 2.44 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)(120 mg, 0.163 mmol), tBu<sub>3</sub>PHBF<sub>4</sub>(95 mg, 0.326 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1 g, 3.26 mmol)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 4 시간 동안 90° C로 가열하였다. 고체를 여과하고 여과물을 증발시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, 200 내지 300 메쉬, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 30:1)로 정제하여 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(250 mg, 수율 59%).

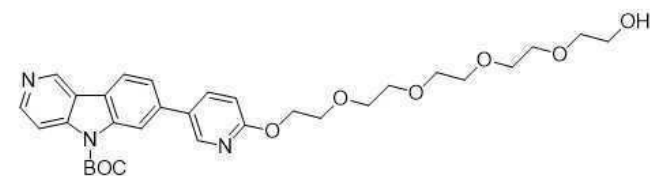
[0949] 4 단계: 14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올



[0950]

[0951] THF(10 mL) 중 3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1,14-디올(270mg, 1.13 mmol) 용액에 NaH(45 mg, 60%, 1.13 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 20°C에서 1 시간 동안 교반한 후, DMF(2.0 mL) 중 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(150 mg, 0.57 mmol) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 4/1)로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(200 mg, 수율 72.89%).

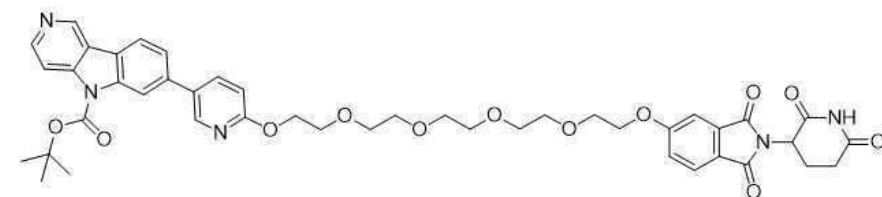
[0952] 5 단계: 3차-부틸 7-(6-((14-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트



[0953]

[0954] DCM(10 mL) 중 14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(150 mg, 0.31 mmol) 용액에 NEt<sub>3</sub>(94.5 mg, 0.93 mmol) 및 Boc<sub>2</sub>O(102.0mg, 0.47 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 상태에서 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(120 mg, 수율 66%), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[0955] 6 단계: 3차-부틸 7-(6-((14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트



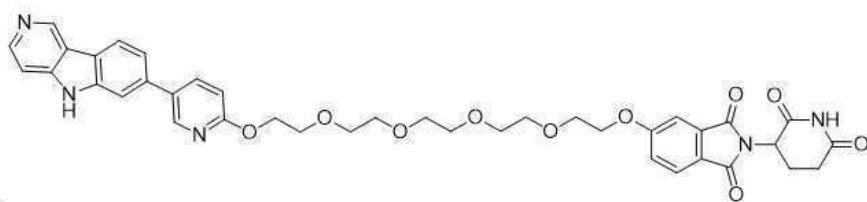
[0956]

[0957] DCM(10 mL) 중 3차-부틸 7-(6-((14-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3-일)-5H-피리도

[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(120 mg, 0.31 mmol) 및  $\text{NEt}_3$ (93.9 mg, 0.93 mmol) 용액에  $\text{MsCl}$ (38.9 mg, 0.34 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 30°C에서 1 시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기상을 농축시켜 중간 생성물 메실레이트를 수득하였다.

[0958] 건조 DMF(10 mL) 중 메실레이트(100 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(45.6 mg, 0.17 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (31.4 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 68°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 프랩(pre)-TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 황색 고체로서 목적하는 생성물을 수득하였다(15 mg, 수율 23.6%).

[0959] 7 단계: 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



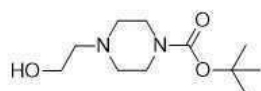
[0960]

[0961] DCM(2 mL) 중 3차-부틸 7-(6-((14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(30 mg, 0.036 mmol) 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 프랩-HPLC로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(10 mg, 수율 38%수율).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.34 - 12.48 (m, 1H), 9.19 - 9.29 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 - 8.42 (m, 1H), 8.02 - 8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (d,  $J$  = 24.1 Hz, 3H), 3.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 3H), 3.69 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 6H), 2.80 (m, 4H), 1.99 - 2.29 (m, 4H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  738.3.

[0962] 화합물 51에 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 화합물 50이 또한 제조되었다.

[0963] 예시적인 화합물 52용 합성 방식

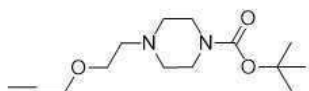
[0964] 1 단계: 3차-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트



[0965]

[0966] 2-(피페라진-1-일)에탄올(5 g, 38.5 mmol) 및 TEA(12 g, 115 mmol) 용액을 DCM 중에서 0°C에서 교반하였고,  $\text{Boc}_2\text{O}$ 를 첨가한 후, 혼합물을 10°C에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 DCM으로 추출하고, 건조시키고 농축시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과하여 8.1 g의 생성물을 수득하였다(수율 92%).

[0967] 2 단계: 3차-부틸 4-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에틸)피페라진-1-카복실레이트

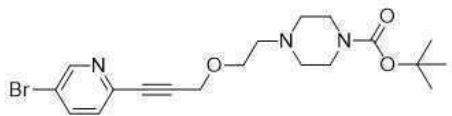


[0968]

[0969] THF 중 3차-부틸 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-카복실레이트(3 g, 13 mmol) 용액을 0°C에서 교반하였다. NaH(624 mg, 15.6 mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 3-브로모프롭-1-인(1.85 g, 15.6 mmol)을 첨가하고, 70°C에서 교반을 밤새 계속하였다. 그 후 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가한 후, 혼합물을 EA로 추출하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 패드(EA)를 통해 여과하여 1.5 g의 생

성물을 수득하였다(수율 43%).

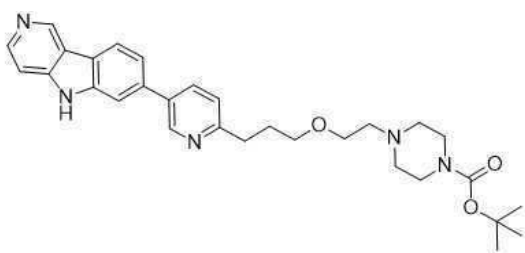
[0970] 3 단계: 3차-부틸 4-(2-((3-(5-브로모피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에틸)피페라진-1-카복실레이트



[0971]

[0972] 3차-부틸 4-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.86 mmol), 2,5-디브로모피리딘(442 mg, 1.86 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10%), CuI(11%), DIPEA 및 CH<sub>3</sub>CN을 5°C에서 밤새 교반하고, EA를 첨가하였다. 혼합물을 물로 세척하고, 농축시켰다. 그 후 실리카 겔(EA)을 통해 여과하여 450 mg의 생성물을 수득하였다(수율 57%).

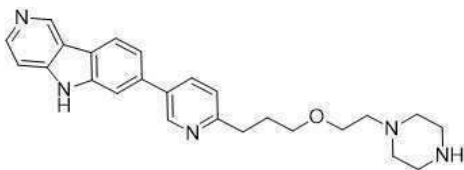
[0973] 4 단계: 3차-부틸 4-(2-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-카복실레이트



[0974]

[0975] 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트[예시적인 화합물 63의 1 단계와 유사한 절차를 사용하여 제조됨](300 mg, 0.76 mmol), Pd(aMphose)Cl<sub>2</sub>(50 mg, 10%), 및 CsF(450 mg, 2.96 mmol)을 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(10:1) 중에서 마이크로웨이브 내 120°C에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EA를 첨가하였다. 유기층을 물로 세척한 후 실리카 겔 패드(DCM:MeOH = 20:1)를 통해 여과하여 100 mg의 3차-부틸 4-(2-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프롭-2-일옥시)에틸)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다. 조 생성물을 MeOH 중에 용해시키고, Pd/C를 첨가하고, 혼합물을 2 Mpa의 H<sub>2</sub> 하 30°C에서 2 시간 동안 교반한 후, 여과하고 농축시켜 100 mg의 생성물을 수득하였다(수율 26%).

[0976] 5 단계: 7-(6-(3-(2-(피페라진-1-일)에톡시)프로필)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌

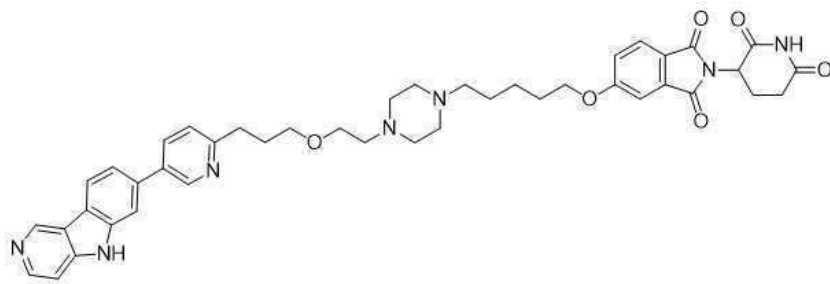


[0977]

[0978] HCl/디옥산 용액(2 mL) 중 3차-부틸 4-(2-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 0.2 mmol)을 5°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이를 농축시켜 100 mg의 조 생성물을 수득하였다.

[0979] 6 단계: 5-((5-(4-(2-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온





[0980]

[0981]

5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)펜타날(86 mg, 0.24 mmol),  $\text{NaBH}_4\text{CN}$ (55 mg, 0.48 mmol) 및  $\text{CH}_3\text{COOH}$ (cat.)를 MeOH 내  $5^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후 DCM을 첨가하였다. 유기층을 물로 세척하고, 농축시키고, 실리카 겔 패드(DCM:MeOH = 8:1)를 통해 여과하여 11 mg의 생성물을 수득하였다.

[0982]

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.28-8.30 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 8.11-8.13 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.77 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.51 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.43-7.45 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 12H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 5H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  758.3.

[0983]

**예시적인 화합물 53용 합성 방식**

[0984]

1 단계: (((1s,3s)-3-(알릴옥시)시클로부톡시)메틸)벤젠



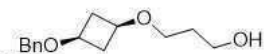
[0985]

[0986]

DMF(10 mL) 중 (1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄올(1.0 g, 5.61 mmol) 용액에 NaH(60%, 0.336 g, 8.4 mmol)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 3-브로모프로판-1-올을 실온에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로 PE/EA = 10 내지 1인 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(1.0 g, 82%).

[0987]

2 단계: 3-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로판-1-올



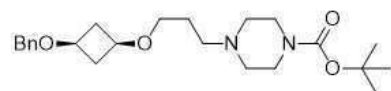
[0988]

[0989]

THF(20 mL) 중 (((1s,3s)-3-(알릴옥시)시클로부톡시)메틸)벤젠(1.0 g, 4.58 mmol) 용액에 THF(1.0 M, 9.0 mL) 중 디시클로헥실보란을  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, NaOH(37%, 3.0 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}_2$ (30%, 3.0 mL)을  $0^\circ\text{C}$ 에서 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물은  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL)로 급냉되었다. 혼합물을 DCM에서 흡수하였다. 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 PE/EA = 2:1인 실리카 겔 칼럼 상에서 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(1.0 g, 100%).

[0990]

3 단계: 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[0991]

[0992]

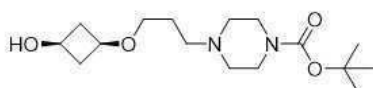
DCM(10 mL) 중 3-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로판-1-올(1.0 g, 4.58 mmol) 및 TEA(2.0 g, 19.8



mmol) 용액에  $\text{MsCl}$  (0.97 g, 9.2 mmol)을  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 중탄산나트륨의 포화 용액(20 mL)으로 급냉시키고, 혼합물을  $\text{DCM}$  (20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(1.1 g, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[0993] DMF(10 mL) 중의 위의 중간 생성물(1.1 g, 조 생성물) 용액에 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.60 g, 9.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을  $90^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을  $\text{EtOAc}$  (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서  $\text{PE/EA} = 2:1$ 인 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(980 mg, 58%).

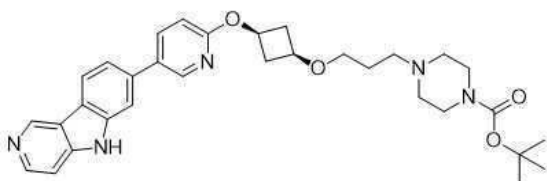
[0994] 4 단계: 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[0995]

[0996]  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 mL) 중 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(980 mg, 2.42 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (300 mg, 20%)의 혼합물을 1 atm  $\text{H}_2$  하 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(700 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

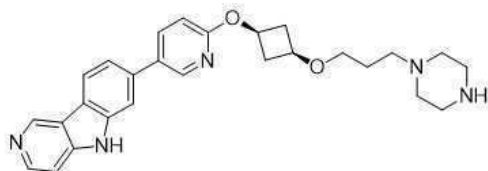
[0997] 5 단계: 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[0998]

[0999] NMP(10 mL) 중 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(180 mg, 0.57 mmol) 및 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(100 mg, 0.379 mmol) 용액에  $\text{NaH}$  (60%, 100 mg, 2.5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을  $90^{\circ}\text{C}$ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) 포화 용액으로 급냉시키고, 혼합물을  $\text{EtOAc}$  (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을  $\text{DCM/CH}_3\text{OH}$  (15:1)인 프랩-TLC로 정제하여 갈색 고체로서 목적하는 생성물을 수득하였다(120 mg, 0.21 mmol).

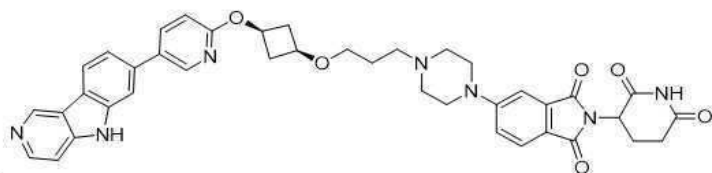
[1000] 6 단계: 7-(6-((1s,3s)-3-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1001]

[1002]  $\text{CH}_3\text{OH}$  (2.0 mL) 중 3차-부틸 4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(120 mg, 0.21 mmol) 및 1,4-디옥산(4.0 mL) 중  $\text{HCl}$ 의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 목적하는 제품을 수득하였고 (100 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[1003] 7 단계: 5-(4-(3-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1004]

[1005]

NMP(2.0 mL) 중 7-(6-((1s,3s)-3-(3-(피페라진-1-일)프로폭시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(80 mg, 조 생성물) 및 DIEA(300 mg, 2.36 mmol)의 혼합물에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 130°C에서 45 분 동안 마이크로웨이브로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc(100 mL)로 흡수하였다. 혼합물을 식염수로 세척하였다(20 mL x 3). 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O(15:1:0.1)인 프랩-TLC로 정제하여 황색 고체로서 표제 생성물을 **수득하였다**(16.0 mg, 13%).

[1006]

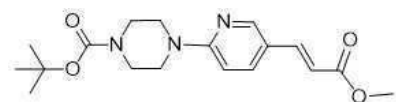
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.34 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87-7.92 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.93-4.94 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 6H), 2.72-2.98 (m, 5H), 2.61 (s, 4H), 2.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 1.81 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). (M+H)<sup>+</sup> 714.3

[1007]

**예시적인 화합물 55용 합성 방식**

[1008]

1 단계: 3차-부틸 1-4-(5-(3-메톡시-3-옥소프로판-1-엔-1-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트



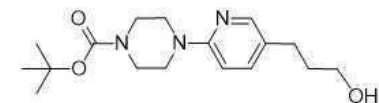
[1009]

[1010]

THF(15 mL) 중 3차-부틸 4-(5-포르밀피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(1.0 g, 3.44 mmol) 및 메틸 2-(디메톡시포스포릴)아세테이트(750 mg, 4.12 mmol) 용액에 DBU(1.57 g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르로 분쇄하여 얻은 백색 고체로서 목적하는 생성물을 **수득하였다**(800 mg, 2.3 mmol, 수율 66.9%).

[1011]

2 단계: 3차-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트



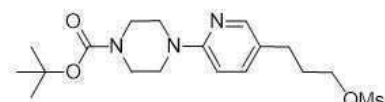
[1012]

[1013]

CH<sub>3</sub>OH(8 mL) 및 THF(35 mL) 중 3차-부틸 1-4-(5-(3-메톡시-3-옥소프로판-1-엔-1-일)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(800 mg, 2.3 mmol) 용액에 NaBH<sub>4</sub>(874 mg, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 2N NH<sub>4</sub>Cl로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(80 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(EA: PE = 1:1)로 정제하여 황색 오일로서 목적하는 화합물을 **수득하였다**(420 mg, 1.31 mmol, 수율 57.0%).

[1014]

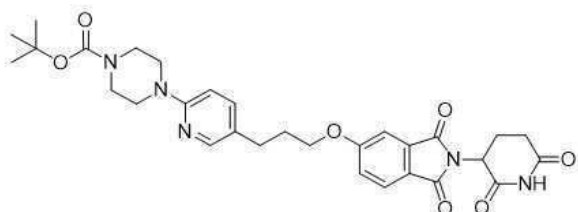
3단계: 3차-부틸 4-(5-(3-((메틸sulfonyl)옥시)프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트



[1015]

[1016] DCM(2 mL) 중 3차-부틸 4-(5-(3-히드록시프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(50 mg, 0.16 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N(48 mg, 0.48 mmol) 용액에 MsCl(27 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 물 H<sub>2</sub>O(30 mL)로 세척한 후, 혼합물을 DCM(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켜, 황색 오일로서 목적하는 조 생성물을 수득하였고(64 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

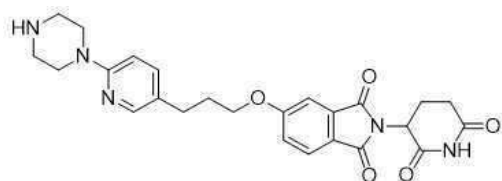
[1017] 4 단계: 3차-부틸 4-(5-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트



[1018]

[1019] DMF(5 mL) 중 3차-부틸 4-(5-(3-((메틸술포닐)옥시)프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(64 mg, 0.16 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(66 mg, 0.24 mmol) 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(55 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(5 mL)을 급냉시키고, 혼합물을 디클로로메탄(30 mL)으로 추출하였다. 유기상을 물 및 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼(MeOH:DCM = 1:100 내지 1:20)으로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(30 mg, 0.052 mmol, 수율 32%).

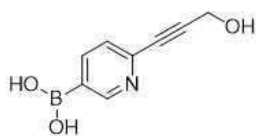
[1020] 5 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[1021]

[1022] 디옥산(10 mL) 중 3차-부틸 4-(5-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.39 mmol) 용액에 디옥산(2 mL, 12.0 mmol) 중 6N HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 황색 고체로서 표제 조 생성물을 수득하였다(200mg).

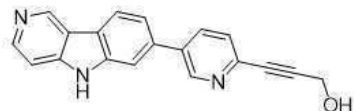
[1023] 6 단계: (6-(3-히드록시프로판-1-인-1-일)피리딘-3-일)보론산



[1024]

[1025] THF(30 mL) 중 (6-브로모피리딘-3-일)보론산(1.0 g, 4.95 mmol) 및 프로판-2-인-1-올(830 mg, 14.8 mmol) 용액에 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(350 mg, 0.50 mmol), <sup>i</sup>Pr(Pr)<sub>2</sub>NH(2 g, 19.8 mmol) 및 CuI(95mg, 0.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이드를 통해 여과하고, 여과물에 1N NaOH(10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 2N HCl로 pH를 약 6으로 조정하였다. 수성 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 EtOAc 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 건조시켜 얻은 백색의 목적하는 화합물을 수득하였다(500 mg, 2.82 mmol, 수율 57%).

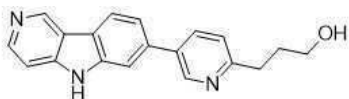
[1026] 7 단계: 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-올



[1027]

[1028] 디옥산(10 mL) 및 물(1.0 mL) 중 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌(50 mg, 0.20 mmol) 및 (6-히드록시프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)보론산(53 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (29 mg, 0.04 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (130 mg, 0.40 mmol) 및  $t\text{-Bu}_3\text{PHBF}_4$ (23 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을  $\text{N}_2$  분위기 하  $100^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(3 mL)로 급냉시키고, 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼( $\text{MeOH}:\text{DCM} = 1:20$  내지  $1:10$ )상에서 정제하여 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였다(30 mg, 0.10 mmol, 수율 50%).

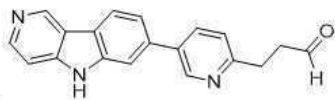
[1029] 8 단계: 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판-1-올



[1030]

[1031]  $\text{MeOH}$ (2 mL) 중 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-올(30 mg, 0.10 mmol) 용액에  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%, 10 mg) 및 cat. 농축  $\text{HCl}$ (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응물을  $\text{H}_2$  분위기 하 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 황색 오일로서 목적하는 조 화합물을 수득하였다(30mg).

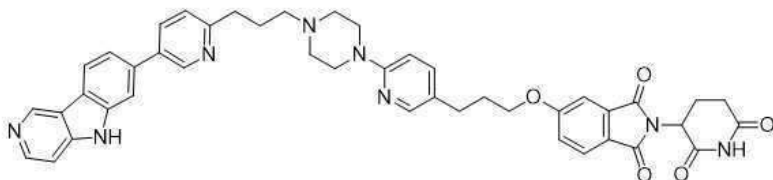
[1032] 9 단계: 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판알



[1033]

[1034]  $\text{DMSO}$ (4 mL) 중 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판-1-올(100 mg, 0.33 mmol) 용액을  $\text{IBX}$ (231 mg, 0.82 mmol)와 혼합하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot \text{O}_3$ (2 mL) 및 포화  $\text{NaHCO}_3$ (2 mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 디클로로메탄(30 mL)으로 추출하였다. 유기상을 물과 식염수로 세척하였다. 이를  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 황색 오일로서 표제 조 생성물을 수득하였다(60 mg).

[1035] 10 단계: 5-(3-(6-(4-(3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



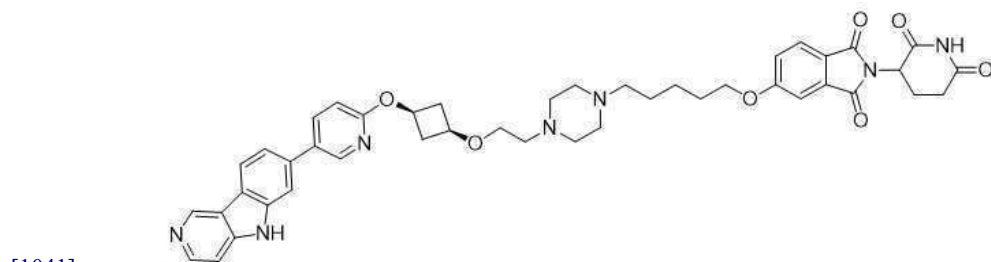
[1036]

[1037]  $\text{MeOH}$ (10 mL) 중 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판알(100 mg, 조 생성물) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 0.21 mmol) 및  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (41 mg, 0.66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(6 mL)로 희석하고  $\text{DCM}$ (20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 식염수로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-HPLC로 정제하여 백색 고체로서 목적하는 생성물을 수득하였다(15 mg, 0.02 mmol).

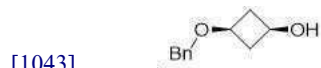
[1038]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  9.62 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87-7.99 (m, 2H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.68-7.72 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.17 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.81-3.92 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 5H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 3H). (M+H) $^+$  763.3

[1039] 예시적인 화합물 56용 합성 방식

[1040] 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-일)펜틸)옥시-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌란-1,3-디온

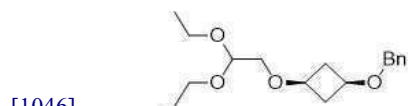


[1042] 1 단계: (1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄-1-올



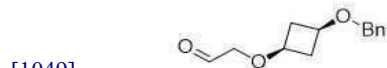
[1044] EtOH(100 mL) 중 3-(벤질옥시)시클로부탄(10.0 g, 56.75 mmol) 용액에  $\text{NaBH}_4$ (4.3 g, 68.1 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 10%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 로 급냉시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(150 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였고(9.5g), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1045] 2 단계: (((1s,3s)-3-(2,2-디에톡시에톡시)시클로부탄-1-일)메틸)벤젠



[1047] THF(10 mL) 중 (1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄-1-올(300 mg, 1.69 mmol) 용액에 NaH(168 mg, 4.22 mmol, 60%)를 첨가하였다. 5°C에서 0.5 시간 동안 교반한 후, 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(333 mg, 3.38 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, PE:EA(50:1, v:v))로 정제하여 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였다(220mg).

[1048] 3 단계: 2-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄-1-일)아세트알데히드



[1050]  $\text{CH}_3\text{CN}$ (5 mL) 중 (((1s,3s)-3-(2,2-디에톡시에톡시)시클로부탄-1-일)메틸)벤젠(220 mg, 0.74 mmol) 용액에 HCl(2 mL,  $\text{H}_2\text{O}$  중 2.5 mol/L)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA = 3:1,  $R_f$  = 0.5)가 출발 물질이 소모되었다는 것을 나타냈다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EA로 추출하였다. 유기상을  $\text{NaHCO}_3$ , 식염수로 세척하였다. 용액을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고 농축시켜 황색 오일로서 목적하는 화합물을

수득하였고(170 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1051] 4 단계: 3차-부틸 4-(2-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트

[1052]

[1053]

MeOH(10 mL) 중 2-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)아세트알데히드(170 mg, 조 생성물, 0.772 mmol) 용액에 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(215 mg, 1.16 mmol), AcOH(1 방울) 및  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (97 mg, 154 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $10^\circ\text{C}$ 에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, PE:EA(1:1, v:v))로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 화합물을 수득하였다(280mg).

[1054]

3차-부틸 4-(2-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트는, **예시적인 화합물 42** 및 **예시적인 화합물 53**에 대해 전술한 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 표제 화합물, 5-((5-(4-(2-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에틸)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

[1055]

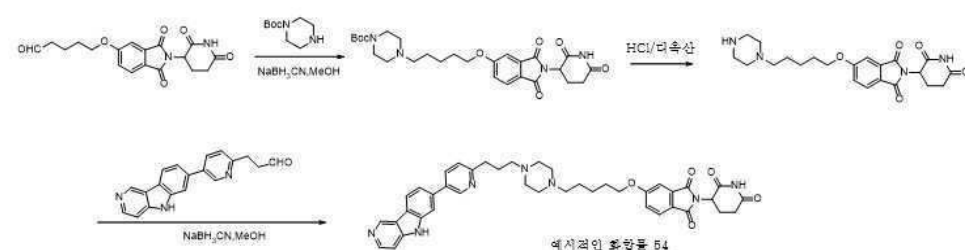
[1056]

**예시적인 화합물 56**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.33 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.00 - 4.87 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.04 - 2.49 (m, 10H), 2.20 (m, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.75 - 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 2H).

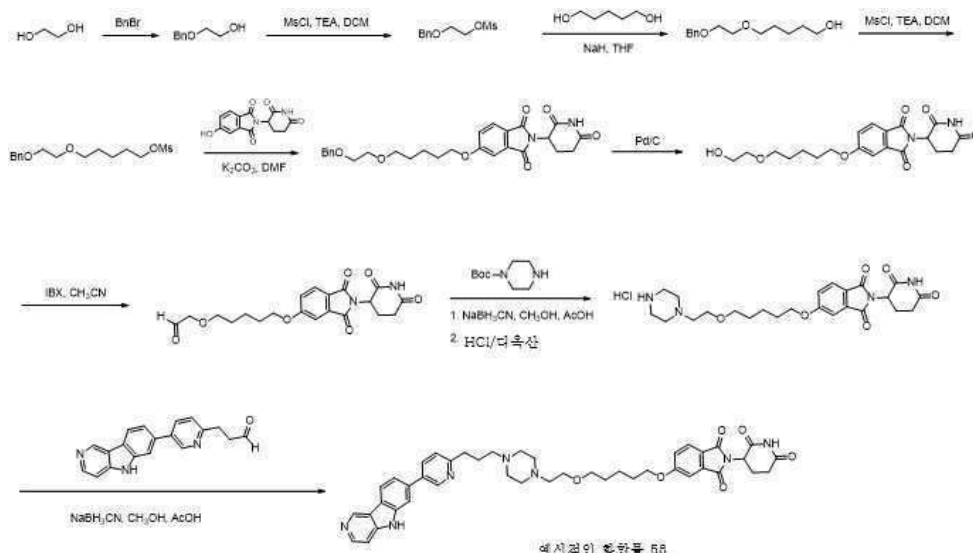
[1057]

**예시적인 화합물 54** 및 **예시적인 화합물 58**은 전술한 바와 유사한 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[1058]







[1059]

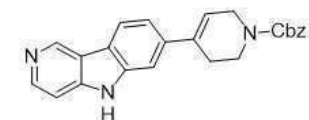
[1060]

### 예시적인 화합물 57용 합성 방식

[1061]

1 단계: 벤질 4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

[1062]



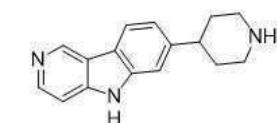
[1063]

디옥산/H<sub>2</sub>O(20 mL/2 mL) 중 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌(492 mg, 2 mmol), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(755 mg, 2.2 mmol), Pd(amphose)Cl<sub>2</sub>(146 mg, 0.2 mmol) 및 CsF(1.2 g, 8 mmol)의 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(30 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올로 용리하는 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 260 mg의 목적하는 생성물을 수득하였다(0.68 mmol, 34%).

[1064]

2 단계: 7-(피페리딘-4-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌

[1065]



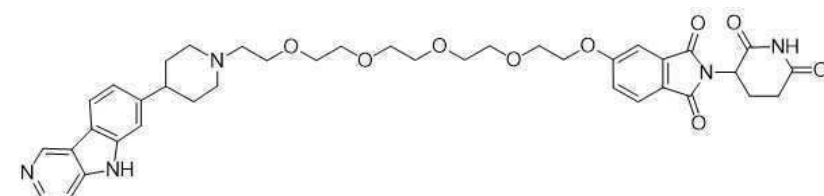
[1066]

CH<sub>3</sub>OH(10 mL) 중 벤질 4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(130 mg, 0.34 mmol) 및 1 방울의 농축 HCl 용액에 Pd/C(13 mg, 10%)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 1 atm H<sub>2</sub> 하 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 고체를 여과하고 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였고(80 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[1067]

3 단계: 5-((14-(4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1068]

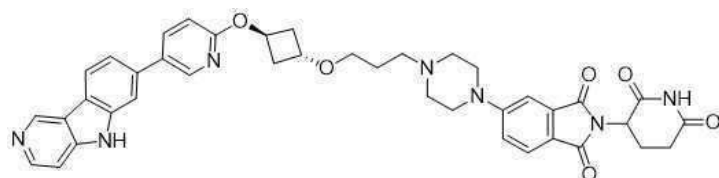




[1069]  $\text{CH}_3\text{OH}$ (10 mL) 중 7-(피페리딘-4-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(80 mg, 0.32 mmol) 및 14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데카날(175 mg, 0.36 mmol) [중간 생성물 101에서 기술된 바와 같이 제조됨] 용액에  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (40 mg, 0.64 mmol) 및 1 방울의  $\text{CH}_3\text{COOH}$ 를 실온에서 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 DCM(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1)인 프랩-TLC로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(18 mg, 0.025 mmol, 8%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.30 (s, 1H), 8.42-8.60 (m, 2H), 8.19 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.12 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 3.66-3.86 (m, 18H), 3.37 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 5H). (M+H)<sup>+</sup> 728.3.

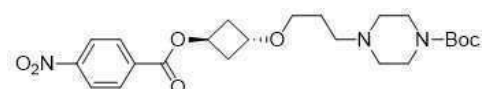
[1070] 예시적인 화합물 60용 합성 방식

[1071] 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1072]

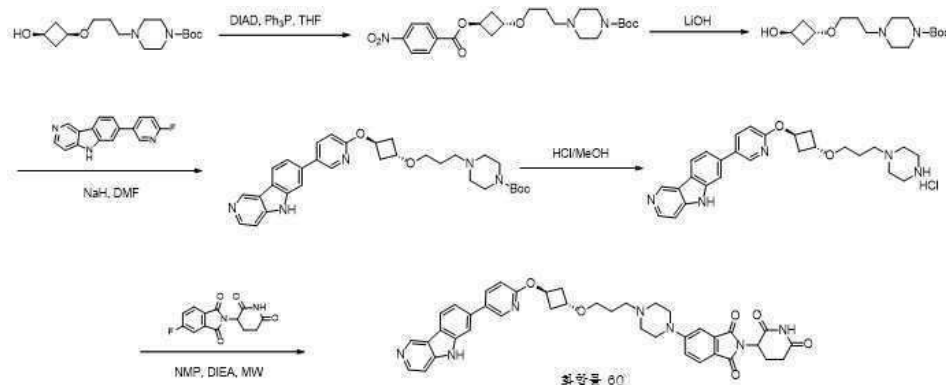
[1073] 1 단계: 3차-부틸 4-(3-((1r,3r)-3-((4-니트로벤조일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[1074]

[1075] THF(10 mL) 중 3차-부틸-4-(3-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트(530 mg, 1.68 mmol), 트리페닐포스핀(1.32 g, 5.06 mmol) 및 4-니트로벤조산(310 mg, 1.85 mmol) 용액에 DIAD(1.02 g, 5.06 mmol)를  $\text{N}_2$  분위기 하 실온에서 적가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 후, 물(20 mL)으로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 PE/EA가 2:1 내지 1:1인 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 반 고체로서의 목적하는 생성물을 수득하였다(350 mg, 45%).

[1076] 3차-부틸 4-(3-((1r,3r)-3-((4-니트로벤조일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-카복실레이트는, 예시적인 화합물 53에 대해 전술한 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라, 표제 화합물, 5-(4-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



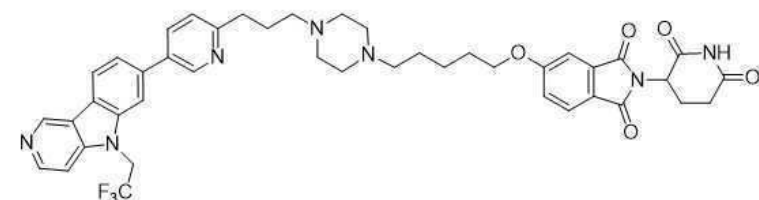
[1077]

[1078] 화합물 60:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.60

(s, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.80-8.02 (m, 2H), 7.77 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.24 (br, 3H), 3.62 (br, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 714.3.

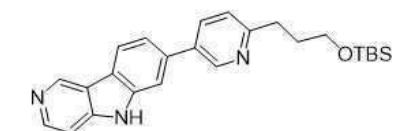
[1079] 예시적인 화합물 61용 합성 방식

[1080] 2-(2,6-디옥스포페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1081]

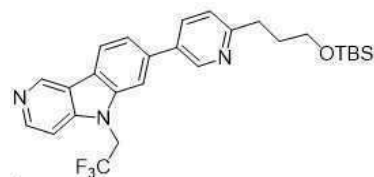
[1082] 1 단계: 7-(6-(3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1083]

[1084] DCM(5 mL) 중 3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판-1-올(화합물 55에 대해 기재된 바와 같이 제조됨; 100 mg, 0.33 mmol) 용액에 이미다졸(44.8 mg, 0.66 mmol) 및 TBSCl(59.6 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1, 0.2% Net<sub>3</sub>)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(100 mg, 수율 73%).

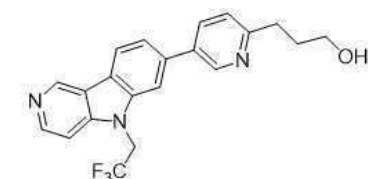
[1085] 2 단계: 7-(6-(3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)피리딘-3-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1086]

[1087] DMF(5 mL) 중 7-(6-(3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)프로필)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(60 mg, 0.14 mmol) 용액에 NaH(8.6 mg, 0.22 mmol)를 5°C에서 첨가하였다. 20 분 동안 교반한 후, DMF(1 mL) 중 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>Otf(66.6 mg, 0.29 mmol) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 더 교반하고, 반응물을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 40:1, 0.2% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)로 정제하여 표제 생성물을 수득하였다(55 mg, 92%).

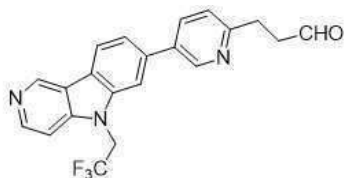
[1088] 3 단계: 3-(5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판-1-올



[1089]

[1090] CH<sub>3</sub>OH(2 mL) 중 7-(6-(3-((3차-부틸메틸실릴)옥시)프로필)피리딘-3-일)-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌(110 mg, 0.22 mmol) 용액에 HCl/디옥산(6 N, 3 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 5°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 이를 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(수용액) 및 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 감압 하에 증발시켜 표제 조 생성물을 수득하였고(84.9 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

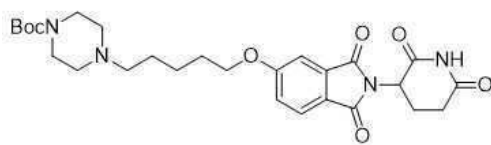
[1091] 4 단계: 3-(5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판알



[1092]

[1093] DMSO(2 mL) 중 3-(5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로판-1-올(90 mg, 0.23 mmol) 용액에 IBX(130.9 mg, 0.47 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 수용액(5 mL) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(5 mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 5)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(89.5 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[1094] 5 단계: 3차-부틸 4-(5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-카복실레이트



[1095]

[1096] MeOH(5 mL) 중 5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)페타날(150 mg, 0.42 mmol) [전술한 절차에 따라 제조됨] 용액에 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(77.9 mg, 0.42 mmol) 및 NaBH<sub>3</sub>CN(52.6 mg, 0.84 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 40°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 60/1)로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(200 mg, 수율 90%).

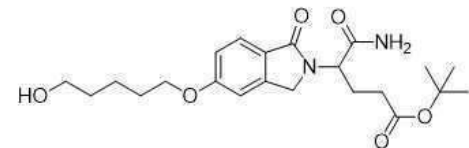
[1097] 전술한 것과 유사한 BOC-탈보호 및 환원성 아미노화 절차를 사용하여, 4 단계 및 5 단계의 화합물은 표제 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

[1098] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.08 - 5.16 (m, 1H), 4.95 (s, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.91 - 3.00 (m, 2H), 2.58 - 2.91 (m, 9H), 2.12 - 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.57 (s, 2H). (M+H)<sup>+</sup> 796.3.

[1099] 예시적인 화합물 62용 합성 방식

[1100] 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

[1102] 1 단계: 3차-부틸 5-아미노-4-(5-((5-히드록시페닐)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[1104] 무수 테트라히드로푸란(50 mL) 중 3차-부틸 5-아미노-4-(5-히드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(500.0 mg, 1.0 당량), 펜탄-1,5-디올(187 mg, 1.2 당량), 및 PPh<sub>3</sub>(590.0 mg, 1.5 당량) 용액에 DIAD(455 mg, 2.25 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 물(100 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물을 수득하였다(560 mg, 1.33 mmol, 89%).

OCCCCCOc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)C3CC(=O)NC(=O)C3

[1107] MecN(20 mL) 중 3차-부틸 5-아미노-4-(5-((5-히드록시페닐)옥시))-1-옥소이소인돌린-2-일]-5-옥소펜타노에이트 (560 mg, 1.0 당량) 용액에 p-TsA(253 mg, 3.0 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 6 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응물을 실온으로 냉각시키고 물(10 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물을 수득하였다(190 mg, 0.55 mmol, 46%).

O=C1CCCC(=O)N1C2C(=O)c3cc(OCCCCC=O)ccc3C2

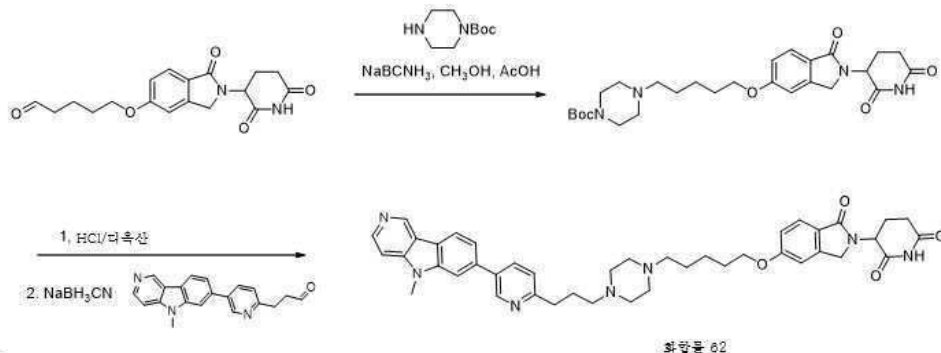
[1110] DCM(20 mL) 중 3-(5-((5-히드록시페닐)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(190 mg, 1.0 당량) 용액에 IBX(100 mg, 2 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 그 후 고체를 여과하고 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였고(190 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

CN1c2cc3ccccc3nc2c3ccccc3Br

- 198 -

었다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 0°C로 급냉시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(80 mL)으로 세척한 후 식염수(90 mL)로 세척하고, 무수 황산나 트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥 산 중 20 내지 40% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 갈색 고체로서 7-브로모-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인 돌을 수득하였다(6.0 g, 수율 71%).

- [1114] 예시적인 화합물 61에 대해 전술한 절차를 사용하여, 5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜타날은 아래의 방식에 따라 표제 화합물, 3-(5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온으로 전환되었다.

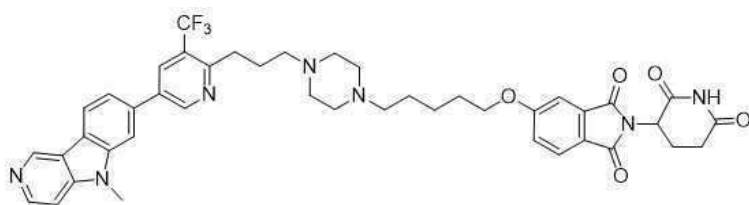


- [1115] 화합물 62

- [1116] 예시적인 화합물 62: <sup>1</sup>HNMR(400 MHz, MeOD): δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.47 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.42 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 3H), 2.51-2.75 (m, 13H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.01-2.03 (m, 3H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 6H). (M+H)<sup>+</sup> 714.3.

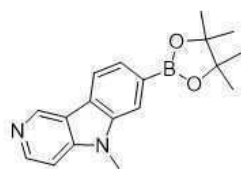
- [1117] 예시적인 화합물 63

- [1118] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



- [1119]

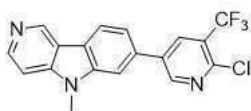
- [1120] 1 단계: 5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



- [1121]

- [1122] 디옥산 중 7-브로모-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(150 mg, 0.577 mmol) 용액에 KOAc(114 mg, 1.15 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(35 mg, 0.05 mmol), 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(294 mg, 1.15 mmol)을 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하에서 100°C로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(180 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

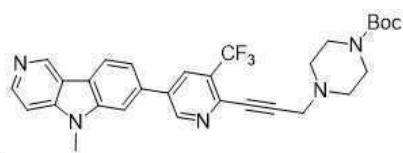
[1123] 2 단계: 7-(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1124]

[1125] 디옥산/H<sub>2</sub>O(v/v = 10/1, 10 mL) 중 5-브로모-2-클로로-3-트리플루오로메틸피리딘(135 mg, 0.7 mmol) 및 5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(180 mg, 0.58 mmol)의 혼합물에 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mg, 10%) 및 CsF(180 mg, 1.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 용액을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(170 mg, 수율 95%).

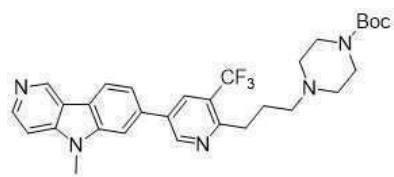
[1126] 3 단계: 3차-부틸 4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[1127]

[1128] DMF(10 mL) 중 7-(6-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(170 mg, 0.58 mmol) 및 3차-부틸 4-(프로필-2-일)피페라진-1-카복실레이트(156 mg, 0.69 mmol)의 혼합물에 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(17 mg, 10%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(378 mg, 1.16 mmol), DBU(30 mg, 0.116 mmol) 및 t-Bu<sub>3</sub>P(25 mg, 0.116 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 150°C에서 45 분 동안 마이크로웨이브로 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(200 mg).

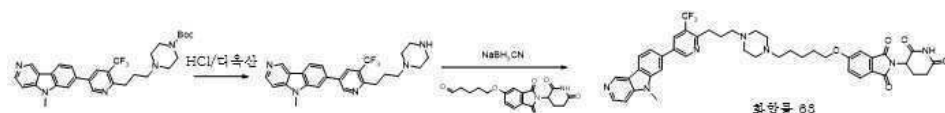
[1129] 4 단계: 3차-부틸 4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-카복실레이트



[1130]

[1131] 에탄올 중 3차-부틸 4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-카복실레이트(200 mg) 용액에 Pd/C(20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기(3Mpa) 하 30°C에서 8 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프램-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(25 mg).

[1132] 전술한 BOC-탈보호 및 환원성 아미노화 절차를 사용하여, 3차-부틸 4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-카복실레이트는, 아래의 방식에 따라, 표제 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)헨틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



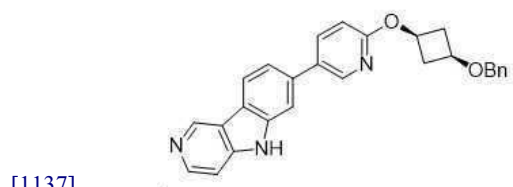
[1133]



[1134] **예시적인 화합물 63:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23(d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.30 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 6H), 2.51-2.55 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.51-1.52 (m, 2H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  796.2.

[1135] **예시적인 화합물 73**

[1136] 1 단계: 7-(6-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



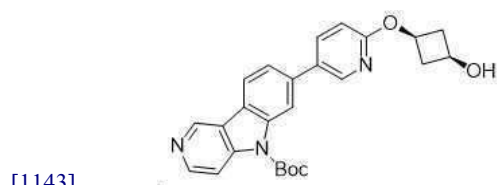
[1138] 1-메틸피롤리딘-2-온(2 mL) 중 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(1.1 g, 4.18 mmol) 및 (1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄올(745 mg, 4.18 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)를 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 백색 고체로서 7-(6-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(1.42 g, 82%).

[1139] 2 단계: (1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-올



[1141] 메탄올(30 mL)-테트라히드로푸란(10 mL) 중 7-(6-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(1.42 g, 3.37 mmol) 및 탄소 상의 팔라듐(10%, 150 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하(수소 풍선)에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 탄소 상의 팔라듐을 여과로 제거하고 메탄올(10 mL x 2)으로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 감압 하에 농축시켜 백색 고체로서 (1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올을 수득하였다(1.57 g, 조 생성물).

[1142] 3 단계: 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트

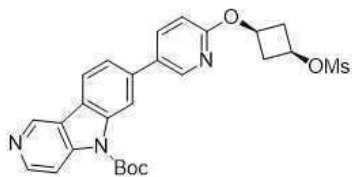


[1144] 테트라히드로푸란(20 mL)-물(5 mL) 중 (1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올(1.57 g, 4.27 mmol) 및 탄산 나트륨(1.1 g, 10.69 mmol)의 현탁액에 디-3차-부틸 카보네이트(1.2 g, 5.55 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 백색 고체로서 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트



를 수득하였다(1.1 g, 2 개의 단계로부터 수율 73%).

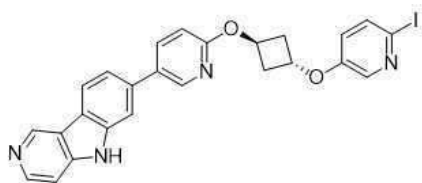
- [1145] 4 단계: 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-((메틸술포닐)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트



[1146]

- [1147] 디클로로메탄(10 mL) 중 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(500 mg, 1.16 mmol) 및 트리에틸아민(352 mg, 3.47 mmol)의 현탁액에 메탄술포닐 클로라이드(550 mg, 4.63 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 디클로로메탄(10 mL)으로 희석하고 물(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트를 수득하였고(700 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

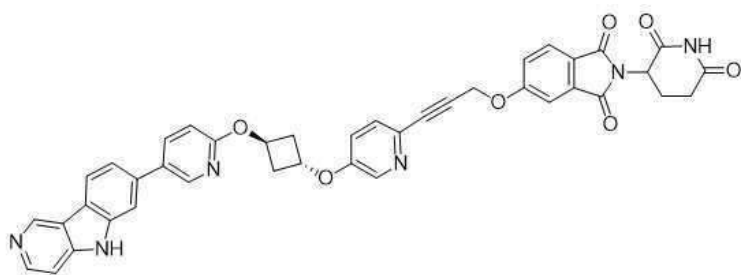
- [1148] 5 단계: 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오드피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1149]

- [1150] 건조 N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중 3차-부틸 7-(6-((1s,3s)-3-히드록시시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(350 mg, 0.69 mmol), 6-요오드피리딘-3-올(155 mg, 0.69 mmol) 및 탄산 세슘(452 mg, 1.39 mmol)의 혼합물을 90° C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(40 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 연황색 고체로서 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오드피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(250 mg, 68%).

- [1151] 6 단계: [5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온]



[1152]

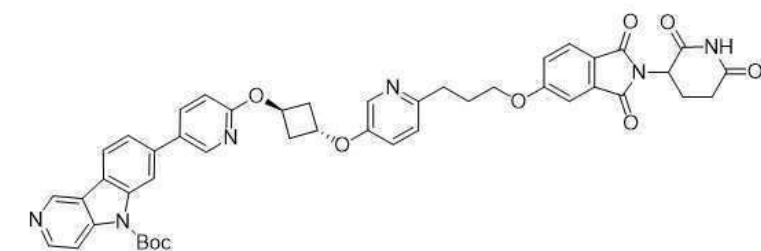
- [1153] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오드피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(150 mg, 0.24 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-1,3-디온(111 mg, 0.35 mmol)[예시적인 화합물 180으로부터의 1 단계의 절차를 사용하여 제조됨] 및 트리에틸아민(121 mg, 1.20 mmol)의 교반된 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(8 mg, 0.01 mmol) 및 요오드화 제1구리(2 mg, 0.01 mmol)를 질소 분위기 하 실온에서 첨가하고; 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 65° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래

피(디클로로메탄 중 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로프-2-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(45 mg, 수율 26%).

[1154]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.04-2.07 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.39-5.48 (m, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 719.4.

[1155] 예시적인 화합물 77용 합성 방식

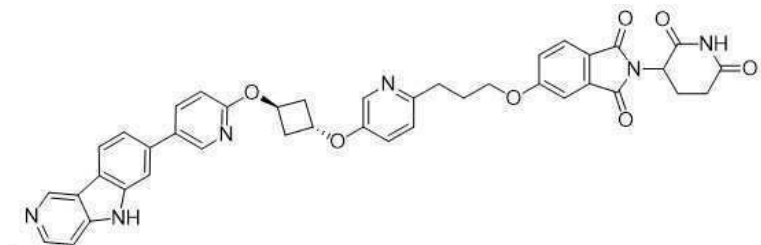
[1156] 1 단계: 3차-부틸 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트



[1157]

[1158] MeOH 중 3차-부틸 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(15 mg) 용액에 Pd/C를 첨가하였다. 용액을 H<sub>2</sub>(2 Mpa) 분위기 하 30°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다(6 mg).

[1159] 2 단계: 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로프-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1160]

[1161] DCM/TFA(2 mL/1 mL) 중 3차-부틸 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트(6 mg) 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 5-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로프-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(5.5 mg).

[1162]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  9.56 (s, 1H), 8.54-8.56 (m, 2H), 8.45 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76-7.78 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 3H), 2.78-2.81 (m, 5H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 3H). (M+H)<sup>+</sup> 723.5.

[1163] 예시적인 화합물 94용 합성 방식

[1164] 1 단계: (1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올

[1165]

[1166] 건조 THF(10 mL) 중 (1r,3r)-3-((6-브로모피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올(530 mg, 2.17 mmol) 용액에 트리이소프로필(펜트-4-인-1-일옥시)실란(626 mg, 2.61 mmol), TEA(1.1 g, 10.86 mmol), CuI(45 mg, 0.24 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(110 mg, 4.34 mmol)을 N<sub>2</sub> 분위기 하 25°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 45°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물 (1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올을 수득하였다(600 mg, 수율 68%).

[1167] 2 단계: 5-브로모-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘

[1168]

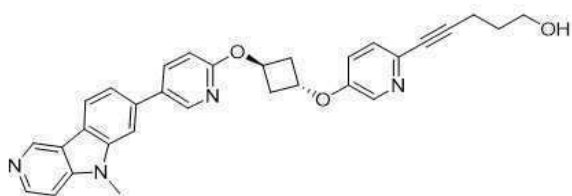
[1169] DMF(5 mL) 중 (1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올(300 mg, 0.74 mmol) 용액에 NaH(45 mg, 1.11 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 0.5 시간 동안 교반하고, 5-브로모-2-플루오로피리딘(144 mg, 0.82 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 H<sub>2</sub>O(10mL) 용액으로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 백색 고체로서 목적하는 생성물 5-브로모-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘을 수득하였다(240 mg, 수율 58%).

[1170] 3 단계: 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌

[1171]

[1172] 1,4-디옥산(5 mL) 및 H<sub>2</sub>O(1 mL) 중 5-브로모-2-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘(180 mg, 0.32 mmol) 용액에 5-메틸-7-(6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(119 mg, 0.39 mmol), CsF(147 mg, 0.96 mmol) 및 Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>(34 mg, 0.06 mmol)을 N<sub>2</sub> 분위기 하 15°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(20 mL)로 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 그 후, 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼으로 정제하여 목적하는 생성물 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(80 mg, 수율 38%).

[1173] 4 단계: 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-올)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-올



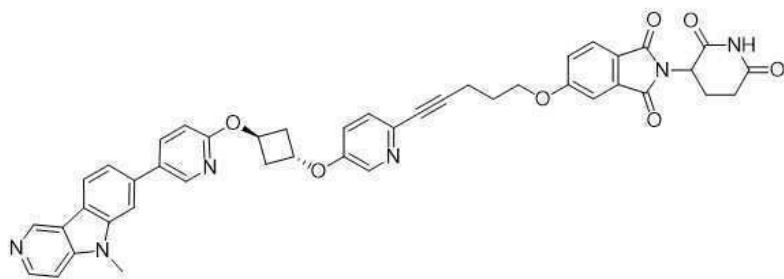
[1174]

[1175]

건조 THF(10 mL) 중 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(5-((트리이소프로필실릴)옥시)펜트-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(90 mg, 0.14 mmol) 용액에 THF 중 1 M TMAF(1 mL, 0.7 mmol)을 N<sub>2</sub> 분위기 하 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 풍선 내 40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 프랩-TLC로 정제하여 백색 고체로서 목적하는 생성물 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-올을 수득하였다(30 mg, 수율 43%).

[1176]

5 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1177]

[1178]

건조 THF(2 mL) 중 5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-올(25 mg, 0.05 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(20 mg, 0.07 mmol), PPh<sub>3</sub>(40 mg, 0.14 mmol)를 N<sub>2</sub> 분위기 하 15°C에서 첨가하였다. 혼합물에 DIAD(32 mg, 0.14 mmol)를 N<sub>2</sub> 분위기 하 40°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(10 mL)로 20°C로 급냉시키고, EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 그 후, 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 5)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 프랩-TLC로 정제하여 백색 고체로서 목적하는 생성물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)펜트-4-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(22 mg, 수율 58%).

[1179]

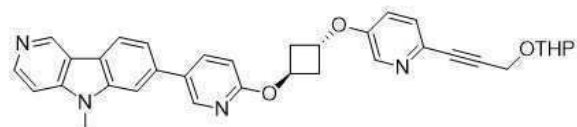
<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ: 11.04(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.58(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.43(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.78(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 6.92(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.01-5.37(m, 2H), 4.25(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.43-2.65(m, 9H), 1.98(t, *J* = 6.4 Hz, 3H). (M+H)<sup>+</sup> 761.5.

[1180]

**예시적인 화합물 117용 합성 방식**

[1181]

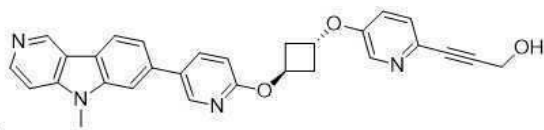
1 단계: 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



[1182]

[1183] N,N-디메틸포름아미드(15 mL) 중 (1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸 메탄술포네이트(480 mg, 1.1mmol)[**예시적인 화합물 73**의 4 단계에서 기술된 절차를 사용하여 제조됨], 6-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-올(256 mg, 1.1 mmol) 및 탄산 세슘(715 mg, 2.2 mmol)을 70° C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(20 mL) 및 에틸 아세테이트(40 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(350 mg, 수율 57%).

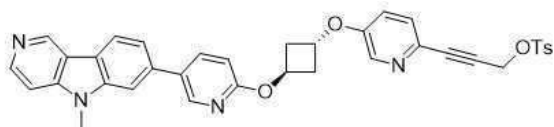
[1184] 2 단계:  
3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-올



[1185]

[1186] 테트라히드로푸란(10 mL) 중 5-메틸-7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(350mg, 0.62mmol) 용액에 수성 염화수소(5 mL, 2 M)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 수성 중탄산 나트륨 용액(20 mL)으로 급냉시키고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 백색 고체로서 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-올을 수득하였고(270 mg, 조 생성물), 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

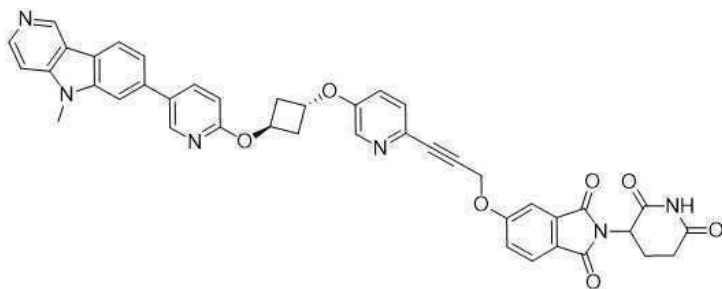
[1187] 3 단계:  
3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일 4-메틸벤젠술포네이트



[1188]

[1189] 디클로로메탄(10 mL) 중 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-올(200 mg, 조 생성물), 트리에틸아민(127 mg, 1.26 mmol) 및 4-메틸-벤젠술포닐 클로라이드(120 mg, 0.63 mmol)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 급냉시키고, 디클로로메탄(30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일 4-메틸벤젠술포네이트를 수득하였다(130 mg, 수율 49%).

[1190] 4 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1191]

[1192]

N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일 4-메틸벤젠설포네이트(130 mg, 0.21 mmol), 탄산 칼륨(85 mg, 0.62 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(57 mg, 0.21 mmol) 용액에 요오드화칼륨(35 mg, 0.21 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 8% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(21.3 mg, 수율 14%).

[1193]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.92-1.94 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.62-2.65 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.97-5.02 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.37 (t,  $J = 6$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.18 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  733.4.

[1194]

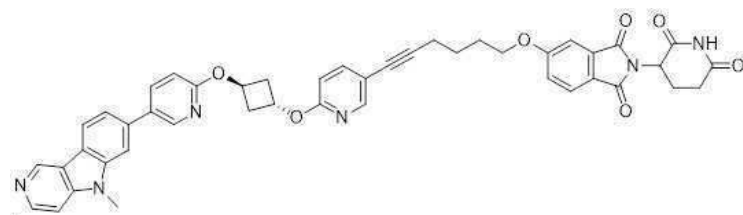
화합물 83(화합물 94의 방법)에 대해 전술한 것과 유사한 절차를 사용하여, 화합물 95, 화합물 97 (화합물 94의 방법), 화합물 98, 화합물 183(화합물 73의 방법), 화합물 204(화합물 73 및 화합물 176의 방법의 조합)이 제조되었다.

[1195]

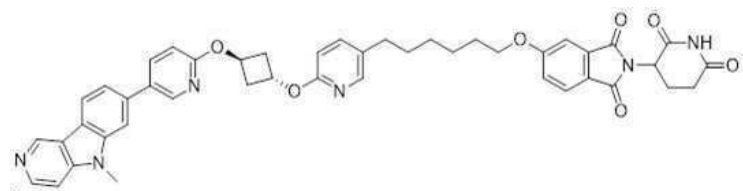
예시적인 화합물 102 및 예시적인 화합물 110용 합성 방식

[1196]

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온(예시적인 화합물 102) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온(예시적인 화합물 110)



[1197]

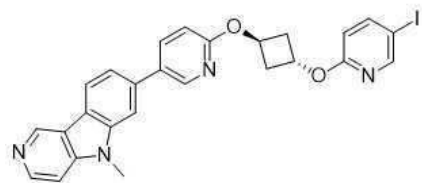


[1198]

[1199]

1 단계: 7-(6-((1r,3r)-3-((5-요오도피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌





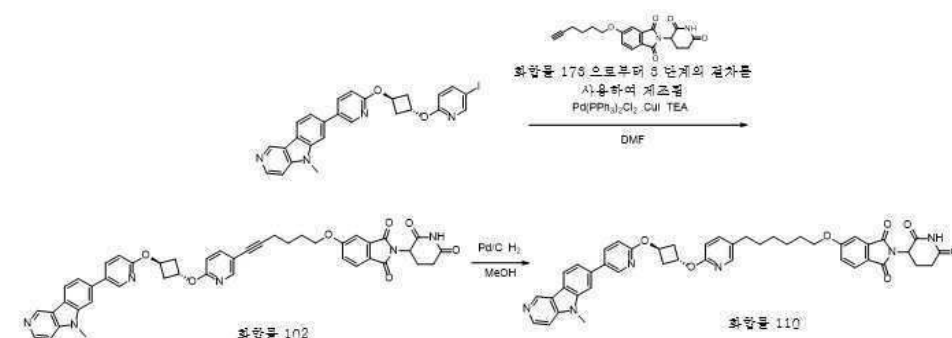
[1200]

[1201]

1-메틸피롤리딘-2-온(5 mL) 중 (1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올(100 mg, 0.29 mmol)[**화합물 73**에 대한 1 단계 및 2 단계에서 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조됨] 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(58 mg, 1.45 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물에 2-플루오로-5-요오도피리딘(65 mg, 0.29 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 물(10mL)로 0°C로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 7-(6-((1r,3r)-3-((5-요오도피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(100 mg, 수율 63%).

[1202]

**화합물 73**에 대해 기술된 절차를 사용하여, 7-(6-((1r,3r)-3-((5-요오도피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌은 아래의 방식에 따라 표제 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온(**화합물 102**) 및 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온(**화합물 110**)로 전환되었다.



[1203]

[1204]

**화합물 102**:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.73 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 8H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.12 (dd,  $J = 12.8, 5.2$  Hz, 1H), 5.31-5.52 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.82 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10-8.28 (m, 2H), 8.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  775.5

[1205]

**화합물 110**:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.45 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.89 (t,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 5.12 (dd,  $J = 12.8, 4.4$  Hz, 1H), 5.36-5.43 (m, 2H), 6.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 14.0, 6.4$  Hz, 2H), 8.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  779.5

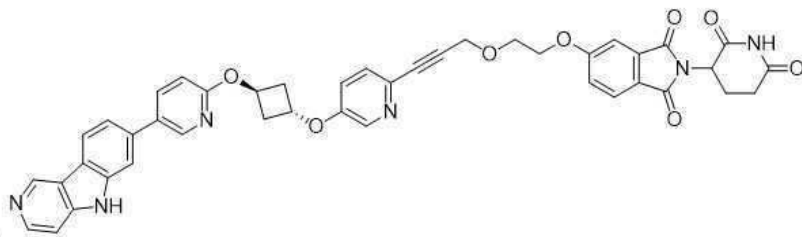
[1206]

**예시적인 화합물 173용 합성 방식**

[1207]

5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



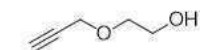


[1208]

[1209]

1 단계: 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에탄-1-올

[1210]



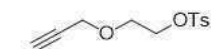
[1211]

0° C의 무수 N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%, 115 mg, 2.8 mmol)의 교반된 혼합물에 에탄-1,2-디올(3.9 g, 63 mmol)을 첨가하고 0° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 3-브로모프롭-1-엔(5.0 g, 42 mmol)을 0° C에서 첨가하고 50° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(80 mL) 및 물(100 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(80 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에탄올을 수득하였다(3.4 g, 수율 80%).

[1212]

2 단계: 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트

[1213]



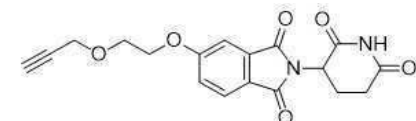
[1214]

디클로로메탄(20 mL) 중 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에탄올(1 g, 10 mmol), tri에틸아민(3 g, 3 mmol) 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민(20 mg, 1 mmol)의 교반된 용액에 p-톨루엔설포나트(2.9 g, 15 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 연황색 오일로서 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트를 수득하였다(700 mg, 수율 40%).

[1215]

3 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

[1216]



[1217]

N,N-디메틸포름아미드(15 mL) 중 2-(프롭-2-인-1-일옥시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(700 mg, 2.8 mmol) 및 탄산칼륨(1.1 g, 8.3 mmol)의 교반된 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(755 mg, 2.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물 용액을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시키고; 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 연황색 고체로서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(290 mg, 수율 30%).

[1218]

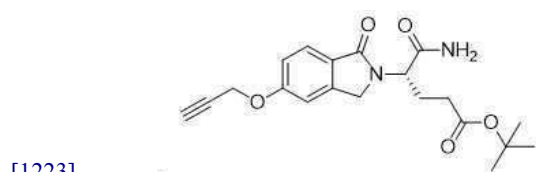
2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온은 **화합물 73**에 대해 기술된 절차를 사용하여, 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오드피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌과 반응하여 표제 화합물, 5-(2-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온을 생성하였다.

[1219]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  2.02-2.08 (m, 1H), 2.52-2.76 (m, 6H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.82-7.84 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.14-12.28 (m, 1H). (M+H) $^+$  763.5.

[1220] **화합물 110**(**화합물 102**의 방법)에 대해 전술한 것과 유사한 절차를 사용하여, **124**, **144**(**화합물 102**의 방법), **145**, **146**, **147** (**화합물 94**의 방법), **172**(**화합물 73**의 방법), **179**(**화합물 173**의 방법), **188**(**화합물 173**의 방법), **189**(**화합물 73**의 방법)이 제조되었다.

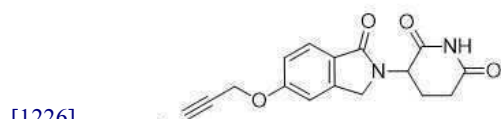
[1221] **예시적인 화합물 180용 합성 방식**

[1222] 1 단계: 3차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)펜타노에이트



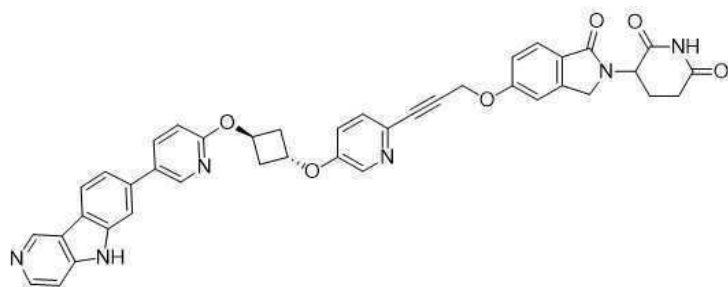
[1224] N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중 (S)-3차-부틸 5-아미노-4-(5-히드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(450 mg, 1.35 mmol), 및 3-브로모프롭-1-엔(192 mg, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 탄산 칼륨(372 mg, 2.69 mmol) 및 요오드화 칼륨(22.4 mg, 0.135 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하 50° C에서 교반하였다. LCMS가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리되고 5% 메탄올이 첨가됨)로 정제하여 무색 오일로서 (S)-3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)펜타노에이트를 수득하였다(489 mg, 수율 97%).

[1225] 2 단계: 3-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1227] 무수 테트라히드로푸란(20 mL) 중 (S)-3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(325 mg, 0.873 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 3차-부톡시드(THF 중 1 N)(107.7 mg, 0.96 mmol)를 질소 분위기 하 0° C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20 분 동안 교반하였다. LCMS가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출하였다. 유기층을 수집하고 물(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리되고 10% 메탄올이 첨가됨)로 정제하여 백색 고체로서 3-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온을 수득하였다(128 mg, 수율 49%).

[1228] 3 단계: 3-(5-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1229]

[1230]

N,N-디메틸포름아미드(1 mL) 중 3-(1-옥소-5-(프롭-2-인-1-일옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(50 mg, 0.168 mmol), 7-(6-((1r,3r)-3-((6-이도피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(74 mg, 0.14 mmol) 및 트리에틸아민(70.7 mg, 0.70 mmol)의 교반된 용액에 트랜스-디클로로비스(트리페닐포스핀) 팔라듐(II)(4.91 mg, 0.007 mmol) 및 요오드화 구리(1.33 mg, 0.007 mmol)을 질소 분위기 하 실온에서 첨가하고; 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 65° C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 3-(5-((3-((1r,3r)-3-((5-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온을 수득하였다(19 mg, 수율 16%).

[1231]

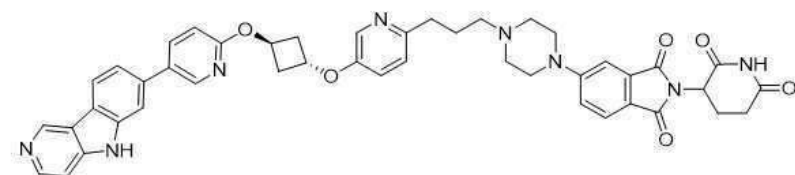
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.42-5.45 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 9.56 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.54 (br, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 705.4.

[1232]

예시적인 화합물 64용 합성 방식

[1233]

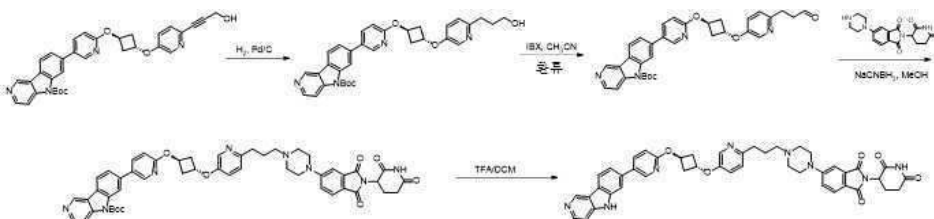
5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1234]

[1235]

표제 화합물은 당업자에게 공지된 다른 목적 및 통상적인 절차에 대해 전술한 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다. 출발 물질인 3차-부틸 7-(6-((1r,3r)-3-((6-(3-히드록시프롭-1-인-1-일)피리딘-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌-5-카복실레이트를 **화합물 117**에 대해 기술된 절차에 따라 제조하였다.



[1236]

[1237]

5-(4-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1238]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.38 (d, J

= 8.1 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.58-3.03 (m, 15H), 2.04 (m, 3H).

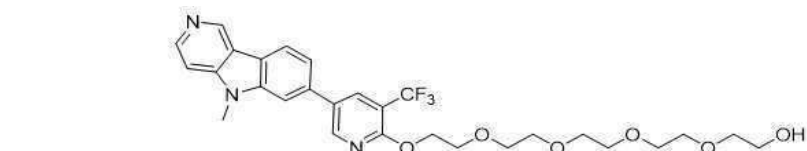
[1239] 예시적인 화합물 67용 합성 방식

[1240] 1 단계: 14-((5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올



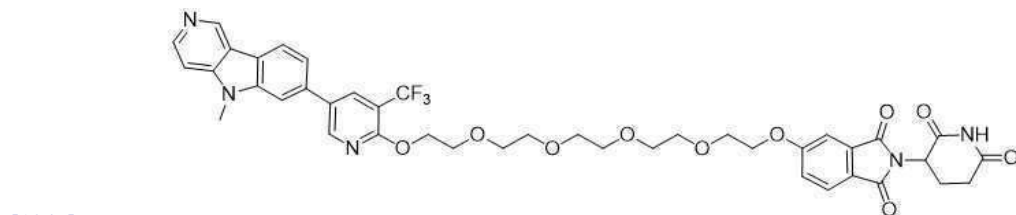
[1242] THF(5 mL) 중 펜타에틸렌 글리콜(330 mg, 1.38 mmol) 용액에 NaH(30 mg, 0.76 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 5-브로모-2-클로로-3-(트리플루오로메틸)피리딘(180 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고(400 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[1243] 2 단계: 14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올



[1245] 디옥산/H<sub>2</sub>O(10/1, 5 mL) 중 14-((5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(180 mg, 0.39 mmol), 5-메틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(120 mg, 0.39 mmol)[**화합물 63**의 1 단계에서 기술된 절차에 따라 제조됨], Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>(20 mg, 10%) 및 CsF(118 mg, 0.78 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다(85 mg, 수율 47%).

[1246] 3 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1248] THF 중 14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(85 mg, 0.15 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(41 mg, 0.15 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(47 mg, 0.18 mmol) 용액에 DIAD(45 mg, 0.22 mmol)를 40°C에서 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(34 mg, 수율 28%).

[1249] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.28-8.30 (d,  $J$

= 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63-7.65 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 13H), 2.55-2.81 (m, 3H), 2.95-2.99 (m, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 820.5.

[1250] **화합물 67**의 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: **화합물 69**, **화합물 113**

[1251] **예시적인 화합물 65용 합성 방식**

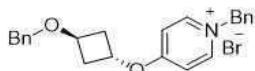
[1252] 1 단계: 4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘



[1253]

[1254] 테트라히드로푸란(200 mL) 중 피리딘-4-올(3.20 g, 33.66 mmol, 1.5 당량) 및 3-벤질옥시시클로부탄올(4 g, 22.44 mmol, 1 당량) 용액에 트리페닐포스핀(7.06 g, 26.93 mmol, 1.2 당량) 및 다이소프로필 아조디카복실레이트(5.45 g, 26.93 mmol, 1.2 당량)를 질소 분위기 하 10° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 50° C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 테트라히드로푸란을 제거하였다. 물(50 mL)을 혼합물에 붓고 1 분 동안 교반하였다. 수성 상을 디클로로메탄(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수로 세척하고(50 mL x 2), 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에테르:테트라히드로푸란 20:1 내지 5:1)로 정제하였다. HPLC는 254 mm에서 생성물의 41%를 나타냈다. 잔류물을 플래시 C18 컬럼 크로마토그래피[아세토니트릴:물(0.5% 수산화 암모늄) = 5% 내지 50%]로 정제하였다. 백색 고체로서 화합물 4-(3-벤질옥시시클로부톡시) 피리딘을 수득하였다(3.2 g, 12.53 mmol, 수율 55%수율).

[1255] 2 단계: 1-벤질-4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-1-늄 브로마이드



[1256]

[1257] 톨루엔(65 mL) 중 4-(3-벤질옥시시클로부톡시)피리딘(4.2 g, 16.45 mmol, 1 당량) 용액에 벤질 브로마이드(2.81 g, 16.45 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 톨루엔을 제거하였다. 조 생성물을 석유 에테르(80 mL)로 분말화하였다. 백색 고체로서 화합물 1-벤질-4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-1-늄 브로마이드를 수득하였다(6.5 g, 15.25 mmol, 수율 92%).

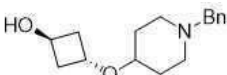
[1258] 3 단계: 1-벤질-4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘



[1259]

[1260] 에탄올(120 mL) 중 1-벤질-4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피리딘-1-늄 브로마이드(6.5 g, 15.25 mmol, 1 당량) 용액에 수소화 붕소나트륨(3.46 g, 91.47 mmol, 6 당량)을 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 15° C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 에탄올을 제거하였다. 잔류물을 물(25 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 식염수(40 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 무색 오일로서 화합물 1-벤질-4-(3-벤질옥시시클로부톡시)-3,6-디히드로-2H-피리딘을 수득하였다(4.5 g, 12.88 mmol, 수율 84%).

[1261] 4 단계: (1r,3r)-3-((1-벤질피페리딘-4-일)옥시)시클로부탄-1-올



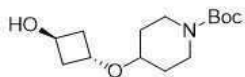
[1262]

[1263] 테트라히드로푸란(95 mL) 및 에탄올(70 mL) 중 1-벤질-4-(3-벤질옥시시클로부톡시)-3,6-디히드로-2H-피리딘(4.5 g, 12.88 mmol, 1 당량)을 활성탄 촉매(0.5 g, 순도 10%) 상의 팔라듐을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 수소로 3 회 탈기하고 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기 하(50 Psi) 25° C에서 24 시간 동안 교반하였다.



LCMS는 반응이 완료되지 않았음을 보여주었다. 혼합물을 35° C에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올:수산화 암모늄 20:1:0 내지 10:1:0.1)로 정제하였다. 무색 오일로서 화합물 3-[(1-벤질-4-피페리딘)옥시]시클로부탄올을 수득하였다(2.8 g, 10.71 mmol, 수율 83%).

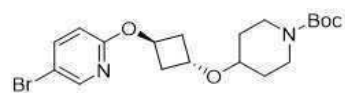
[1264] 5 단계: 3차-부틸 4-((1r,3r)-3-히드록시시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트



[1265]

메탄올 (10 mL) 중 3-[(1-벤질-4-피페리딘)옥시]시클로부탄올(1.1 g, 4.21 mmol, 1 당량) 용액에 팔라듐 히드록사이드(591 mg) 및 디-3차-부틸 카보네이트(1.84 g, 8.42 mmol, 2 당량)를 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 수소로 3 회 탈기하고 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기 하(50 Psi) 25° C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20:1 내지 2:1)로 정제하였다. 무색 오일로서 화합물 3차-부틸 4-(3-히드록시시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(820 mg, 3.02 mmol, 수율 71%).

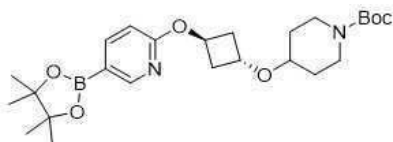
[1267] 6 단계: 3차-부틸 4-((1r,3r)-3-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트



[1268]

디메틸포름아미드(8 mL) 중 3차-부틸 4-(3-히드록시시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트(400 mg, 1.47 mmol, 1 당량) 및 5-브로모-2-플루오로-피리딘(285 mg, 1.62 mmol, 1.1 당량)의 혼합물에 탄산 세슘(960 mg, 2.95 mmol, 2 당량)을 질소 분위기 하 25° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 5 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1000 메쉬 실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트 200:1 내지 20:1)로 정제하였다. 무색 오일로서 생성물, 3차-부틸 4-[3-[(5-브로모-2-피리딘)옥시]시클로부톡시] 피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(560 mg, 1.30 mmol, 수율 88%).

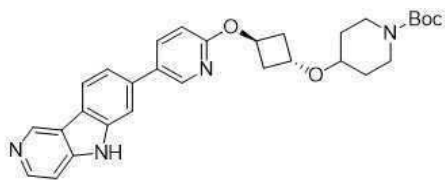
[1270] 7 단계: 3차-부틸 4-((1r,3r)-3-((5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트



[1271]

디옥산 (20 mL) 중 3차-부틸 4-[3-[(5-브로모-2-피리딘)옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(560 mg, 1.31 mmol, 1 당량), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(432 mg, 1.70 mmol, 1.3 당량) 및 아세트산 칼륨(257 mg, 2.62 mmol, 2 당량)의 현탁액에 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(95 mg, 0.13 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 중에서 탈기하고 질소로 3 회 퍼징하였다. 혼합물을 80° C로 가열하고 80° C에서 15 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 20:1 내지 10:1)로 정제하였다. 무색 오일로서 3차-부틸 4-[3-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딘]옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(500 mg, 1.05 mmol, 수율 80%).

[1273] 8 단계: 3차-부틸 4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트



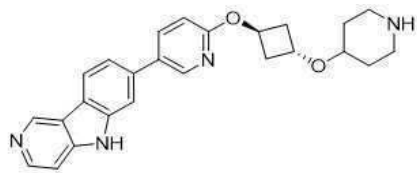
[1274]

[1275]

디메틸포름아미드(8 mL) 및 물(2 mL)의 혼합물 중 3차-부틸 4-[3-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜] 옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(240 mg, 0.50 mmol, 1 당량), 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌(125 mg, 0.50 mmol, 1 당량) 및 탄산 칼륨(140 mg, 1.01 mmol, 2 당량) 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로팔라듐(II)(37 mg, 0.05 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 중에서 탈기하고 질소로 3 회 퍼징하였다. 혼합물을 100° C에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 mL의 포화 식염수에 붓고, 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 준비된 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하였다. 회백색 고체로서 3차-부틸 4-[3-[[5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(175 mg, 0.34 mmol, 수율 67%).

[1276]

9 단계: 7-(6-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



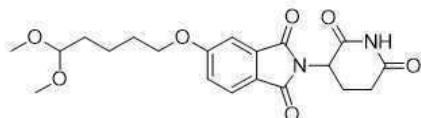
[1277]

[1278]

염산(디옥산 중 4 M, 8 mL, 100 당량) 중 3차-부틸 4-[3-[[5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(170 mg, 0.33 mmol, 1 당량)를 25° C에서 10 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 갈색 고체로서 생성물 7-[6-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부톡시]-3-피리딜]-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였고(190 mg, 조 생성물, 염화수소), 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1279]

10 단계: 5-((5,5-디메톡시펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



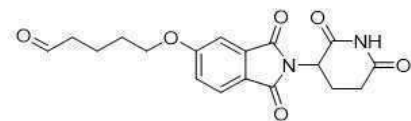
[1280]

[1281]

아세톤(3 mL) 및 디메틸포름아미드(3 mL)의 혼합물 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(548 mg, 2.00 mmol, 1 당량) 및 5-브로모-1,1-디메톡시펜탄(506 mg, 2.40 mmol, 1.2 당량) 용액에 탄산 칼륨(552 mg, 4.00 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50° C로 가열하고 50° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 50 mL의 0.1 M 수성 염산에 붓고, 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 준비된 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하였다. 무색 오일로서 5-((5,5-디메톡시펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(120 mg, 0.30 mmol, 수율 14%).

[1282]

11 단계: 5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜타날



[1283]

[1284]

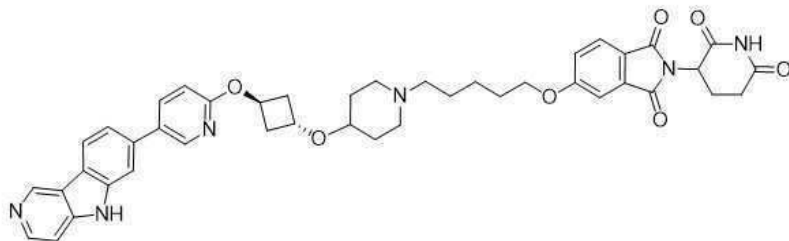
테트라히드로푸란(10 mL) 중 5-(5,5-디메톡시펜톡시)-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온(120 mg, 0.29 mmol, 1 당량)의 혼합물에 황산(물 중 2 M, 7 mL, 50 당량)을 질소 분위기 하 25° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 70° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진



유기상을 포화 수성 중탄산 나트륨(20 mL x 2)으로 세척하고, 그 후 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 연황색 고체로서 생성물 5-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]옥시펜타날을 수득하였다(93 mg, 조 생성물).

[1285]

12 단계: 5-((5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1286]

[1287]

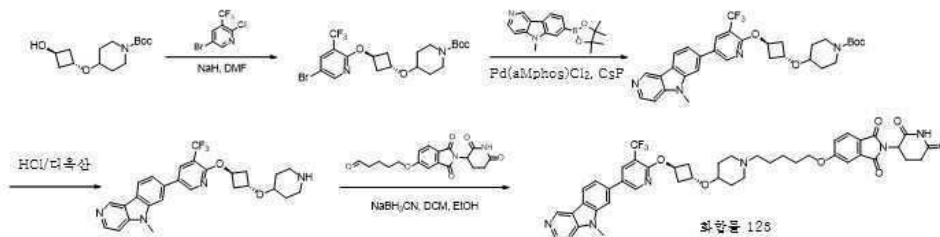
디클로로에탄(2 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 7-[6-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부톡시]-3-피리딜]-5H-피리도[4,3-b]인돌(110 mg, 0.24 mmol, 1 당량, 염화수소)의 혼합물에 아세트산 나트륨(40 mg, 0.49 mmol, 2 당량)을 20° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 20° C에서 10 분 동안 교반하였다. 5-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]옥시펜타날 (88 mg, 0.24 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20° C에서 10 분 동안 교반하였다. 그 후, 아세트산(0.02 mL) 및 시아노보로히드라이드 나트륨(31 mg, 0.49 mmol, 2 당량)을 한번에 첨가하였다. 혼합물을 35° C에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 반-준비된 역상 HPLC(컬럼: 포노메넥스 시너지(Phenomenex Synergi) C18 150\*25\*10  $\mu$ m; 이동상: [물(0.225% 포름산)-아세토니트릴]; B%: 3% 내지 33%, 10분)로 정제하였다. 회백색 고체로서 생성물 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[5-[4-[3-[[5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]이소인돌린-1,3-디온 트리포르메이트를 수득하였다(50.2 mg, 0.05 mmol, 수율 21%).

[1288]

$^1\text{H}$  NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 11.80 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 8.11 (dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.30 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J=5.6, 13.2$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.37 (d,  $J=6.0$  Hz, 4H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 6H). (M+H) $^+$  757.5

[1289]

전술한 것과 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 82**, **123**(**화합물 65** 및 **67**에 대해 전술한 바와 같으며 아래의 방식에 자세히 설명됨).



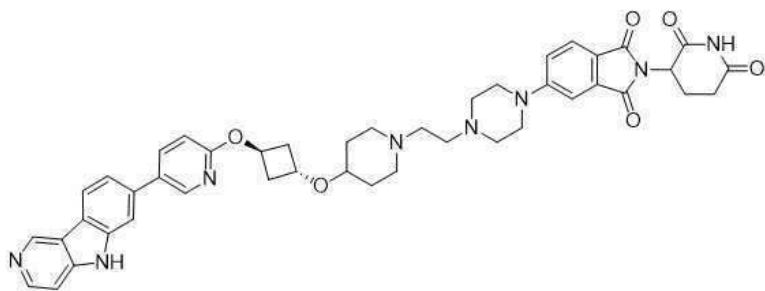
[1290]

[1291]

예시적인 화합물 66용 합성 방식

[1292]

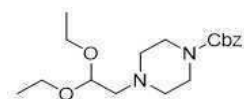
5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1293]

[1294] 1 단계: 벤질 4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-카복실레이트

[1295]



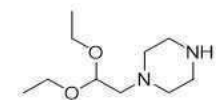
[1296]

DMF(20 mL) 중 벤질 피페라진-1-카복실레이트(1.0, 4.54 mmol) 용액에  $K_2CO_3$ (1.25 g, 9.0 mmol) 및 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(1.0 g, 4.54 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $80^\circ C$ 에서 20 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 EA로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, PE:EA(1:1))로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 화합물 벤질 4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(1.55 g).

[1297]

2 단계: 1-(2,2-디에톡시에틸)피페라진

[1298]



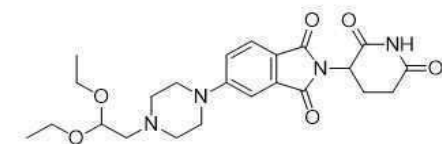
[1299]

MeOH(30 mL) 중 벤질 4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-카복실레이트(1.55 g, 4.6 mmol) 용액에  $Pd(OH)_2/C$ (0.3 g, 20%)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $30^\circ C$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하고 농축시켜 백색 고체로서 목적하는 화합물 1-(2,2-디에톡시에틸)피페라진을 수득하였고(0.9 g, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되었다.

[1300]

3 단계: 5-(4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1301]



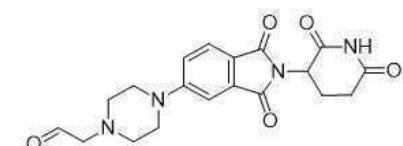
[1302]

NMP(15 mL) 중 1-(2,2-디에톡시에틸)피페라진(0.9 g, 4.45 mmol) 용액에 DIEA(2.3 g, 17.8 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(1.35 g, 4.9 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $90^\circ C$ 에서 20 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 DCM/MeOH(10/1)로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH(20:1))로 정제하여 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였다(1.4 g).

[1303]

4 단계: 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아세트알데히드

[1304]



[1305]

HCl( $H_2O$  중 5 mL, 2.5 mol/L) 중 5-(4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(300 mg, 0.65 mmol) 용액을  $50^\circ C$ 에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $NaHCO_3$ (20 mL)로 염기화

시키고 EA로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조시키고 농축시켜 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였고(220 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

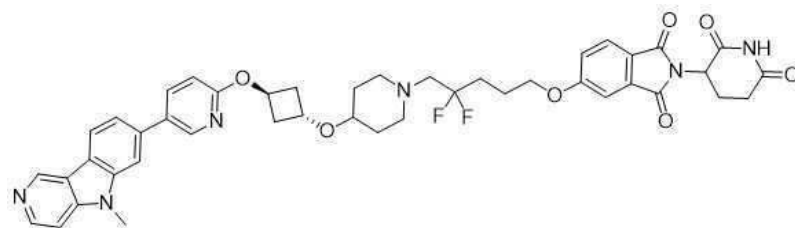
[1306] 5 단계: 5-(4-(2-(4-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1307] MeOH/DMSO(8 mL, 1/1) 중 2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)아세트알데히드(180 mg, 0.41 mmol) 용액에 7-(6-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(97 mg, 0.24 mmol)[**화합물 65**에서 기술된 바와 같이 제조됨], AcOH(1 방울) 및  $NaBH_3CN$ (60 mg, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $10^\circ C$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 EA로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고 여과하고, 조 생성물을 프랩-HPLC로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(21.2 mg).

[1308]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  13.21 (s, 1H), 11.08 (s, 2H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.59 (d,  $J = 15.7$  Hz, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.01 (s, 5H), 1.77 (d,  $J = 14.7$  Hz, 2H).  $(M+H)^+$  783.6.

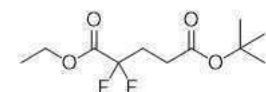
[1309] 예시적인 화합물 171용 합성 방식

[1310] 5-((4,4-디플루오로-5-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1311]

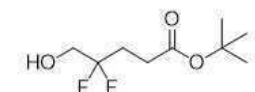
[1312] 1 단계: 05-3차-부틸 01-에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트



[1313]

[1314] 테트라히드로푸란(100 mL) 중 3차-부틸 프롭-2-에노에이트(10 g, 78.02 mmol, 1.00 당량), 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로-아세테이트(28.51 g, 140.44 mmol, 1.8 당량) 및 구리(10.41 g, 163.85 mmol, 2.10 당량)의 혼합물을 강한 교반 하에  $55^\circ C$ 로 가열하고;  $N,N,N',N'$ -테트라메틸에틸렌디아민(4.53 g, 39.01 mmol, 0.50 당량), 이어서 아세트산(4.22 g, 70.22 mmol, 0.90 당량)을 첨가하였다. 어두운 청갈색 반응 혼합물을  $55^\circ C$ 에서 1 시간 동안 교반하였다. 염화암모늄(100 mL) 및 에틸 아세테이트(500 mL)의 10% 수용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기상을 다른 염화암모늄 용액(100 mL X 5)으로 세척하여 남아 있는 구리 복합체(청색)를 제거하였다. 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 500/1, 100/1)로 정제하여 황색 오일로서 05-3차-부틸 01-에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트를 수득하였다(18.6 g, 73.74 mmol, 수율 95%).

[1315] 2 단계: 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-히드록시-펜타노에이트

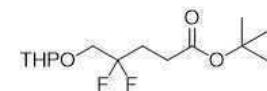


[1316]

[1317] 에탄올(100 mL) 중 수소화 붕소나트륨(3.24 g, 85.63 mmol, 1.20 당량)의 현탁액을 얼음조에서  $0^\circ C$ 로 냉각시키

고, 에탄올(100 mL) 중 05-3차-부틸 01-에틸 2,2-디플루오로펜탄디오에이트(18 g, 71.36 mmol, 1.00 당량) 용액을 첨가 갈때기로부터 격렬한 교반 하에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 15° C로 유지하기 위해 적가율을 조심스럽게 제어하였다. 그 후 혼합물을 15° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 냉각하는 중 5% 수성 구연산(40 mL)을 적가하여 반응 혼합물을 급냉시켰다. 수성 상을 에틸 아세테이트(200 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(200 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1, 10/1)로 정제하여 무색 오일로서 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-히드록시-펜타노에이트를 수득하였다(14.2 g, 67.55 mmol, 수율 95%).

[1318] 3 단계: 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시펜타노에이트



[1319]

[1320] 디클로로메탄 (50 mL) 중 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-히드록시-펜타노에이트(14.2 g, 67.55 mmol, 1.00 당량) 및 4-메틸벤젠설포산(642 mg, 3.38 mmol, 0.05 당량) 용액에 3,4-디히드로-2H-피란(17.05 g, 202.65 mmol, 3.00 당량)을 질소 분위기 하 -10° C에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 25° C로 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산 나트륨 용액(50 mL)으로 급냉시키고 디클로로메탄(50 mL X 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수로 세척하고(50 mL X 3), 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 500/1, 100/1)로 정제하여 무색 오일로서 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시펜타노에이트를 수득하였다(17.2 g, 조 생성물).

[1321] 4 단계: 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜탄-1-올



[1322]

[1323] 테트라히드로푸란(300 mL) 중 리튬 알루미늄 히드라이드(2.66 g, 70.12 mmol, 1.20 당량) 용액에 테트라히드로푸란(60 mL) 중 3차-부틸 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜타노에이트(17.2 g, 58.44 mmol, 1.00 당량) 용액을 질소 분위기 하 0° C에서 온도가 0° C 미만으로 유지되도록 적가하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(2.6 mL), 물 중 수산화나트륨 용액(15%, 5.2 mL) 및 물(8 mL)로 0° C로 급냉시켰다. 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 케이크를 에틸 아세테이트(500 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(200 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1 내지 10:1)로 정제하였다. 무색 오일로서 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜탄-1-올을 수득하였다(10.9 g, 48.61 mmol, 수율 83%).

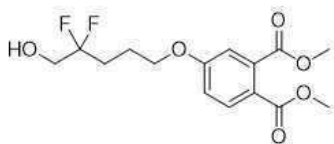
[1324] 5 단계: (4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜틸)4-메틸벤젠설포네이트



[1325]

[1326] 디클로로메탄(100 mL) 중 4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜탄-1-올(10.9 g, 48.61 mmol, 1.00 당량) 및 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(13.90 g, 72.91 mmol, 1.50 당량)의 혼합물에 트리에틸아민(9.84 g, 97.22 mmol, 2.00 당량)을 질소 분위기 하 0° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25° C로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(w/w = 1/1)(30 mL)에 붓고 15 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(50 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1, 10/1)로 정제하여 무색 오일로서 (4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜틸)4-메틸벤젠설포네이트를 수득하였다(16.6 g, 43.87 mmol, 수율 90%).

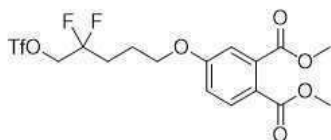
[1327] 6 단계: 디메틸 4-(4,4-디플루오로-5-히드록시-펜톡시)벤젠-1,2-디카복실레이트



[1328]

[1329] N,N-디메틸포름아미드(6 mL) 중 (4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜틸) 4-메틸벤젠술포네이트(1 g, 2.64 mmol, 1 당량) 용액에 탄산 세슘(1.72 g, 5.28 mmol, 2 당량) 및 디메틸 4-히드록시벤젠-1,2-디카복실레이트(555 mg, 2.64 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50° C에서 12 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타내었고, 목적하는 화합물을 발견하였다. 혼합물을 여과하고 염산(1 N, 30 mL)에 붓고, 수성 상을 디클로로메탄(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 20/1, 5/1)로 정제하였다. 무색 오일로서 디메틸 4-(4,4-디플루오로-5-히드록시-펜톡시)벤젠-1,2-디카복실레이트를 수득하였다(700 mg, 2.11 mmol, 수율 79%).

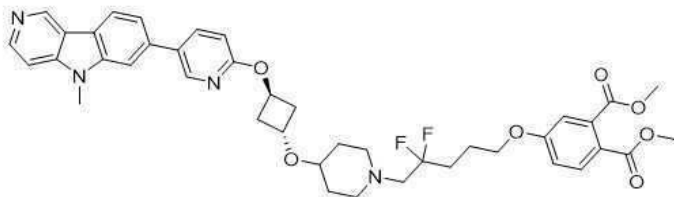
[1330] 7 단계: 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸술포닐옥시)펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트



[1331]

[1332] 디클로로메탄(10 mL) 중 디메틸 4-(4,4-디플루오로-5-히드록시-펜톡시)벤젠-1,2-디카복실레이트(600 mg, 1.81 mmol, 1 당량) 용액에 2,6-디메틸피리딘(580 mg, 5.42 mmol, 3 당량)을 0° C에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 10 분 동안 교반하고, 이어서 트리플루오로메틸술포닐 트리플루오로메탄술포네이트(2.55 g, 9.03 mmol, 5 당량)을 0° C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25° C에서 50 분 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 사라졌다는 것을 나타내었고, 목적하는 화합물을 발견하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-박층 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 4:1)로 추가로 정제하였다. 백색 고체로서 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸술포닐옥시)펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트를 수득하였다(600 mg, 1.29 mmol, 수율 71%).

[1333] 8 단계: 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트



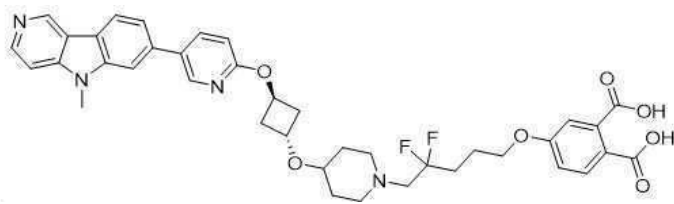
[1334]

[1335] 아세트니트릴(1 mL) 및 디메틸술포시드(0.5 mL) 중 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸술포닐옥시)펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(150 mg, 0.3 mmol, 1 당량) 용액에 탄산 칼륨(133 mg, 1 mmol, 3 당량) 및 5-메틸-7-[6-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부톡시]-3-피리딜]피리도[4,3-b]인돌(138 mg, 0.3 mmol, 1 당량) [화합물 82에 대해 기술된 바와 같이 제조됨]을 첨가하였다. 혼합물을 50° C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 거의 사라졌다는 것을 나타내었고, 목적하는 화합물을 발견하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-박층 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 4:1)로 추가로 정제하였다. 황색 오일로서 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트를 수득하였다(160 mg, 0.2 mmol, 수율 66%).

[1336] 9 단계: 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트



리딜]펜톡시]프탈릭산



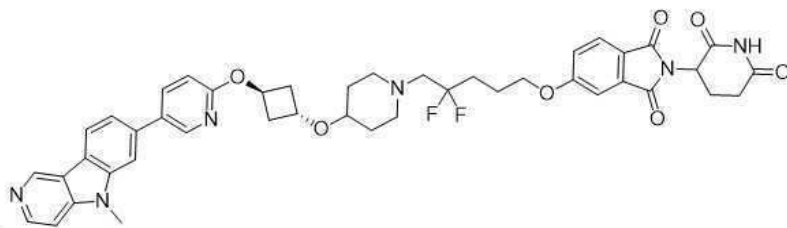
[1337]

[1338]

메탄올(3 mL) 및 물(1.5 mL) 중 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(120 mg, 0.16 mmol, 1 당량) 용액에 수산 화칼륨(36 mg, 0.6 mmol, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 55° C에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타내었고, 목적하는 화합물을 발견하였다. 반응 혼합물을 염산(1 M)으로 pH = (7)로 조정하고 감압 하에 농축시켜 메탄올 및 물을 제거하였다. 잔류물은 추가적인 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. 황색 오일로서 디메틸 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]프탈릭산을 수득하였다(110 mg, 0.1 mmol, 수율 95%).

[1339]

10 단계: 5-[4,4-디플루오로-5-[4-[3- [[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온



[1340]

[1341]

아세트산(2 mL) 중 4-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2- 피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]프탈산(110 mg, 0.2 mmol, 1 당량) 용액에 아세트산 나트륨(37 mg, 0.5 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 3-아미노피페리딘-2,6-디온(30 mg, 0.2 mmol, 1.2 당량, 염산)을 혼합물에 첨가하고, 120° C로 가열하고, 추가적으로 11 시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소비되었다는 것을 나타내었고, 목적하는 화합물을 발견하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-고성능 액상 크로마토그래피 컬럼으로 정제하였다: 포노메넥스 시네르기(Phenomenex Synergi) C18 150\*25\*10 um; 이동상: [물(0.225% 포름산)-아세트니트릴];B%: 14% 내지 35%, 7 분. 회색 고체로서 5-[4,4-디플루오로-5-[4-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]-1-피페리딜]펜톡시]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(67 mg, 0.08 mmol, 수율 50%, 순도 98%, 포름산).

[1342]

$^1\text{H}$  NMR: (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 11.11 (s, 1H),  $\delta$  = 9.35 (s, 1H)  $\delta$  = 8.64 (s, 1H), 8.49 - 8.48 (d,  $J$  = 4 Hz 1H), 8.33 - 8.31 (d,  $J$  = 8 Hz 1H),  $\delta$  = 8.17 (s, 1H),  $\delta$  = 7.97 (s, 1H) 7.85 - 7.83 (d,  $J$  = 8 Hz 1H), 7.62 - 7.61 (d,  $J$  = 4 Hz 2H), 7.43 (s, 1H), 6.94 - 6.92 (d,  $J$  = 8 Hz 1H), 5.31 - 5.29 (m, 1H), 5.12 - 5.10 (m, 1H), 4.34 (s, 5H), 4.25-4.23 (d,  $J$  = 8 Hz 1H), 3.95 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.53-2.52 (m, 1H), 2.39-2.38 (m, 4H), 1.91 - 1.90 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.41 (m, 2H). (M+H) $^+$  807.5.

[1343]

**예시적인 화합물 164용 합성 방식**

[1344]

1 단계: 벤질 6-(토실옥시)헥사노에이트



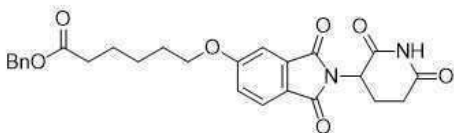
[1345]

[1346]

디클로로메탄(10 mL) 중 벤질 6-히드록시헥사노에이트(1.1 g, 4.95 mmol) 및 트리에틸아민(1.0 g, 9.90 mmol)의 혼합물에 4-톨루엔술포닐 클로라이드(1.88 g, 9.90 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간

동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(핵산 중 30 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 무색 오일로서 벤질 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노에이트를 수득하였다(960 mg, 수율 54%).

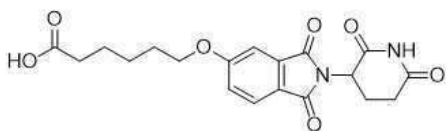
[1347] 2 단계: 벤질 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노에이트



[1348]

[1349] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 벤질 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노에이트(200 mg, 0.53 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(146 mg, 0.53 mmol), 탄산 칼륨(147 mg, 1.06 mmol) 및 요오드화 칼륨(9 mg, 0.05 mmol)의 혼합물을 50°C에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(15 mL) 및 에틸 아세테이트(15 mL) 사이에 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 황색 고체로서 벤질 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노에이트를 수득하였다(100 mg, 수율 40%).

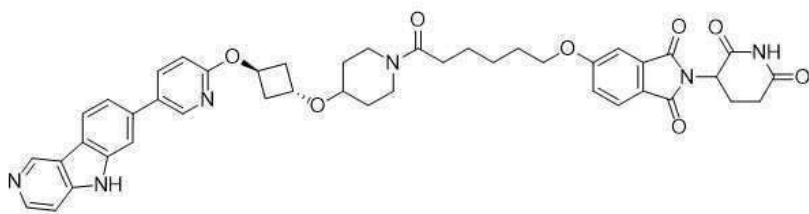
[1350] 3 단계: 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노산



[1351]

[1352] 메탄올(2 mL) 중 벤질 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노에이트(100 mg, 0.21 mmol) 및 활성탄 상의 팔라듐(20%, 50 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하(수소 풍선) 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 황색 오일로서 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노산을 수득하였고(70 mg, 수율 86%), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다.

[1353] 4 단계: 5-(6-(4-((1r,3r)-3-(5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)-6-옥소헥실옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1354]

[1355] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)헥사노산(70 mg, 0.18 mmol) 및 7-(6-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(75 mg, 0.18 mmol)[**화합물 65**에서 기술된 바와 같이 제조됨] 및 트리에틸아민(56 mg, 0.56 mmol)의 혼합물에 (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(212 mg, 0.56 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(50 mL)으로 희석하고, 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(6.6 mg, 수율 5%).

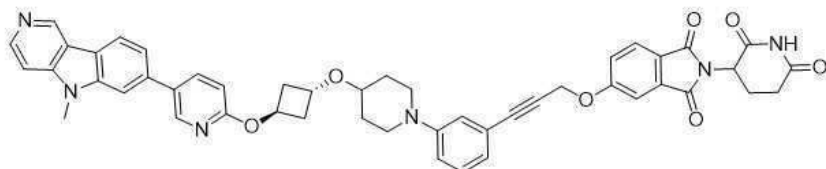
[1356]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.52-1.57 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.54-3.72 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.95 (dd,  $J = 5.2, 12.0$  Hz, 1H), 5.31-5.42 (m,



4H), 6.82 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).

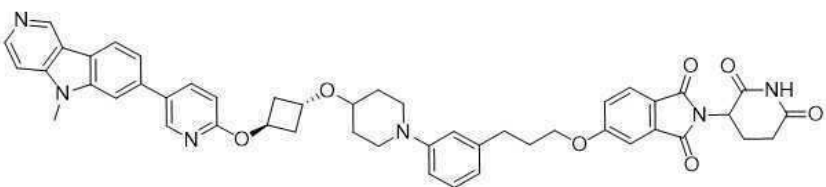
[1357] 예시적인 화합물 198 및 화합물 205용 합성 방식

[1358] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로프-2-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



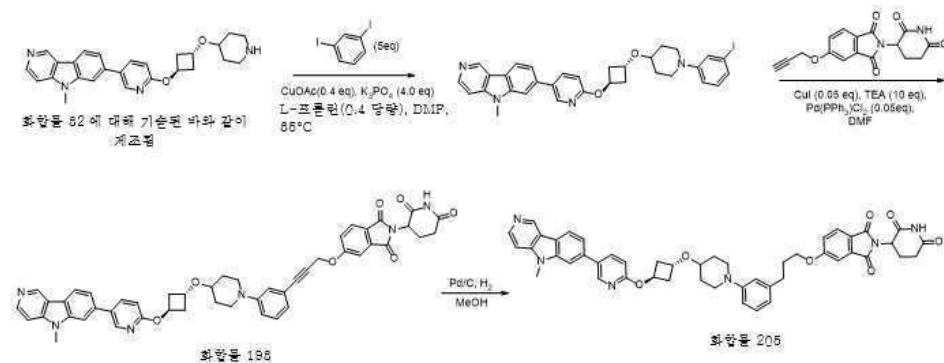
[1359]

[1360] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)페닐)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[1361]

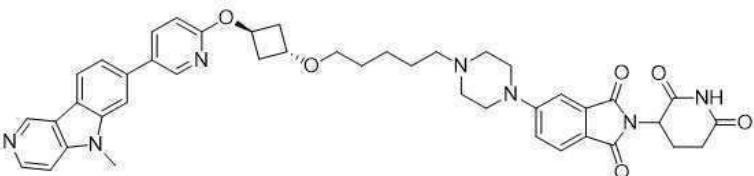
[1362] 화합물 198 및 화합물 205는 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1363]

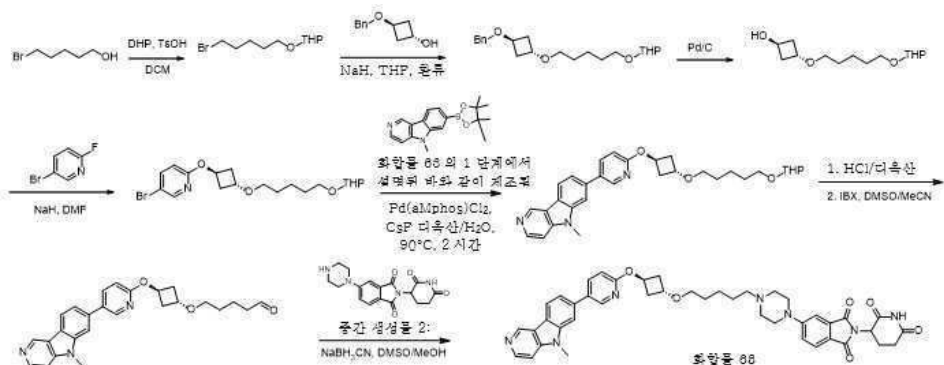
[1364] 예시적인 화합물 68용 합성 방식

[1365] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1366]

[1367] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

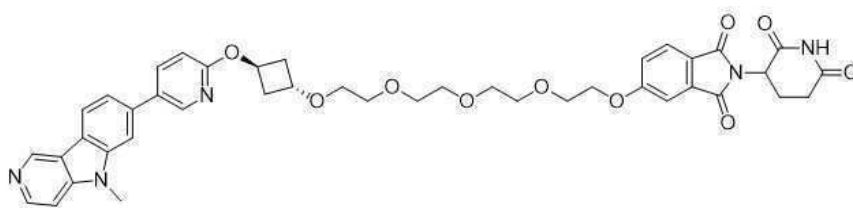


[1368]

[1369]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.34 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J$  = 12.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (s, 6H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 7H), 2.43-2.32 (m, 6H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.38-1.34 (m, 2H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  756.6

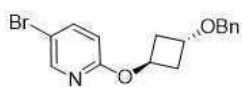
[1370] 예시적인 화합물 70용 합성 방식

[1371] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1372]

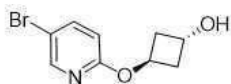
[1373] 1 단계: 2-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)-5-브로모피리딘



[1374]

[1375] DMF(15 mL) 중 (1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부탄-1-올(500 mg, 2.8 mmol) 용액에 NaH(336 mg, 8.4 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 용액을 0°C에서 30 분 동안 교반하였다. DMF(3 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(1.0 g, 5.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 100:1)로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 화합물을 수득하였다(630 mg, 수율 67%).

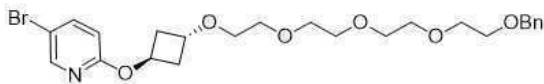
[1376] 2 단계: (1r,3r)-3-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-올



[1377]

[1378] DCM(15 mL) 중 2-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)-5-브로모피리딘(630 mg, 1.88 mmol) 용액에 BBr<sub>3</sub>(1.42 g, 5.65 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub>로 급냉시켰다. 층을 분리하고 수성층을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 농축시켜 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였고(390 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

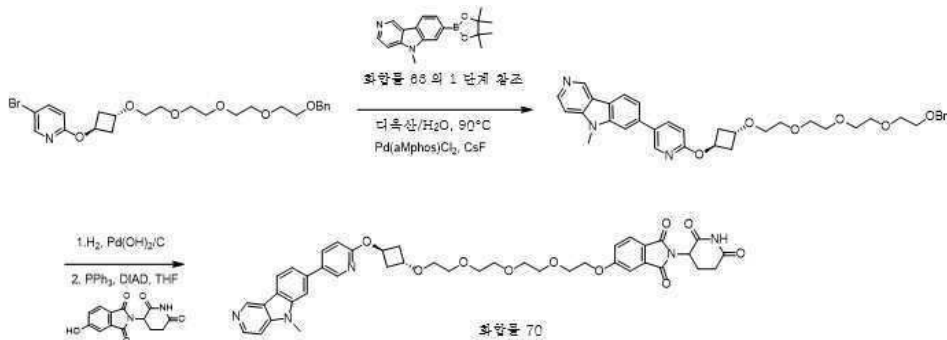
[1379] 3 단계: 5-브로모-2-((1r,3r)-3-((1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일)옥시)시클로부톡시)피리딘



[1380]

[1381] THF(15 mL) 중 (1r,3r)-3-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-올(390 mg, 1.64 mmol) 용액에 NaH(262 mg, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 용액을 10°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 13-브로모-1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸(570 mg, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 20 시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 급냉시켰다. 층을 분리하고 수성 층을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 PE:EA(1:1)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였다(350 mg).

[1382] 5-브로모-2-((1r,3r)-3-((1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일)옥시)시클로부톡시)피리딘은 다음의 방식과 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여, 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

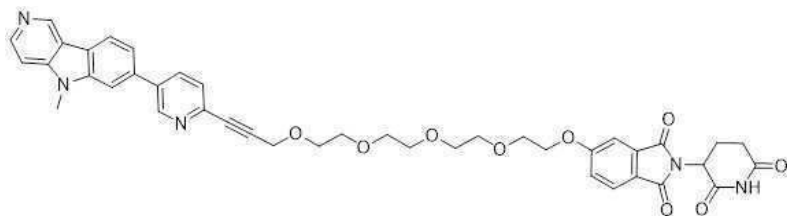


[1383]

[1384] **화합물 70:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.64-3.48 (m, 10H), 3.45 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.86 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 778.5.

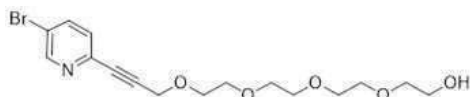
[1385] **예시적인 화합물 71용 합성 방식**

[1386] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타텍-14-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1387]

[1388] 1 단계: 15-(5-브로모피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타텍-14-인-1-올

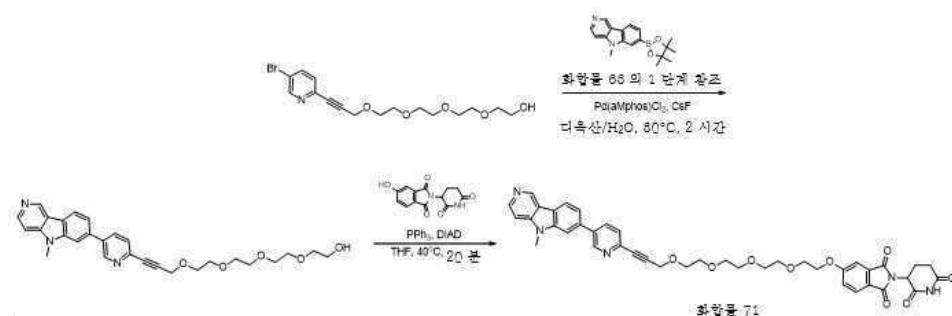


[1389]

[1390] 건조된 THF(10 mL) 중 3,6,9,12-테트라옥사펜타텍-14-인-1-올(570 mg, 2.45 mmol) 용액에 2,5-디브로모피리딘

(697.6 mg, 2.94 mmol), CuI(51.4 mg, 0.27 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (80 mg, 0.24 mmol)을 질소 분위기 하  $15^\circ\text{C}$ 에서 순서대로 첨가하였다. 생성된 용액을  $40^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용액을  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL)로 급냉시키고 혼합물을  $\text{EtOAc}$ (10 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적하는 화합물을 수득하였다(530 mg, 수율 56%).

[1391] 15-(5-브로모피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타덱-14-인-1-올은 다음의 방식과 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여, 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타덱-14-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

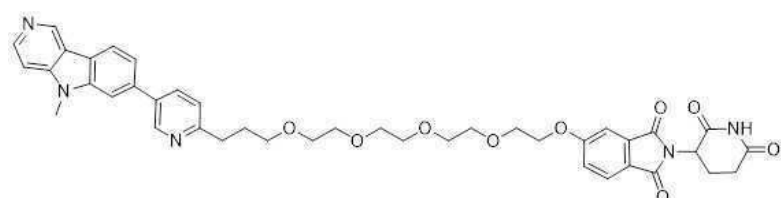


[1392]

[1393] **화합물 71:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.44 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 5.08–5.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53–3.79 (m, 12H), 1.95–2.08 (m, 2H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  746.5.

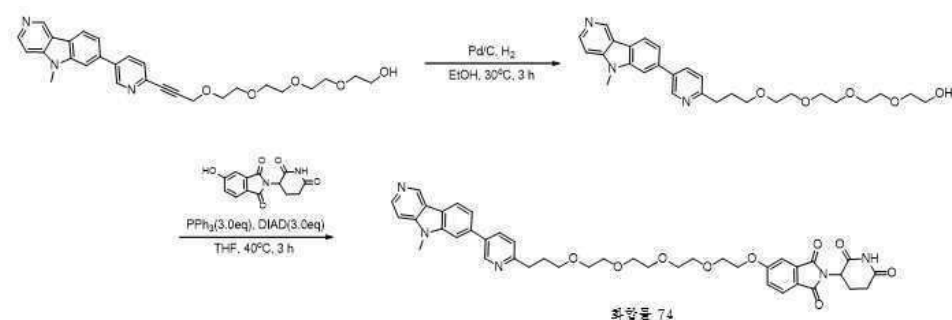
[1394] **예시적인 화합물 74용 합성 방식**

[1395] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1396]

[1397] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



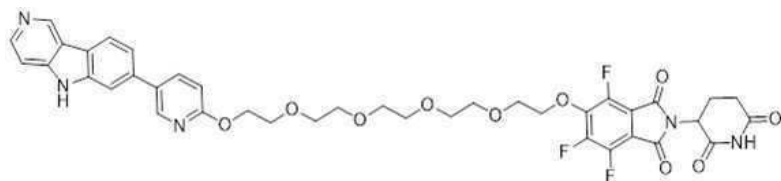
[1398]

[1399] **화합물 74:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.65 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67–8.73 (m, 2H), 8.47 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59–7.71 (m, 2H), 7.04 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 4.93–4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.87 (s, 1H), 3.55–3.76 (m, 18H), 3.26 (s, 2H),

2.12-2.16 (m, 2H). (M+H)<sup>+</sup> 750.5.

[1400] 예시적인 화합물 72용 합성 방식

[1401] 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,6,7-트리플루오로이소인돌린-1,3-디온

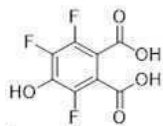


[1402]

[1403] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[1404] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,7-트리플루오로-6-히드록시이소인돌린-1,3-디온은 아래에 기술된 바와 같이 제조되었다.

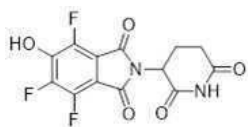
[1405] 1 단계: 3,4,6-트리플루오로-5-히드록시프탈산



[1406]

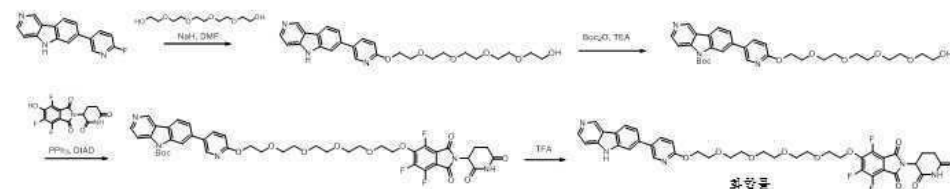
[1407] 물(20 mL) 중 3,4,5,6-테트라플루오로프탈산(1.18 g, 5 mmol) 용액에 수산화 칼륨(2.24 g, 40 mmol, 8 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 9 시간 동안 가열하였다. 그 후 반응물을 실온으로 냉각시키고 HCl(1 N)로 중화시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 백색 고체로서 목적하는 조 생성물을 수득하였고(1.15 g), 이는 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1408] 2 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,7-트리플루오로-6-히드록시이소인돌린-1,3-디온



[1409]

[1410] AcOH 중 3,4,6-트리플루오로-5-히드록시프탈산(500 mg, 2.12 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-디온(383 mg, 2.33 mmol) 용액에 AcONa(209 mg, 2.54 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 120°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 그 후, 물(30 mL)으로 급냉시켰다. 생성된 용액을 EA(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,5,7-트리플루오로-6-히드록시이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(400 mg, 1.22 mmol, 58%).

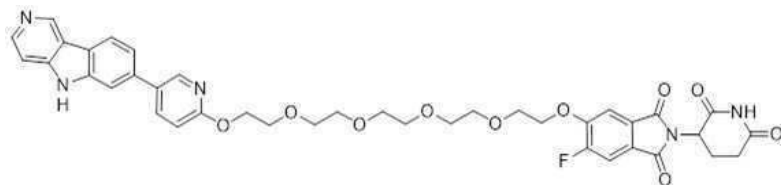


[1411]

[1412] **화합물 72:** <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 13.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-8.02 (m, 2H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 4.43-4.45 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 12H), 2.86-3.05 (m, 3H), 1.99-2.01 (m, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 792.5.

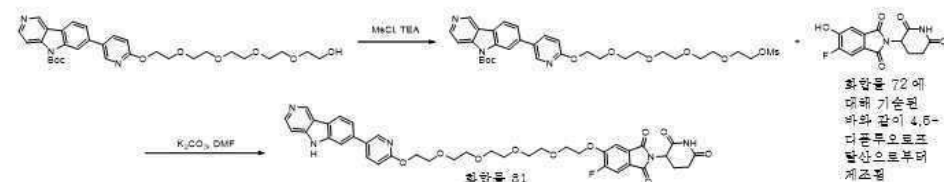
[1413] 예시적인 화합물 81용 합성 방식

[1414] 5-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로이소인돌린-1,3-디온



[1415]

[1416] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

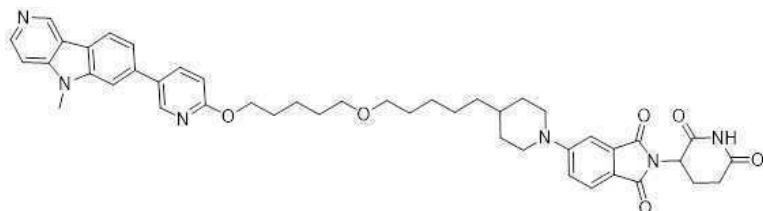


[1417]

[1418] **화합물 81:**  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82-7.83 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 6.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.53 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.24 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 3.89-3.91 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 12H), 2.74-2.92 (m, 3H), 2.12-2.16 (m, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  756.5.

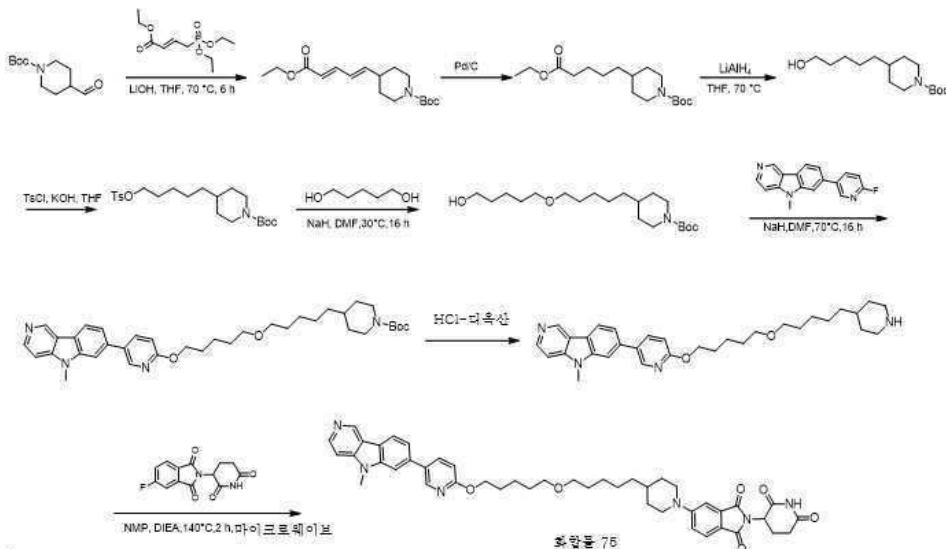
[1419] 예시적인 화합물 75용 합성 방식

[1420] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)펜틸)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1421]

[1422] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



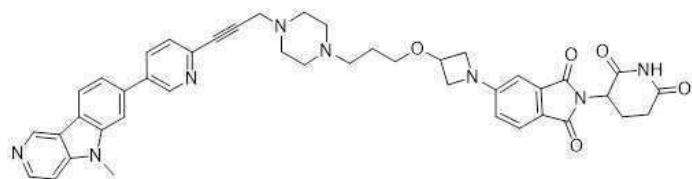
[1423]



[1424] **화합물 75:**  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 11.07 (s, 1H), 9.38 - 9.32 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (d,  $J$  = 12 Hz 1H), 8.50 - 8.48 (m,  $J$  = 8 Hz 1H), 8.36 (s, 2H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.34 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 4H). (M+H) $^+$  771.6.

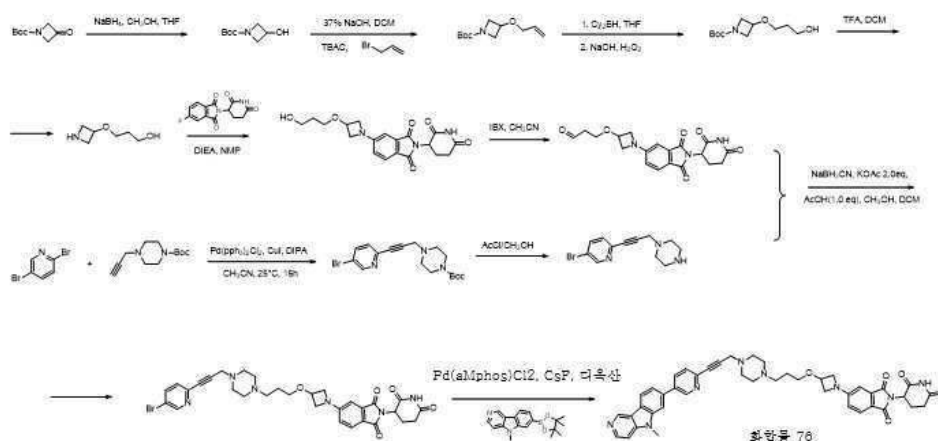
[1425] **예시적인 화합물 76용 합성 방식**

[1426] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-(3-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)피페라진-1-일)프로폭시)아세트딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1427]

[1428] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

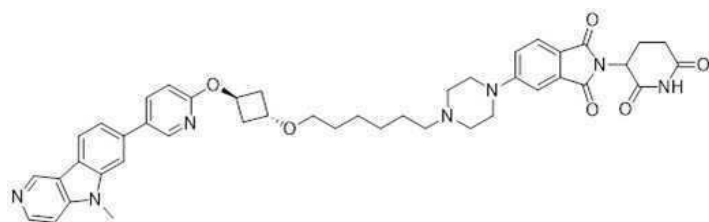


[1429]

[1430] **화합물 76:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 8.37 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.31(m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61-7.98 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.57(t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.41(m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 11H), 2.02-2.03 (m, 3H). (M+H) $^+$  751.5.

[1431] **예시적인 화합물 78용 합성 방식**

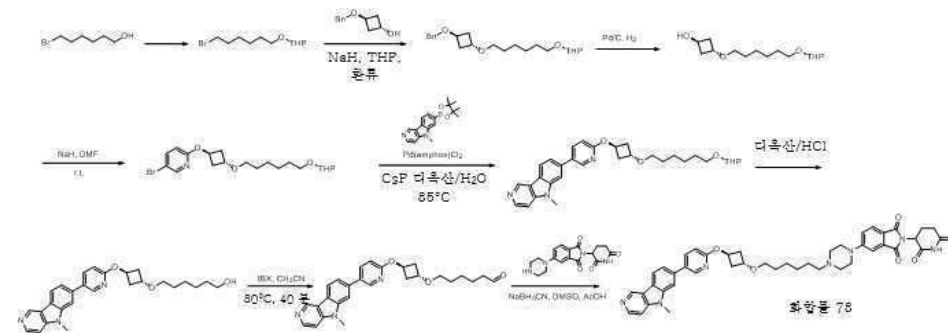
[1432] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1433]



[1434] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

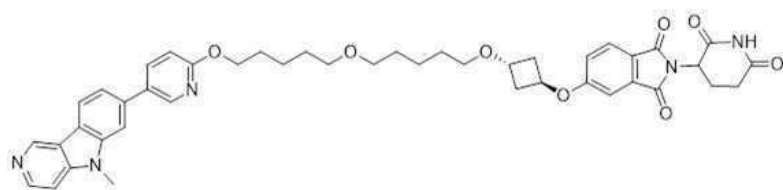


[1435]

[1436] **화합물 78:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.64 (t,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68–7.48 (m, 3H), 7.31 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J$  = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 3H), 3.36–3.23 (m, 5H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 6H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 7H). (M+H) $^+$  770.6.

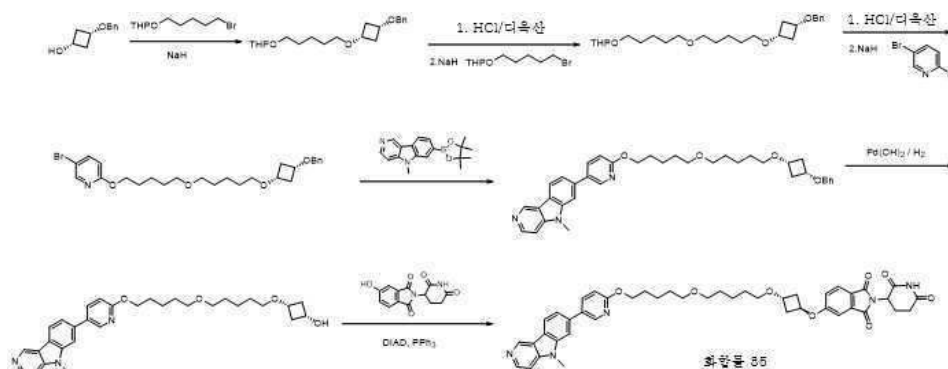
[1437] 예시적인 화합물 85용 합성 방식

[1438] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((1r,3r)-3-((5-((5-((5-((5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)펜틸)옥시)시클로부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1439]

[1440] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



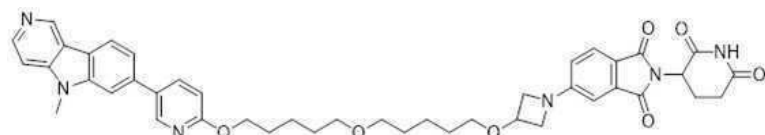
[1441]

[1442] **화합물 85:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.58–8.59 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16–8.18 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.89–7.91 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.74–7.76 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47–7.49 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.33 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06–7.08 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.84–6.86 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.35–4.38 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35–3.49 (m, 7H), 2.68–2.95 (m, 3H), 2.44–2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.56–1.68 (m, 9H), 1.44 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H). (M+H) $^+$  774.6.

[1443] 예시적인 화합물 79용 합성 방식

[1444] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-((5-((5-((5-((5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)펜틸)옥시)시클로부톡시)이소인돌린-1,3-디온

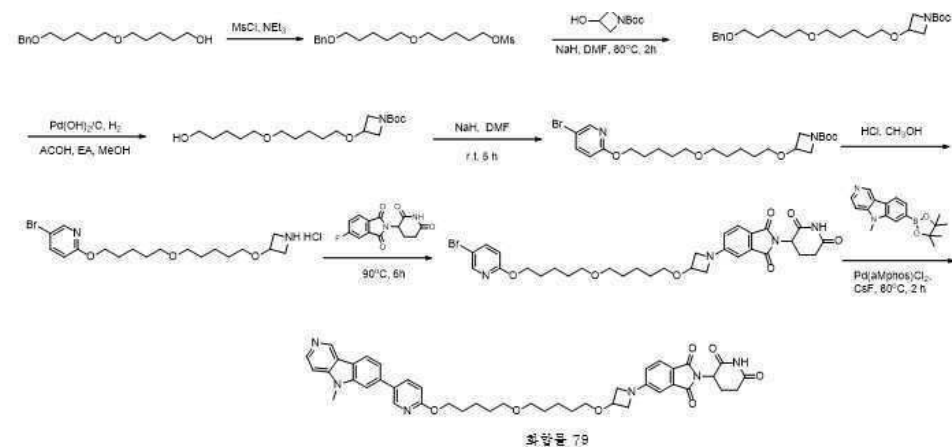
틸)옥시)펜틸)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1445]

[1446]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1447]

[1448]

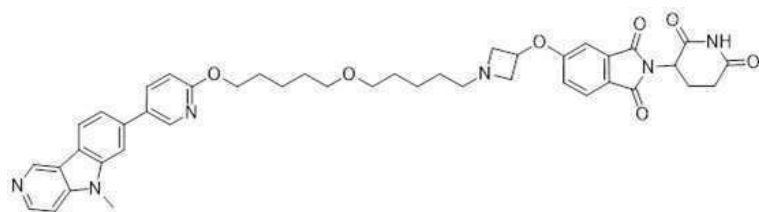
**화합물 79:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.35 (s, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 10.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 7.63 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.16-4.26 (m, 2H), 3.83-3.98 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.63-2.92 (m, 3H), 2.11 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 3H), 1.44-1.70 (m, 10H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  759.6.

[1449]

**예시적인 화합물 80용 합성 방식**

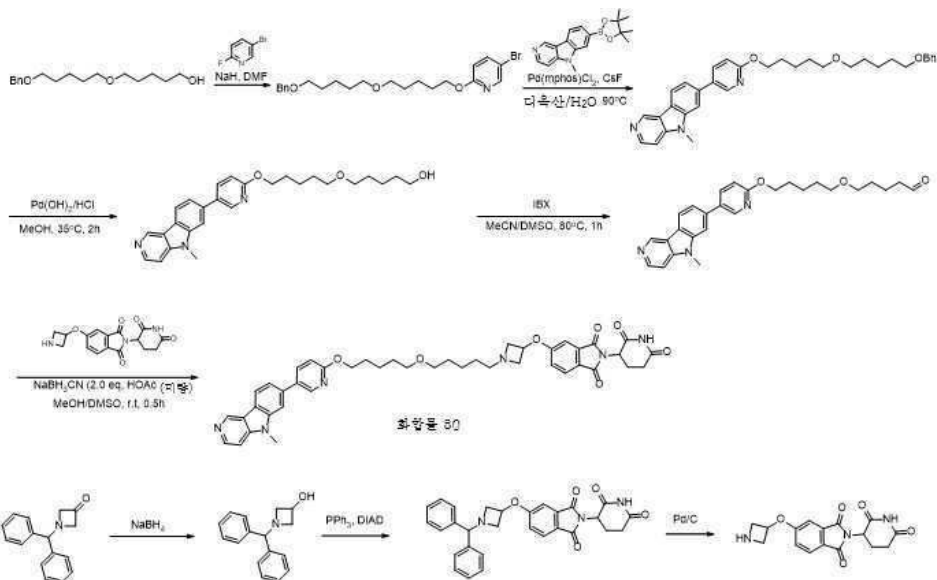
[1450]

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((1-(5-((5-((5-((5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)펜틸)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1451]

[1452] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

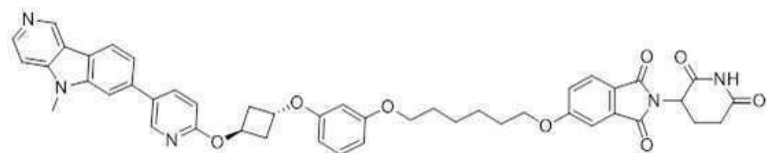


[1453]

[1454] **화합물 80:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (dd,  $J$  = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.32 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 2H), 2.86 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 2H), 2.64 (br, 1H), 2.55 (br, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.06-1.96 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 8H). (M+H) $^+$  759.6.

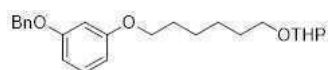
[1455] **예시적인 화합물 84용 합성 방식**

[1456] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-(3-((1 $r$ ,3 $r$ )-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3- $b$ ]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페녹시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1457]

[1458] 1 단계: 2-((6-(3-(벤질옥시)페녹시)헥실)옥시)테트라히드로-2H-피란



[1459]

[1460] 아세톤(30 mL) 중 3-(벤질옥시)페놀(1.13 g, 5.66 mmol), 2-((6-(브로모헥실)옥시)테트라히드로-2H-피란(1.0 g, 3.77 mmol) 및 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.45 g, 7.55 mmol) 용액을 70°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시켰다. 혼합물을 EA(200 mL)로 추출하고, 용액을 물(30 mL x 3) 및 식염수(30 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(PE:EA = 20:1) 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(1.2 g, 수율 83%).

[1461] 2 단계: 3-((6-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)페놀



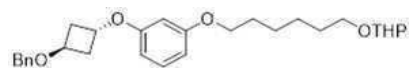
[1462]

[1463] MeOH(30 mL) 중 2-((6-(3-(벤질옥시)페녹시)헥실)옥시)테트라히드로-2H-피란(1.2 g, 3.13 mmol) 용액에 Pd/C(200 mg)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 1 atm H<sub>2</sub> 하 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하

고, 여과물을 진공 하에서 농축시켜 연황색 오일로서 목적하는 조 생성물을 수득하였고(900 mg), 이는 다음 단계에 직접 사용되었다.

[1464] 3 단계: 2-((6-(3-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)페녹시)헥실)옥시)테트라히드로-2H-피란

[1465]

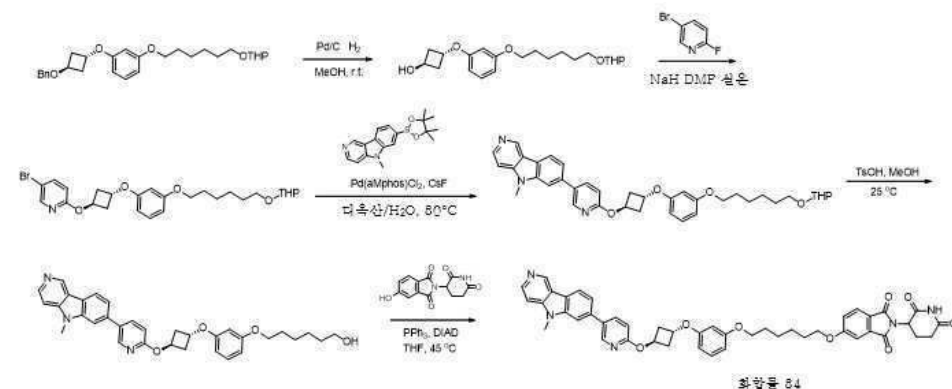


[1466]

THF (5,0 mL) 중 3-((6-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)헥실)옥시)페놀(100 mg, 0.34 mmol), (1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부탄올(91 mg, 0.51 mmol),  $\text{PPh}_3$ (267 mg, 1.02 mmol) 용액에 DIAD(206 mg, 1.02 mmol)를 질소 분위기 하  $40^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $80^\circ\text{C}$ 로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 EA(50 mL)로 추출하고, 유기상을 물(20 mL x 3), 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(PE:EA = 5:1) 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(130 mg, 수율 84%).

[1467]

2-((6-(3-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)페녹시)헥실)옥시)테트라히드로-2H-피란은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 합성 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)페녹시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



[1468]

[1469]

**화합물 84:**  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  93.4 (s, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.21-8.48 (m, 2H), 8.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.88-7.91 (m, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 3H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 5H), 3.22-3.24 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 7H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 4H), 1.54-1.57 (m, 4H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  794.5.

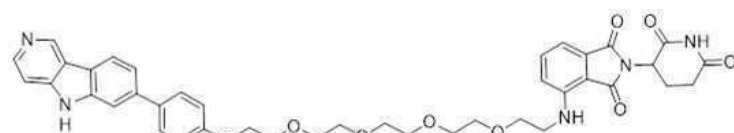
[1470]

**예시적인 화합물 86용 합성 방식**

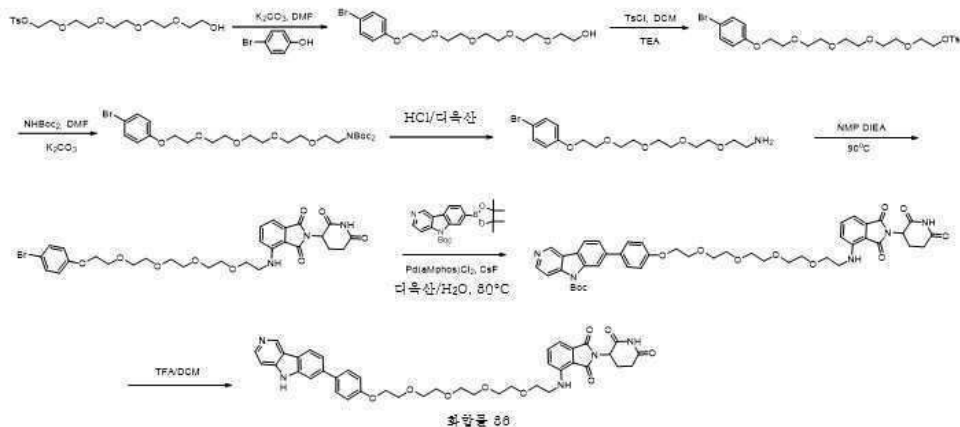
[1471]

4-((14-(4-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1472]



[1473] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

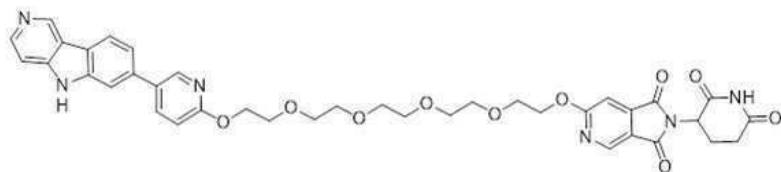


[1474]

[1475] 화합물 86:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.28 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35–7.57 (m, 6H), 6.94–6.96 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.88–4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60–3.86 (m, 17H), 3.31–3.34 (m, 2H), 2.66–2.86 (m, 3H), 2.03–2.05 (m, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  736.5.

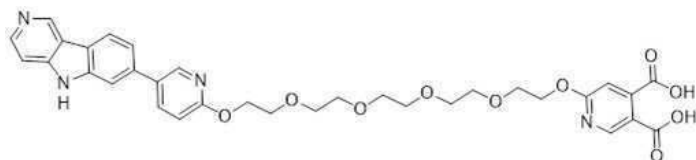
[1476] 예시적인 화합물 87용 합성 방식

[1477] 6-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온



[1478]

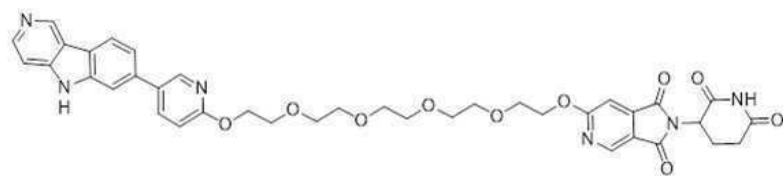
[1479] 1 단계: 6-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3,4-디카복실산



[1480]

[1481] 무수 테트라히드로푸란(4 mL) 중 14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(200.0 mg, 0.42 mmol) 및 6-클로로피리딘-3,4-디카복실산(166 mg, 0.83 mmol) 용액에 수소화나트륨(162.0 mg, 4.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을  $\text{N}_2$  분위기 하  $100^\circ\text{C}$ 에서 MW로 2 시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고 물(20 mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL X 2)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물을 수득하였다(50 mg, 0.077 mmol, 수율 9%).

[1482] 2 단계: 6-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-1,3(2H)-디온



[1483]

[1484]

AcOH(6 mL) 중 6-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)피리딘-3,4-디카복실산(50 mg, 0.077 mmol) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(12 mg, 0.092 mmol) 용액에 NaOAc(6 mg, 0.092 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 120°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 혼합물을 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/CH<sub>3</sub>OH(10:1)인 프랩-TLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(생성물을 수득하였다(4.0 mg, 0.005 mmol, 수율 7%).

[1485]

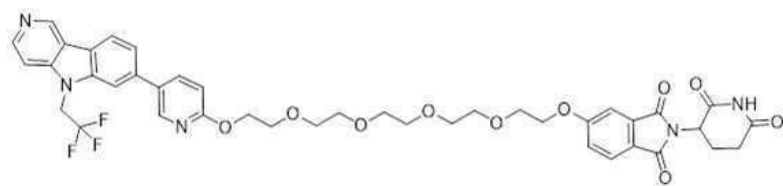
화합물 87: <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.86-3.91 (m, 4H), 3.66-3.75 (m, 12H), 2.73-2.92 (m, 3H), 2.20-2.22 (m, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 739.5.

[1486]

**예시적인 화합물 88용 합성 방식**

[1487]

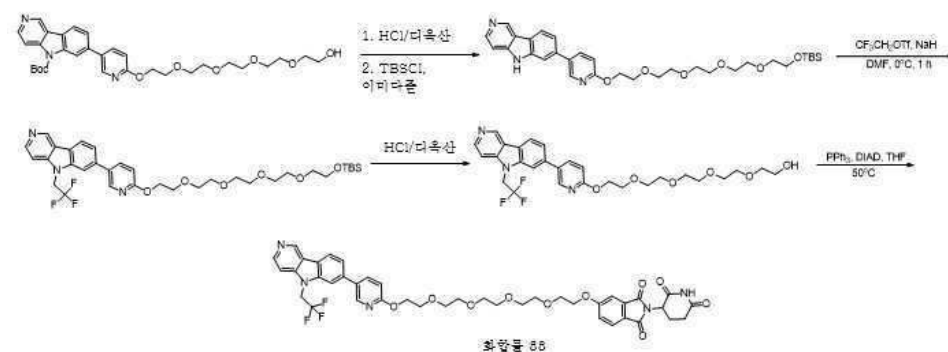
2-(2,6-디옥스포페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-2,2,2-트리플루오로에틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1488]

[1489]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1490]

[1491]

**화합물 88:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.87-4.92 (m, 3H), 4.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.66-3.73 (m, 12 H), 2.76-2.87 (m, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 820.5

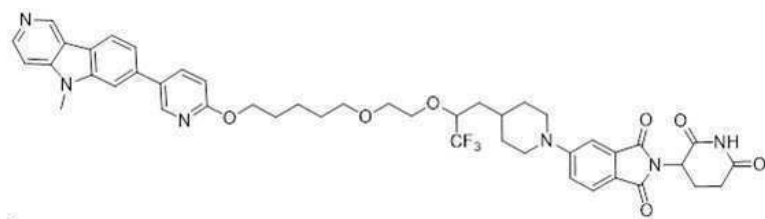
[1492]

**예시적인 화합물 89용 합성 방식**

[1493]

2-(2,6-디옥스포페리딘-3-일)-5-(4-(3,3,3-트리플루오로-2-(2-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)에톡시)프로필)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온





[1494]

[1495] 1 단계: 2-(5-벤질옥시펜톡시)아세테이트

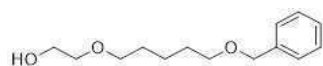


[1496]

[1497] 디클로로메탄(20 mL) 중 5-벤질옥시펜탄-1-올(1 g, 5.15 mmol, 1.0 당량 용액에 에틸 2-디아조아세테이트(704 mg, 6.18 mmol, 1.2 당량) 및 디로듐 테트라아세테이트(11 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 20 ° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 알코올(10 mL)으로 급냉시키고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 내지 4:1)로 정제하여 황색 오일로서 에틸 2-(5-벤질옥시펜톡시)아세테이트를 수득하였다(700 mg, 2.50 mmol, 수율 49%).

[1498]

2 단계: 2-(5-벤질옥시펜톡시)에탄올



[1499]

[1500] 테트라히드로푸란(4 mL) 중  $\text{LiAlH}_4$ (189 mg, 4.99 mmol, 2.0 당량)의 혼합물에 에틸 2-(5-벤질옥시펜톡시)아세테이트(700 mg, 2.50 mmol, 1.0 당량)를 0 ° C에서 첨가하였다. 이어서 혼합물을 20 ° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(0.2 mL), 수성 수산화 나트륨(1 M, 0.2 mL), 및 추가의 물(0.8 mL)로 급냉시켰다. 그 후 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 30:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 오일로서 2-(5-벤질옥시펜톡시)에탄올을 수득하였다(400 mg, 1.68 mmol, 수율 67%).

[1501]

3 단계: 2-(5-벤질옥시펜톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트

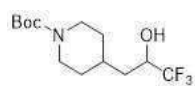


[1502]

[1503] 테트라히드로푸란(3 mL) 중 2-(5-벤질옥시펜톡시)에탄올(400 mg, 1.68 mmol, 1.0 당량) 및 톨루엔 술폰일 클로라이드(640 mg, 3.36 mmol, 2.0 당량)의 혼합물에 수산화 칼륨(2.83 g, 50.35 mmol, 30.0 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20 ° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 농축시켰다. 혼합물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 30:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 오일로서 2-(5-벤질옥시펜톡시)에틸 4-메틸

[1504]

4 단계: 3차-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필) 피페리딘-1-카복실레이트



[1505]

[1506] 테트라히드로푸란(20 mL) 중 3차-부틸 4-(2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(1.9 g, 8.36 mmol, 1.0 당량) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(1.43 g, 10.03 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 불화물(1 M, 0.1 mL)을 0 ° C에서 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 20 ° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 수성 염산(1 M, 17 mL, 2.0 당량)을 혼합물에 첨가하고 20 ° C에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하고, 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 고체로서 3차-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(2.0 g, 6.73 mmol, 수율 80%).

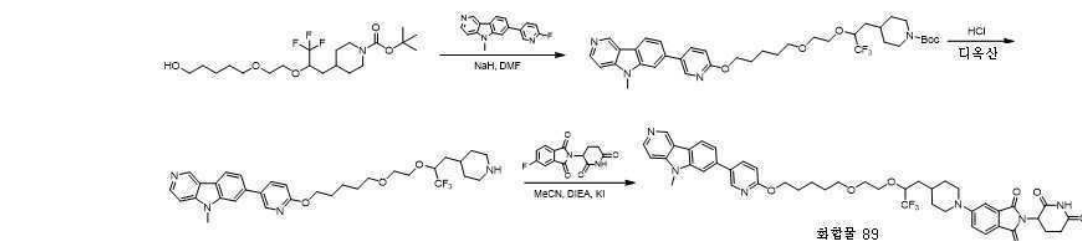


[1507] 5 단계: 3차-부틸 4-[2-[2-(5-벤질옥시펜톡시)에톡시]-3,3,3-트리플루오로-프로필]피페리딘-1-카복실레이트



[1509] 디메틸 포름아미드(2 mL) 중 3차-부틸 4-(3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-프로필)피페리딘-1-카복실레이트(216 mg, 0.73 mmol, 1.0 당량) 용액에 수소화 나트륨(58 mg, 1.46 mmol, 미네랄 오일 중 60%, 2.0 당량)을 15° C에서 첨가하였다. 그 후 혼합물을 질소 분위기 하 15° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 2-(5-벤질옥시펜톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트(200 mg, 0.51 mmol, 0.7 당량)를 첨가하고, 50° C에서 2.5 시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음 농축시켰다. 혼합물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 200:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 오일로서 3차-부틸 4-[2-[2-(5-벤질옥시펜톡시)에톡시]-3,3,3-트리플루오로-프로필]피페리딘-1-카복실레이트를 수득하였다(300 mg, 0.58 mmol, 수율 80%).

[1510] 3차-부틸 4-[2-[2-(5-벤질옥시펜톡시)에톡시]-3,3,3-트리플루오로-프로필]피페리딘-1-카복실레이트는, 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 합성 방식에 따라 표제 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3,3,3-트리플루오로-2-(2-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)에톡시)프로필]피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

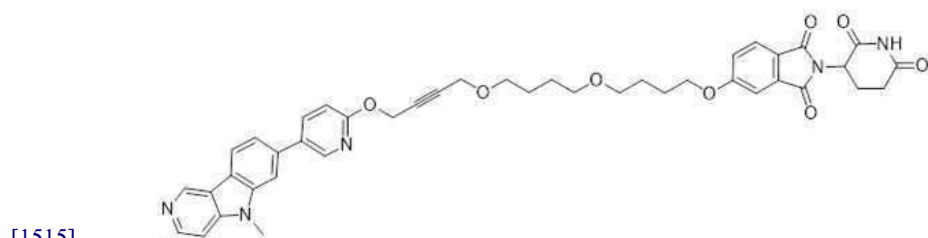


[1511] 화합물 89

[1512] 화합물 89:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 11.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd,  $J=2.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.90 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 5.04 (dd,  $J=5.6, 12.8$  Hz, 1H), 4.31 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.74 (dd,  $J=5.6, 10.8$  Hz, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.15 (m, 9H). (M+H) $^+$  841.6.

[1513] 예시적인 화합물 90용 합성 방식

[1514] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부트-2-일-1-일)옥시)부톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온





[1518] **화합물 90:**  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.35 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98–5.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07–4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44–3.54 (m, 7H), 2.76–2.87 (m, 3H), 2.18–2.23 (m, 2H), 1.88–1.92 (m, 3H), 1.72–1.75 (m, 4H).  $\text{M}+\text{H}^+$  744.5.

[1519] 예시적인 화합물 91용 합성 방식

[1520] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(8-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)옥틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



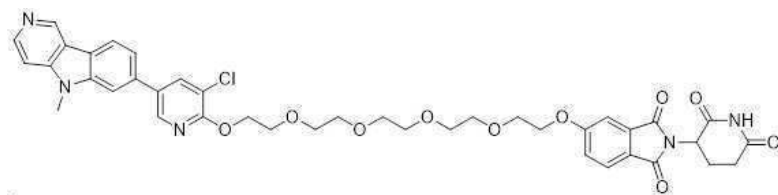
[1522] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1524] **화합물 91:** <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.51–8.53 (m, 2H), 8.33–8.34 (m, 1H), 8.09–8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59–7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32–5.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.40–3.47 (m, 13H), 2.69–2.71 (m, 6H), 2.50–2.52 (m, 4H), 2.03–2.18 (m, 5H), 1.59–1.60 (m, 6H). (M+H)<sup>+</sup> 798.6.

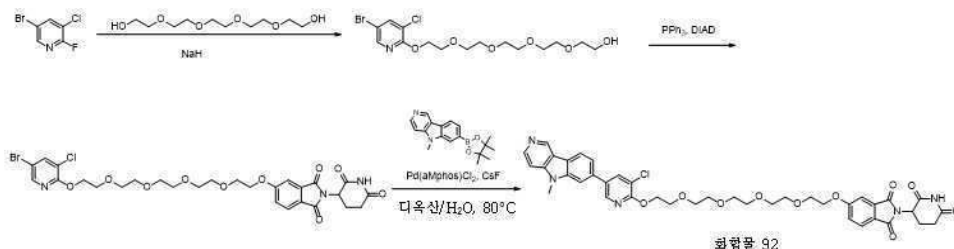
[1525] 예시적인 화합물 92용 합성 방식

[1526] 5-((14-((3-클로로-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1527]

[1528] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

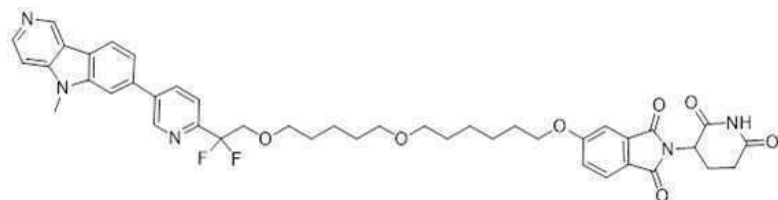


[1529]

[1530] **화합물 92:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.92–4.96 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89–3.94 (m, 8H), 3.68–3.78 (m, 11H), 2.72–2.90 (m, 3H), 2.01–2.12 (m, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  786.5, 788.5.

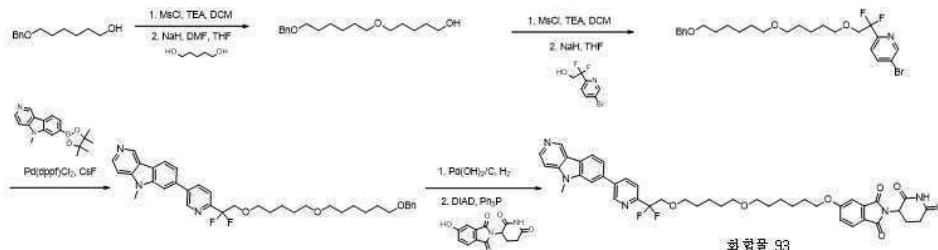
[1531] 예시적인 화합물 93용 합성 방식

[1532] 5-((6-((5-(2,2-디플루오로-2-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)에톡시)헨틸)옥시)헥실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1533]

[1534] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1535]

[1536] **화합물 93:**  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.35 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.01–8.09(m, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31(d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.09(dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.85–4.90 (m, 1H), 4.10(t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.98(t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.51 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.27–3.32 (m, 4H), 2.65–2.85(m, 3H), 2.04–2.08 (m, 1H), 1.71–1.76 (m, 4H), 1.45–1.52 (m, 8H), 0.75–0.85(m, 4H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  782.5.

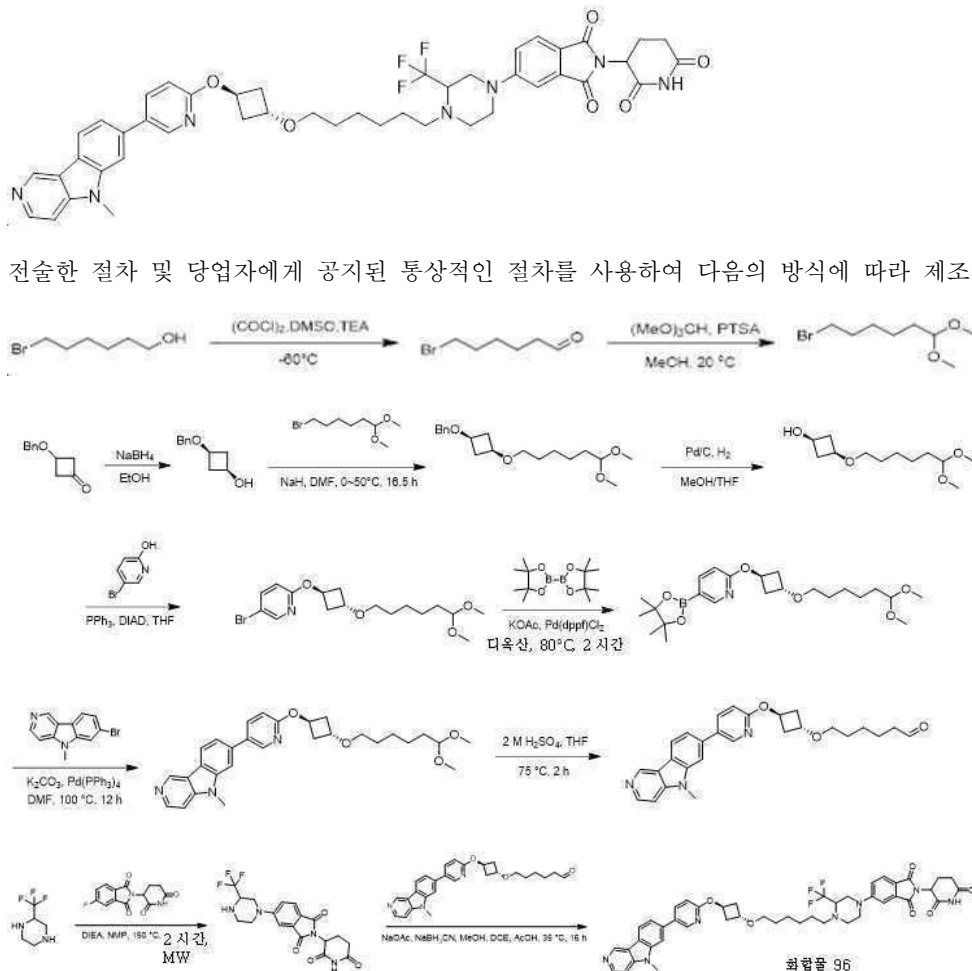
[1537] 예시적인 화합물 96용 합성 방식

[1538] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)헥실)-3-(트리플루오로메틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[1539]

[1540] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[1541]



[1542]

[1543] **화합물 96:**  $^1\text{H}$  NMR: 400 MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  : 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J=5.6$  Hz, 1H), 8.33 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J=2.4, 8.8$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.21 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J=2.0, 8.8$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.06 (dd,  $J=5.3, 12.9$  Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (d,  $J=15.2$  Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.50 (td,  $J=7.0, 13.8$  Hz, 4H), 1.33 (s, 4H). (M+H) $^+$  838.6.

[1544] 예시적인 화합물 99용 합성 방식

[1545] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온

[1546]

[1547] 1 단계: 2-(3-브로모프로폭시)테트라히드로-2H-피란

[1548]



[1549] 테트라히드로푸란(80 mL) 중 3-브로모프로판-1-올(5.56 g, 40 mmol), 디히드로피란(4.0 g, 48 mmol) 및 p-톨루엔술폰산(0.76 g, 4 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산 나트륨 용액(포화, 10 mL)으로 급냉시키고 3차-부틸 메틸 에테르(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 2-(3-브로모프로폭시)테트라히드로-2H-피란을 수득하였다(6.4 g, 수율 72%).

[1550] 2 단계: 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로판-1-올



[1552] N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 프로판-1,3-디올(4.6 g, 60 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(0.88 g, 222 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0° C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2-(3-브로모프로폭시)테트라히드로-2H-피란(2.2 g, 20 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 65° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(200 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 백색 오일로서 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로판-1-올을 수득하였다(0.9 g, 수율 45%).

[1553] 3 단계: 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트



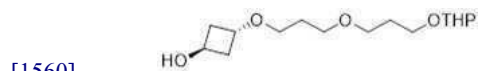
[1555] 디클로로메탄(30 mL) 중 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로판-1-올(900 mg, 4.1 mmol), 트리에틸아민(1.1 mL, 4.1 mmol)의 교반된 용액에 토실 클로라이드(0.94 g, 4.95 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(50 mg, 0.4 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트를 수득하였다(1.2 g, 수율 78%).

[1556] 4 단계: 2-(3-(3-((1R,3R)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)테트라히드로-2H-피란



[1558] N,N-디메틸포름아미드(6 mL) 중 (1R,3R)-3-(벤질옥시)시클로부탄올(200 mg, 1.12 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(63 mg, 1.57 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 3-(3-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로폭시)프로필 4-메틸벤젠술포네이트(501 mg, 1.34 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(60 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 무색 오일로서 2-(3-(3-((1R,3R)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)테트라히드로-2H-피란을 수득하였다(234 g, 47%).

[1559] 5 단계: (1R,3R)-3-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)시클로부탄올

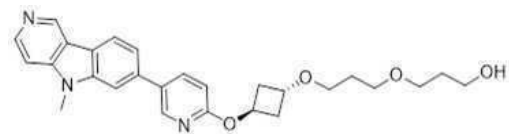


[1561] 메탄올 (30 mL) 중 2-(3-(3-((1R,3R)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)테트라히드로-2H-피란(468 g, 1.23 mmol) 탄소 상의 팔라듐(10%, 60 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하(수소 풍선) 실온에서 밤새 교반하였다. 탄소 상의 팔라듐을 여과로 제거하고 메탄올(5 mL x 2)로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 (1R,3R)-3-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)시클로부탄올을 수득하였다(240 mg, 수율



95%).

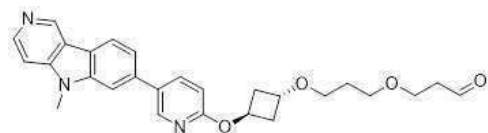
- [1562] 6 단계: 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판-1-올



[1563]

- [1564] N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 (1r,3r)-3-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)시클로부탄올(100 mg, 0.49 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(28 mg, 0.69 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(96 mg, 0.35 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(60 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 백색 고체로서 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판-1-올을 수득하였다(75 mg, 수율 34%).

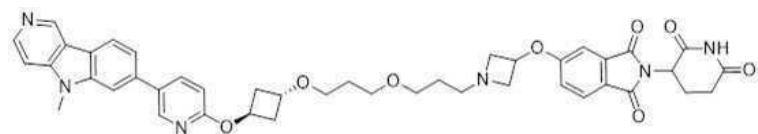
- [1565] 7 단계: 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판-1-올



[1566]

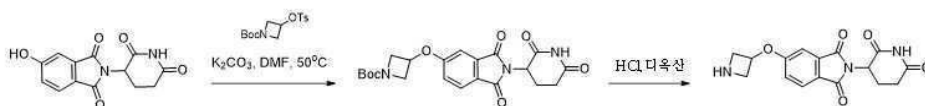
- [1567] 디클로로메탄(5 mL) 중 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판-1-올(70 mg, 0.15 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리디난(129 mg, 0.3 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 이 온도에서 30 분 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산 나트륨(10 mL)의 수성 용액으로 급냉시키고 디클로로메탄(20 mL x 2)으로 추출하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 백색 고체로서 조 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판알을 수득하였고(80 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

- [1568] 8 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1569]

- [1570] 메탄올(5 mL) 중 5-(아제티딘-3-일옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 히드로클로라이드(70 mg, 0.17 mmol)[전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식으로 제조됨], N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(44 mg, 0.35 mmol), 아세트산(1 방울) 및 3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로판알(80 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 시오노브로히드리올 나트륨(22 mg, 0.35 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중탄산 나트륨 수용액(10 mL)으로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고, 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였고, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(20 mg, 수율 15%).



[1571]

[1572]

**화합물 99:**  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.40–1.56 (m, 2H), 1.62–1.75 (m, 2H), 1.83–2.09 (m, 2H), 2.34–2.50 (m, 3H), 2.58–2.73 (m, 2H), 2.83–2.93 (m, 1H), 3.01–3.13 (m, 2H), 3.37–3.52 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 5.02–5.13 (m, 2H), 5.29–5.37 (m, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.31 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  773.5.

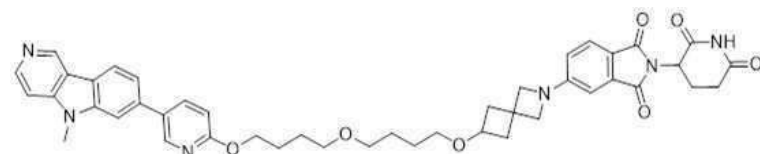
[1573]

**예시적인 화합물 100용 합성 방식**

[1574]

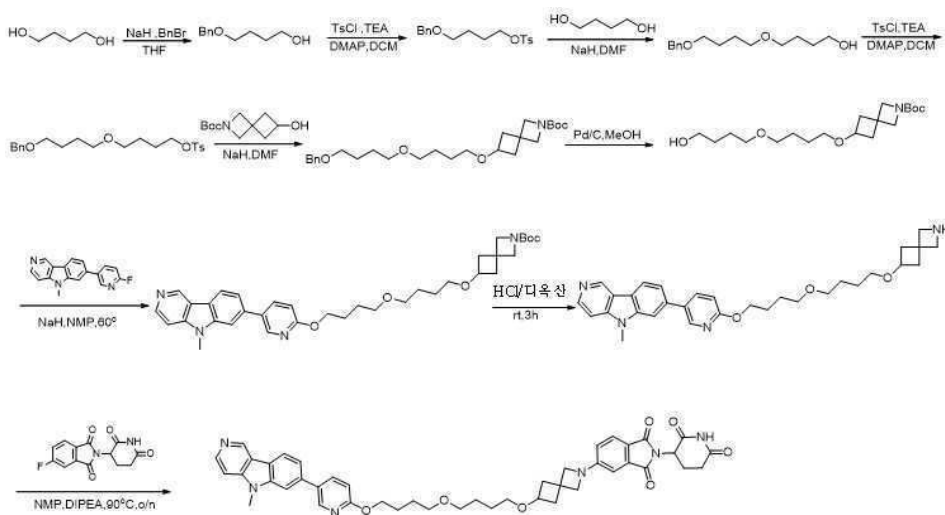
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(6-(4-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부톡시)부톡시)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온

[1575]



[1576]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1577]

[1578]

**화합물 100:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.65–1.67 (m, 6H), 1.74–1.81 (m, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 2.00–2.06 (m, 1H), 2.09–2.14 (m, 1H), 2.18–2.24 (m, 2H), 2.54–2.59 (m, 2H), 2.68–2.90 (m, 3H), 3.37–3.53 (m, 5H), 3.91 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H), 3.98 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 3H), 4.39 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.90–4.94 (m, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  771.6.

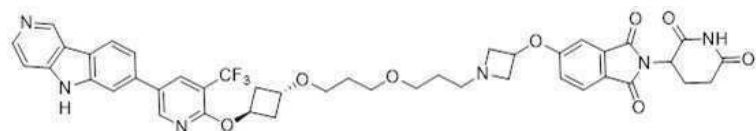
[1579]

**예시적인 화합물 101용 합성 방식**

[1580]

5-((1-(3-(3-((1*r*,3*r*)-3-((5-(5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로필)아제티딘-3-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

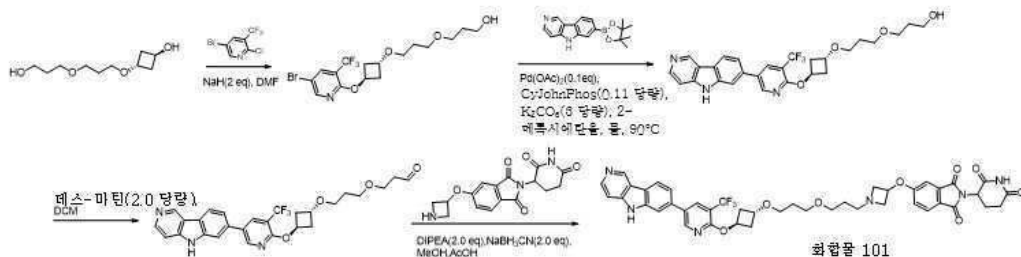




[1581]

[1582]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1583]

[1584]

**합물 101:**  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.56-1.59 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 9H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.55 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 2H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  827.5.

[1585]

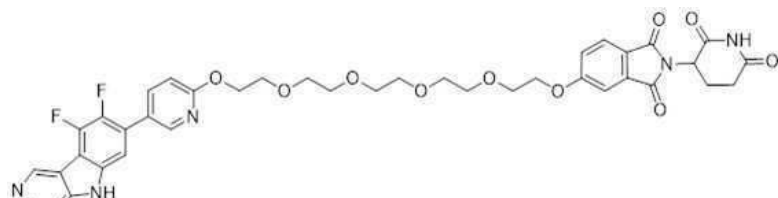
유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: **합물 105**.

[1586]

**예시적인 화합물 103용 합성 방식**

[1587]

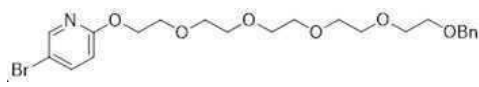
5-((14-((5-(8,9-디플루오로-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1588]

[1589]

1 단계: 5-브로모-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘



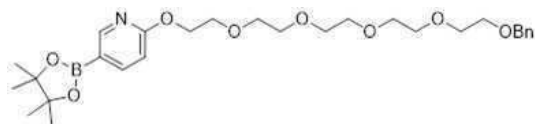
[1590]

[1591]

DMF (20 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘(2.0 g, 9.5 mmol) 화합물의 용액에 1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-올(2.6 g, 7.91 mmol) 및 NaH(950 mg, 24 mmol, 60%)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC(PE:EA = 1:1,  $R_f = 0.5$ )는 5-브로모-2-플루오로피리딘이 소모되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고, 물(3\*30 mL) 및 식염수(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 PE:EA(1:1)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(3.6 g).

[1592]

2 단계: 2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘

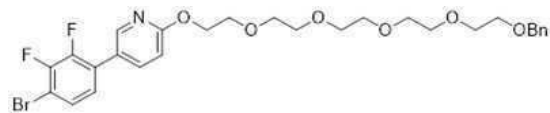


[1593]

[1594] 디옥산(50 mL) 중 5-브로모-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘(3.6 g, 7.22 mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(3.7 g, 14.45 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(530 mg) 및 AcOK(1.42 g, 14.45 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 PE:EA(1:1)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(3.0 g, 수율 78%).

[1595] 3 단계: 5-(4-브로모-2,3-디플루오로페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘

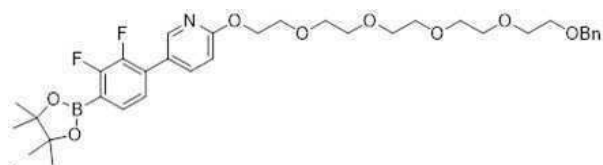
[1596]



[1597] 디옥산/H<sub>2</sub>O(55 mL, 10/1, v/v) 중 2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)피리딘(2.8 g, 5.27 mmol) 용액에 1,4-디브로모-2,3-디플루오로벤젠(1.72 g, 6.32 mmol), CsF(1.6 g, 10.54 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(300 mg)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N<sub>2</sub> 분위기 하 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후, 혼합물을 EA로 급냉시키고 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 PE:EA(3:2)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(660 mg, 수율 95%).

[1598] 4 단계: 5-(2,3-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘

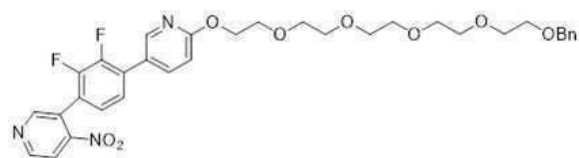
[1599]



[1600] 디옥산(20 mL) 중 5-(4-브로모-2,3-디플루오로페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘(1.0 g, 1.68 mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(640 mg, 2.52 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(120mg) 및 AcOK(330mg, 3.36mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 18 시간 동안 교반하였다. LCMS는 5-(4-브로모-2,3-디플루오로페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 PE:EA(3:2)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 목적하는 생성물을 수득하였다(660 mg, 수율 95%).

[1601] 5 단계: 5-(2,3-디플루오로-4-(4-니트로피리딘-3-일)페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘

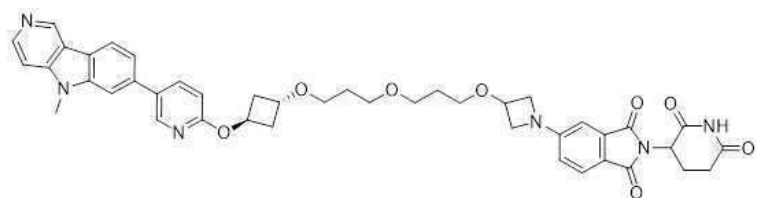
[1602]



[1603] 디옥산/H<sub>2</sub>O(11 mL, 10/1, v/v) 중 5-(2,3-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-2-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘(350 mg, 0.544 mmol) 용액에 3-브로모-4-니트로피리딘(121 mg, 0.6 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(120 mg, 1.1 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(63 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 분위기 하 110°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고 식염수(30 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 PE:EA(1:3)의 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적하는 화합물을 수득하였다(170 mg).

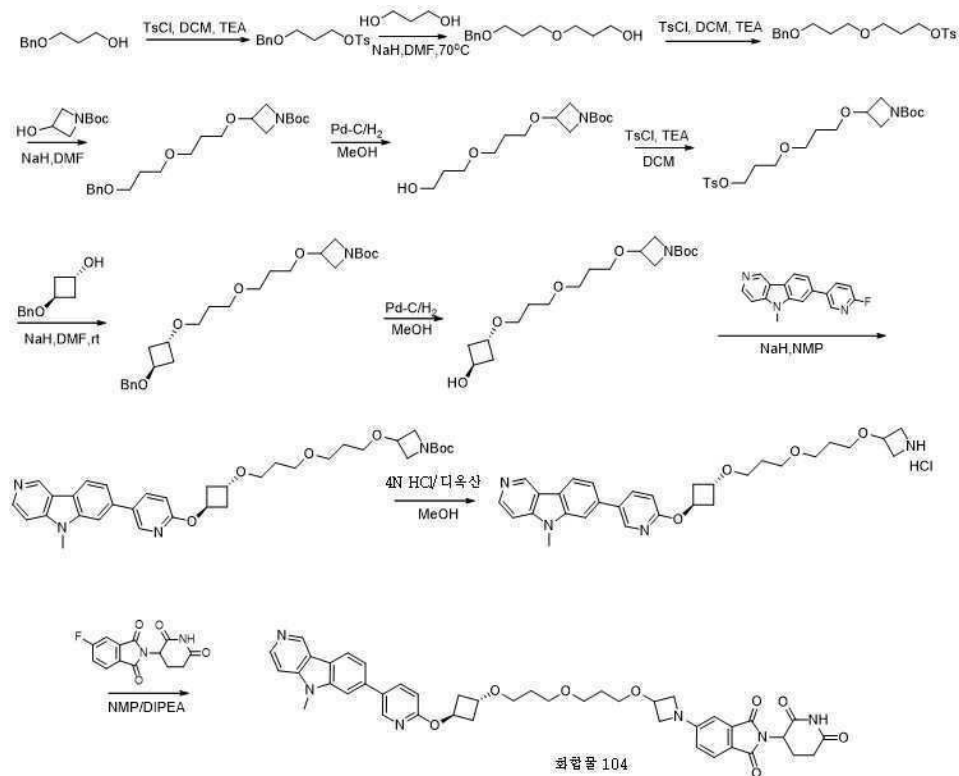
[1604] 6 단계: 8,9-디플루오로-7-(6-((1-페닐-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-일)옥시)피리딘-3-일)-5H-피리도





[1613]

[1614] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



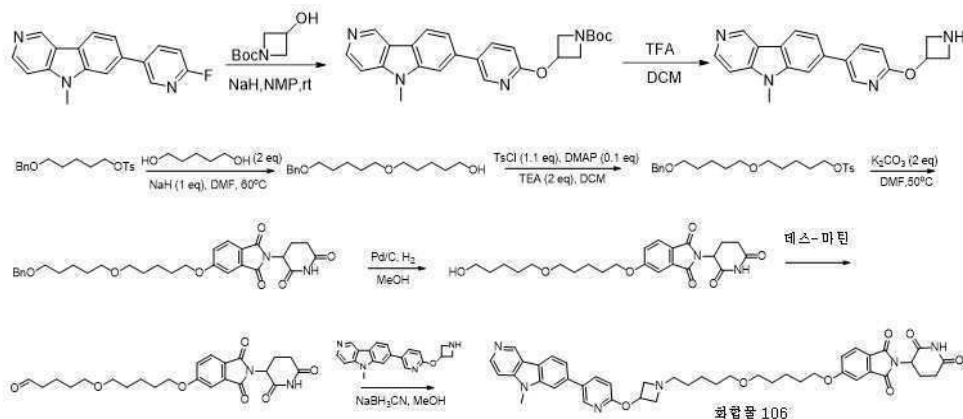
[1615]

[1616] **화합물 104:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-1.99 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.38 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.62-6.64 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.93 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.59-6.72 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  773.5.

[1617] 전술한 것과 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 125**(**화합물 67**에서 기술한 절차를 사용하여 또한 제조됨), **화합물 148**(**화합물 67**에서 기술한 절차를 사용하여 또한 제조됨), **화합물 170**.

[1618] 예시적인 화합물 106용 합성 방식

[1619] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

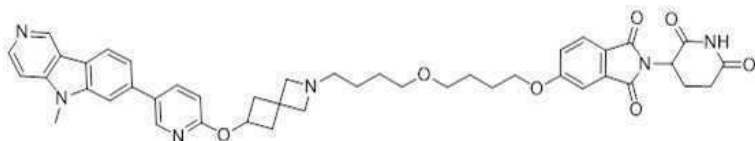


[1620]

[1621] **화합물 106:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.54-1.68 (m, 10H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 5H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 9.33 (s, 1H). (M+H) $^+$  759.6.

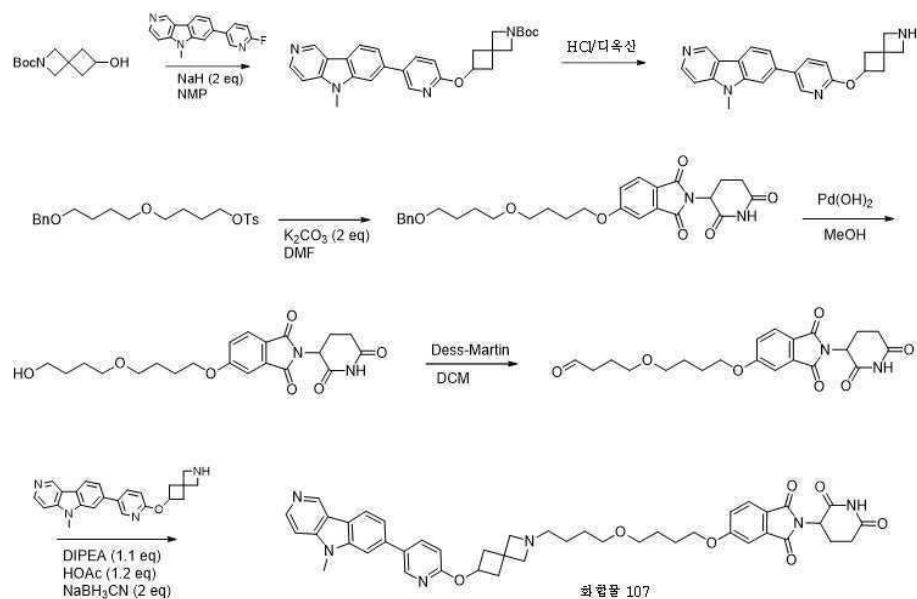
[1622] 예시적인 화합물 107용 합성 방식

[1623] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)부톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1624]

[1625] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



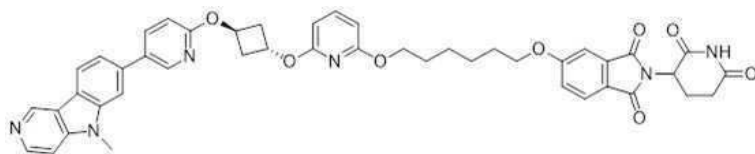
[1626]

[1627] **화합물 107:**  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.61-1.65 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 6H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.92 (s,

3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.14 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.59 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 771.6.

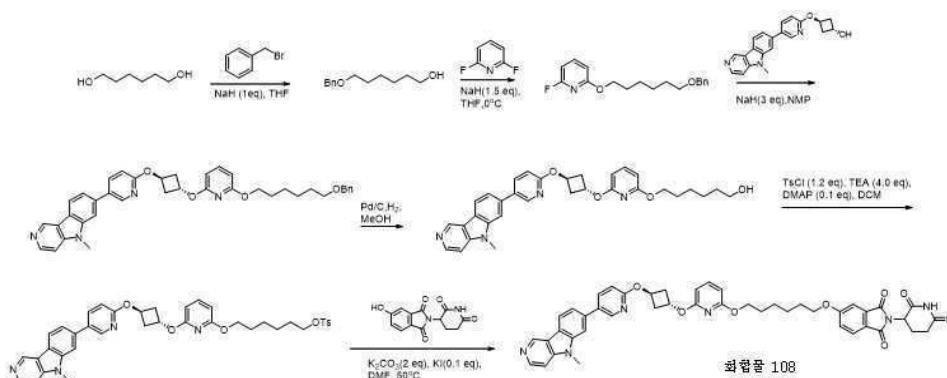
[1628] 예시적인 화합물 108용 합성 방식

[1629] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)옥시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1630]

[1631] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

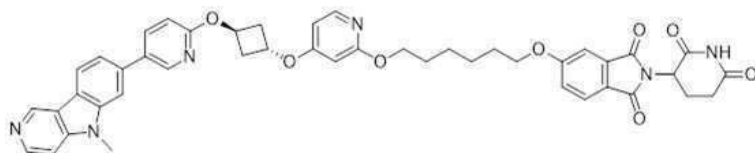


[1632]

[1633] **화합물 108:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.43-1.44 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.65 (t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.65 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 795.5.

[1634] 예시적인 화합물 109용 합성 방식

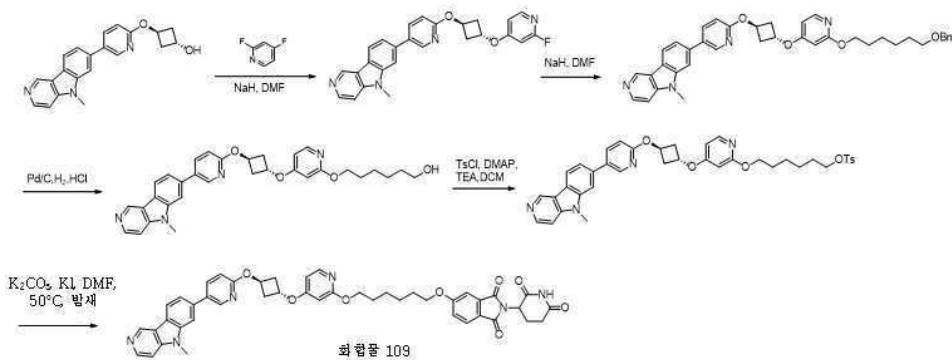
[1635] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)옥시)헥실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1636]



[1637] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

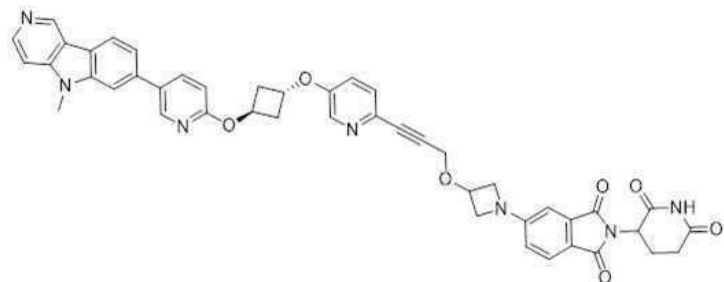


[1638]

[1639] **화합물 109:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.47 (s, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.88-2.89 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 3H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.42 (br, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.21 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 795.5.

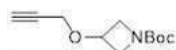
[1640] **예시적인 화합물 111용 합성 방식**

[1641] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1642]

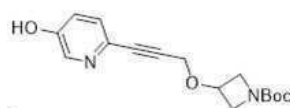
[1643] 1 단계: 3차-부틸 3-(프롭-2-인-1-일옥시)아제티딘-1-카복실레이트



[1644]

[1645] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 3차-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트(1.0 g, 12.2 mmol)의 교반된 용액에, 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(255 mg, 6.36 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0° C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 30 분 동안 추가로 교반한 다음, 3-브로모프롭-1-엔(818 mg, 6.94 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50° C에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 무색 오일로서 3차-부틸 3-(프롭-2-인-1-일옥시)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다(1.03 g, 수율 84%).

[1646] 2 단계: 3차-부틸 3-((3-(5-히드록시피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트



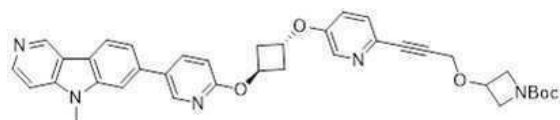
[1647]

[1648] 아세트니트릴(10 mL) 중 3차-부틸 3-(프롭-2-인-1-일옥시)아제티딘-1-카복실레이트(900 mg, 4.27 mmol) 및 6-브로모피리딘-3-올(734 mg, 4.27 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(863 mg, 8.54 mmol)을 첨가한 후, 비스



(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(150 mg, 0.214 mmol) 및 요오드화 제1구리(41 mg, 0.214 mmol)를 질소 분위기 하 실온에서 첨가하고; 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 반응 혼합물을 65℃까지 가온하고 밤새 교반 하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 100% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제 하여 갈색 오일로서 3차-부틸 3-((3-(5-히드록시피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다(550 mg, 수율 42%).

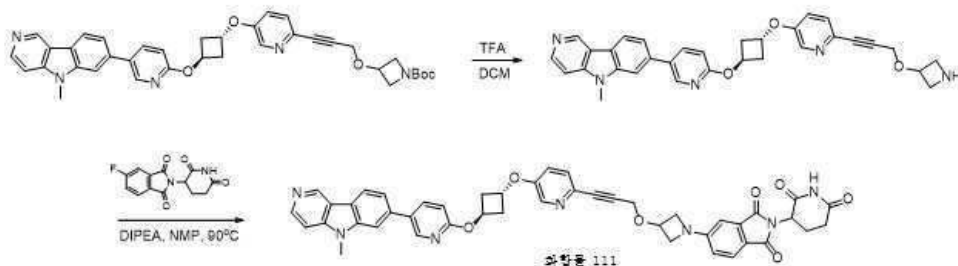
[1649] 3 단계: 삼차-부틸 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트



[1650]

[1651] 건조 N,N-디메틸포름아미드(137 mg, 0.65 mmol) 중 3차-부틸 3-((3-(5-히드록시피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트(100 mg, 0.325 mmol), (1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시 메탄술포네이트(137 mg, 0.325 mmol) 및 탄산 세슘(211 mg, 0.65 mmol)의 용액을 70℃에서 36 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(25 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(25 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 3차-부틸 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트를 수득 하였다(60 mg, 수율 29%).

[1652] 3차-부틸 3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-카복실레이트는, 진술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 합성 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



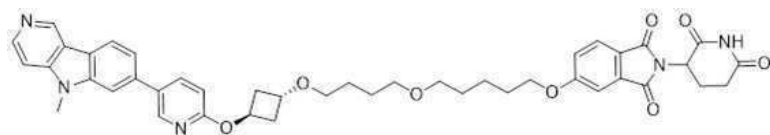
[1653]

[1654] **화합물 111:**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.98-2.02 (m, 1H), 2.54-2.73 (m, 6H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 5H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.04-5.13 (m, 2H), 5.42-5.48 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.69-7.01 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.33-8.37 (m, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  788.5.

[1655] 유사한 절차를 사용하여, 다음의 예시적인 화합물을 제조하였다: **화합물 194**.

[1656] **예시적인 화합물 114용 합성 방식**

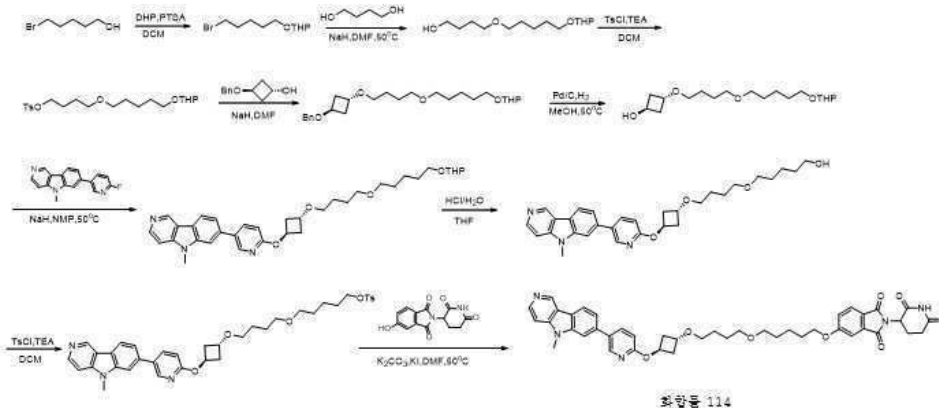
[1657] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부톡시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1658]

[1659]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1660]

[1661]

**화합물 114:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.52-1.59 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 5H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.94 (dd,  $J = 5.2, 12.0$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  760.5.

[1662]

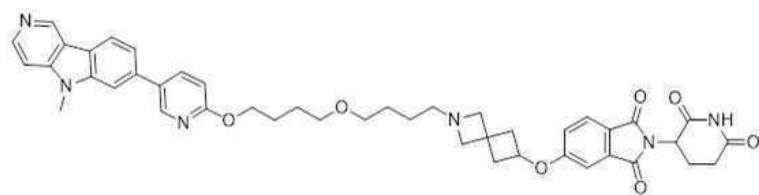
**화합물 140**과 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 115**

[1663]

**예시적인 화합물 116용 합성 방식**

[1664]

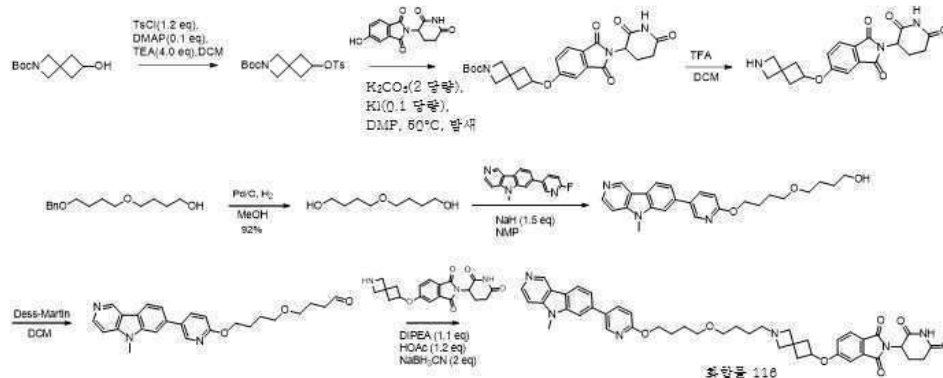
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)부톡시)부틸)-2-아자스피로[3,3]헵탄-6-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1665]

[1666]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1667]

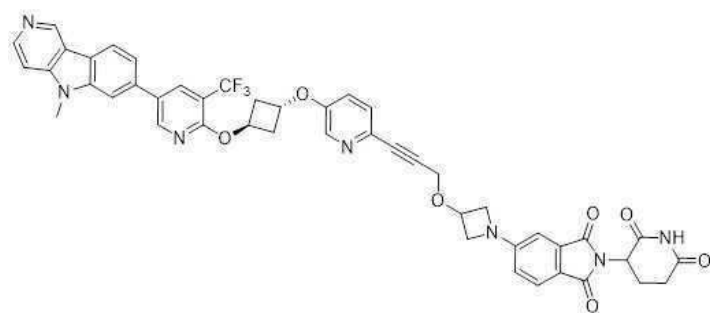
[1668]

**화합물 116:**  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39-1.42 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.77-

1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.54-2.64 (m, 3H), 2.75-2.90 (m, 5H), 3.42-3.45 (m, 3H), 3.61-3.71 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.35 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.78-4.82 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 9.34(s, 1H), 11.11(s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 771.6.

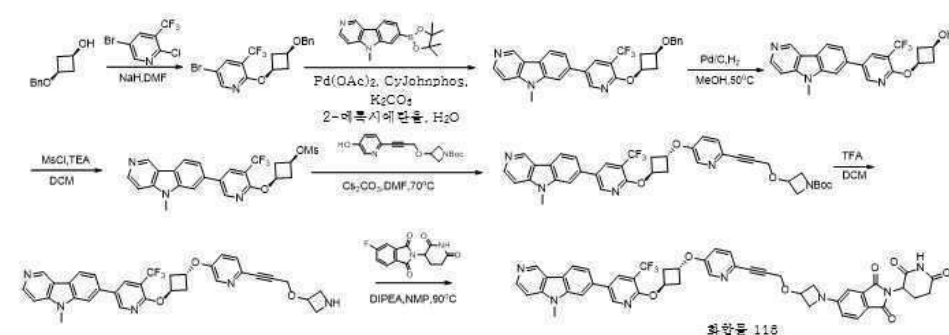
[1669] 예시적인 화합물 118용 합성 방식

[1670] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1671]

[1672] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

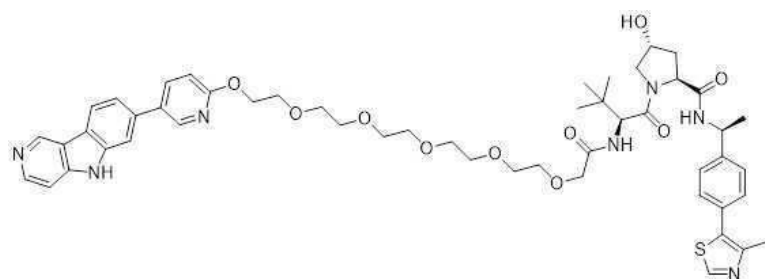


[1673]

[1674] **화합물 118:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.98-2.03 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.70-2.87 (m, 5H), 4.01-4.04 (m, 4H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 5.00-5.06 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.19-8.30 (m, 3H), 8.60-8.64 (m, 2H), 9.38 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 856.5.

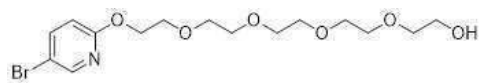
[1675] 예시적인 화합물 121용 합성 방식

[1676] (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[1677]

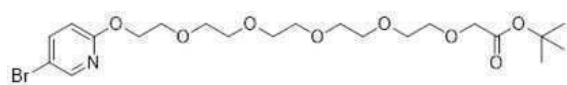
[1678] 1 단계: 14-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올



[1679]

[1680] N,N-디메틸포름아미드(100 mL) 중 3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1,14-디올(20 g, 83.93 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(1.36 g, 34.09 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0° C에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후 5-브로모-2-플루오로피리딘(5 g, 28.41 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 50° C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(150 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(150 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 14-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올을 수득하였다(8 g, 수율 72%).

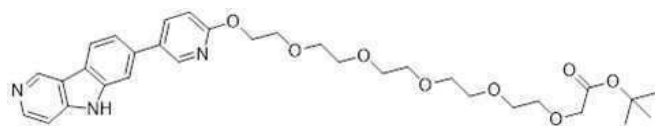
[1681] 2 단계: 3차-부틸 17-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트



[1682]

[1683] 디클로로메탄(20 mL) 및 수산화 나트륨(20 mL, 물 중 35%) 중 14-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(2.00 g, 5.07 mmol) 및 테트라부틸 암모늄 클로라이드(1.41 g, 5.07 mmol)의 교반된 용액에 3차-부틸 2-브로모아세테이트(2.97 g, 5.07 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 실온에서 밤새 교반하였다. 유기층을 수집하고, 수성층을 디클로로메탄(20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수 (20mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜, 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)에 의해 정제하여, 3차-부틸 17-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오일 (1.64 g, 수율 64%)을 무색 오일로서 수득하였다.

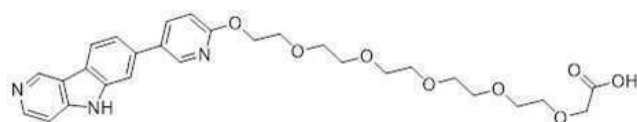
[1684] 3 단계: 3차-부틸 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트



[1685]

[1686] 디옥산(5 mL) 중 7-브로모-5H-피리도[4,3-b]인돌(300 mg, 1.22 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(620 mg, 2.44 mmol) 및 아세트산 칼륨(239 mg, 2.44 mmol)의 교반된 용액에 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 팔라듐(II)디클로라이드(176 mg, 0.24 mmol)를 질소 분위기 하 실온에서 첨가하고, 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 90° C에서 밤새 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물에 14-((5-브로모피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-올(930 mg, 1.83 mmol), 수성 탄산 나트륨 용액(2 N, 3.2 mL) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(70 mg, 0.06 mmol)을 첨가하고; 혼합물을 질소로 3 회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고 수성층을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 회색 오일로서 3차-부틸 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트를 수득하였다(260 mg, 수율 36%).

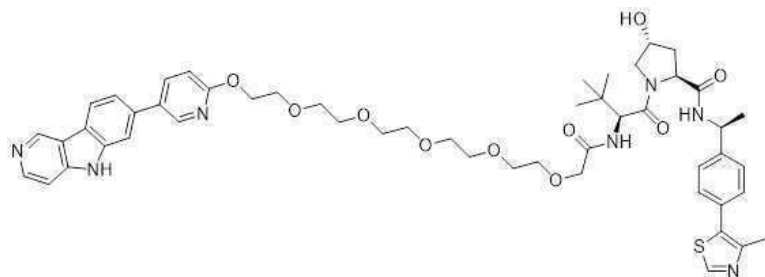
[1687] 4 단계: 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오익산



[1688]

[1689] 디클로로메탄(1 mL) 중 3차-부틸 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트(130 mg, 0.22 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(2 mL)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 갈색 고체로서 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오익산을 수득하였고(120 mg, 조 생성물), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1690] 5 단계: (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코산-1-오일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[1691]

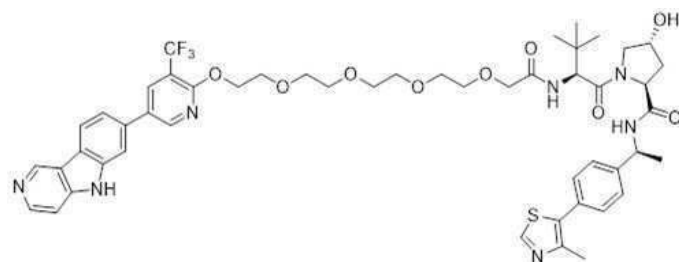
[1692] 무수 N,N-디메틸포름아미드(3 mL) 중 17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오익산(120 mg, 조 생성물), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(105 mg, 0.22 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(142 mg, 1.10 mmol)의 교반된 용액에 HATU (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(167 mg, 0.44 mmol)를 실온에서 첨가하고 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL x 2)로 세척하고 무수 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 (2S,4R)-1-((S)-20-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코산-1-오일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드를 수득하였다(28 mg, 수율 13%).

[1693]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.93 (s, 9H), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.23-3.60 (m, 16H), 3.79 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H), 8.51 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 12.28 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 966.7.

[1694] 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: **화합물 1**, **화합물 5**, **화합물 6**, **화합물 120** 및 **화합물 122**.

[1695] 예시적인 화합물 119용 합성 방식

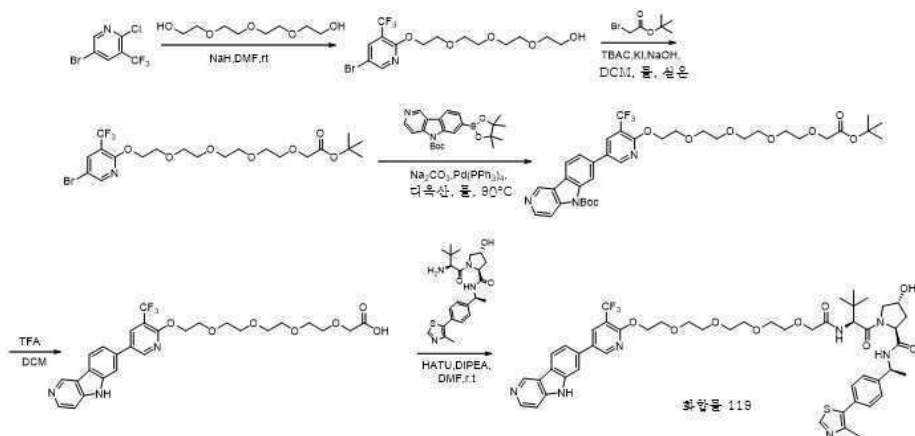
[1696] (2S,4R)-1-((S)-17-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[1697]



[1698] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

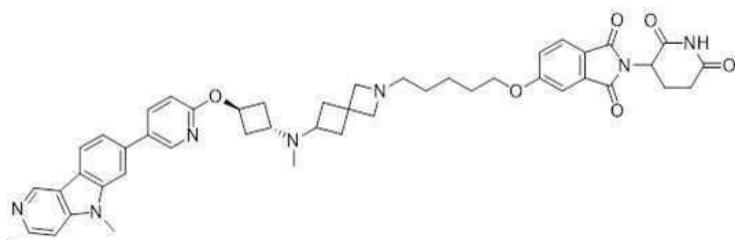


[1699]

[1700] **화합물 119:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  0.93 (s, 9H), 1.35 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.77-1.78 (s, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 14H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.54 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  990.7.

[1701] 예시적인 화합물 126용 합성 방식

[1702] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)아미노)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1703]

[1704] 1 단계: (1r,3r)-3-(메틸아미노)시클로부탄올



[1705]

[1706] 테트라히드로푸란(30 mL) 중 3차-부틸 ((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)카바메이트(2 g, 10.7 mmol) 용액에 리튬 알루미늄 히드라이드(1.6 g, 42.7 mmol)를 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 65° C에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물(1.6 mL), 수산화 나트륨(1.6 mL, 물 중 15%) 및 물(4.8 mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 여과하였다. 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 조 (1r,3r)-3-(메틸아미노)시클로부탄올을 수득하였고(1.3 g), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1707] 2 단계: 3차-부틸 ((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)(메틸)카바메이트

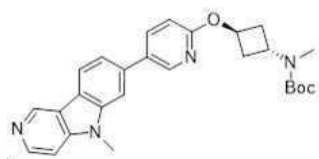


[1708]

[1709] 디클로로메탄(10 mL) 중 (1r,3r)-3-(메틸아미노)시클로부탄올(1.3 g, 12.8 mmol) 및 트리에틸아민(2.6 g, 25.7 mmol) 용액에 디-3차-부틸 카보네이트(4.2 g, 19.28 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 디클로로메탄(10 mL)으로 희석하고 수성 염산(1 N, 10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 33 내지

50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 3차-부틸 ((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)(메틸)카바메이트를 수득하였다(1.2 g, 2개의 단계로부터 수율 56%)를 무색 오일로서 수득하였다.

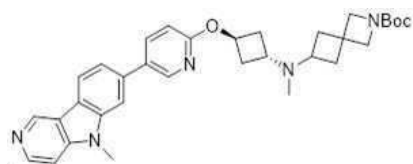
- [1710] 3 단계: 3차-부틸 메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)카바메이트



[1711]

- [1712] 1-메틸피롤리딘-2-온(3 mL) 중 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(300 mg, 1.1 mmol) 및 3차-부틸 ((1r,3r)-3-히드록시시클로부틸)(메틸)카바메이트(218 mg, 1.1 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)을 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실온에서 30 분 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 1 내지 2% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 연 황색 오일로서 3차-부틸 메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)카바메이트를 수득하였다(450 mg, 91%).

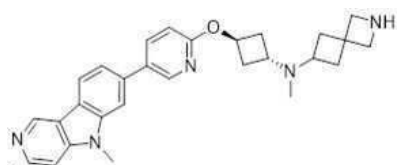
- [1713] 4 단계: 3차-부틸 6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트



[1714]

- [1715] 디클로로메탄(2 mL) 중 3차-부틸 메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)카바메이트(450 mg, 0.98 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(2 mL)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 메탄올(5 mL) 중에서 흡수한 후, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(380 mg, 2.94 mmol), 3차-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(207 mg, 0.98 mmol) 및 아세트산(71 mg, 1.18 mmol)을 0° C에서 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 시아노보로하이드라이드 나트륨(124 mg, 1.96 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고 조 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 3차-부틸 6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트를 수득하였다(240 mg, 2 개의 단계로부터 수율 44%).

- [1716] 5 단계: N-메틸-N-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민



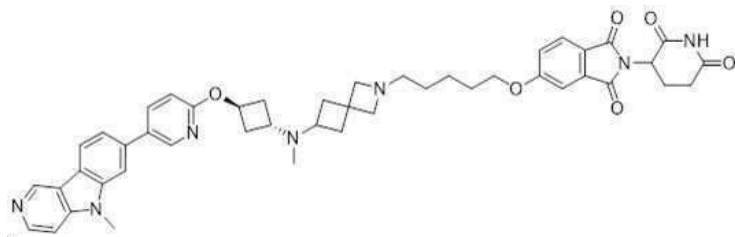
[1717]

- [1718] 무수 디클로로메탄(0.5 mL) 중 3차-부틸 6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(100 mg, 0.18 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 N-메틸-N-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민을 수득하였고(100 mg), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사



용되었다.

- [1719] 6 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



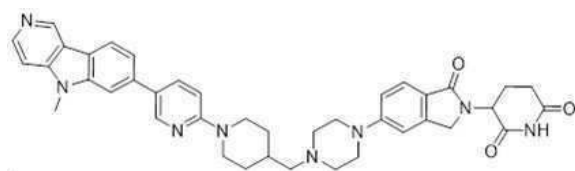
[1720]

- [1721] 메탄올(10 mL) 중 N-메틸-N-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)2-아자스피로[3,3]헵탄-6-아민(100 mg, 조 생성물) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(70 mg, 0.54 mmol) 용액에 5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜타날(65 mg, 0.18 mmol) 및 아세트산(13 mg, 0.21 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고 시아노보로히드라이드 나트륨(23 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였고, 이를 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)아미노)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(57.3 mg, 2 개의 단계로부터 수율 40%).

- [1722]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.42-1.51 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 5H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.98-4.11 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.22-8.32 (m, 3H), 8.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.05 (brs, 1H), 10.51 (brs, 1H), 11.11 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 796.6.

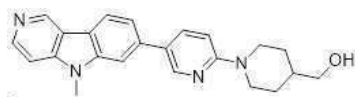
- [1723] 예시적인 화합물 127용 합성 방식

- [1724] 3-(5-(4-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1725]

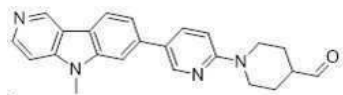
- [1726] 1 단계: (1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올



[1727]

- [1728] 1-메틸피롤리딘-2-온(5mL) 중 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(200 mg, 0.72 mmol) 및 피페리딘-4-일메탄올(108 mg, 0.93 mmol)의 혼합물에 탄산 칼륨(298 mg, 2.16 mmol)을 첨가하고, 이를 질소 분위기 하 100° C에서 밤새 교반하였다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 연황색 고체로서 (1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올을 수득하였다(205 mg, 수율 76%).

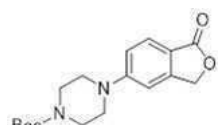
[1729] 2 단계: 1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카브알데히드



[1730]

[1731] 디클로로메탄(3mL) 중 테스-마틴 페리디난(136 mg, 0.32 mmol) 용액에 (1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올 (60 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고 질소 분위기 하 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 프렙 TLS(디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카브알데히드를 수득하였다(58 mg, 수율 97%).

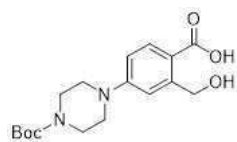
[1732] 3 단계: 3차-부틸 4-(1-옥소-3H-이소벤조푸란-5-일)피페라진-1-카복실레이트



[1733]

[1734] 디옥산(500 mL) 중 5-브로모-3H-이소벤조푸란-1-온(45 g, 211.24 mmol, 1.00 당량) 및 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(39.34 g, 211.24 mmol, 1.00 당량) 용액에 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(19.34 g, 21.12 mmol, 0.10 당량), 4,5-비스 (디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐(12.22 g, 21.12 mmol, 0.10 당량) 및 인산칼륨(89.68 g, 422.48 mmol, 2.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 보호 하에서 100° C로 16 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트:석유 에테르(500 mL, v/v = 1:2)에서 분말화시켰다. 황색 고체로서 3차-부틸 4-(1-옥소-3H-이소벤조푸란-5-일)피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(50 g, 122.5 mmol, 수율 58%, 순도 78%).

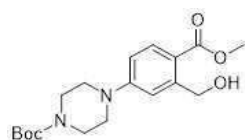
[1735] 4 단계: 4-(4-3차-부톡시카보닐 피페라진-1-일)-2-(히드록시메틸)벤조산



[1736]

[1737] 테트라히드로푸란(150 mL), 메탄올(150 mL) 및 물(150 mL) 중 3차-부틸 4-(1-옥소-3H-이소벤조푸란-5-일)피페라진-1-카복실레이트(47.8 g, 150.14 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 수산화나트륨(24 g, 600 mmol, 4.00 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 수성 염산 용액(1M)으로 pH = 4 내지 5로 조정하고 에틸 아세테이트(100 mL x 5)로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 에틸 아세테이트:석유 에테르(450 mL, v: v = 1:2)에서 분말화시켰다. 황색 고체로서 4-(4-3차-부톡시카보닐 피페라진-1-일)-2-(히드록시메틸)벤조산을 수득하였다(40 g, 118.91 mmol, 수율 79%).

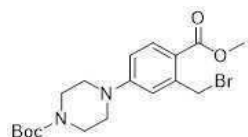
[1738] 5 단계: 3차-부틸 4-[3-(히드록시메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트



[1739]

[1740] 메탄올(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL) 중 4-(4-3차-부톡시카보닐피페라진-1-일)-2-(히드록시메틸)벤조산 (20 g, 59.46 mmol, 1.00 당량) 용액에 TMS-디아조메탄(2 M, 89 mL, 3.00 당량)을 -10° C에서 첨가하였다. 용액을 -10° C에서 0.25 시간 동안 교반하였다. 용액을 물(300 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시켰다. 갈색 오일로서 3차-부틸 4-[3-(히드록시메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(20.84 g, 조 생성물).

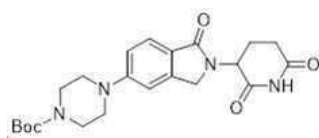
[1741] 6 단계: 3차-부틸 4-[3-(브로모메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트



[1742]

[1743] 테트라히드로푸란(200 mL) 중 3차-부틸 4-[3-(히드록시메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트 (20.84 g, 59.47 mmol, 1.00 당량) 용액에 트리페닐포스핀(23.4 g, 89.21 mmol, 1.50 당량) 및 테트라브로모메탄(29.58 g, 89.21 mmol, 1.50 당량)을 첨가하였다. 용액을 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 용액을 물(200 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 상태에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르 = 1: 50 내지 1:8)로 정제하였다. 담황색 오일로서 3차-부틸 4-[3-(브로모메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(12 g, 29.03 mmol, 수율 49%).

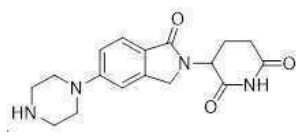
[1744] 7 단계: 3차-부틸 4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-카복실레이트



[1745]

[1746] 아세트니트릴(300 mL) 중 3차-부틸 4-[3-(브로모메틸)-4-메톡시카보닐-페닐]피페라진-1-카복실레이트(12 g, 29.03 mmol, 1.00 당량) 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온; 염화수소(7.17 g, 43.55 mmol, 1.50 당량) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(11.26 g, 87.09 mmol, 15 mL, 3.00 당량)을 첨가하였다. 용액을 80° C에서 16 시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 거의 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 20° C로 냉각시키고 여과하였다. 고체를 아세트니트릴(30 mL)로 세척하였다. 백색 고체로서 3차-부틸 4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-카복실레이트를 수득하였다(6 g, 14 mmol, 수율 48%).

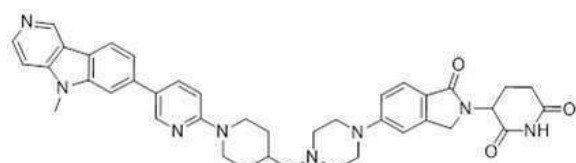
[1747] 8 단계: 3-(1-옥소-5-피페라진-1-일-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1748]

[1749] 디옥산(70 mL) 중 3차-부틸 4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1-옥소-이소인돌린-5-일] 피페라진-1-카복실레이트(6 g, 14 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 염화수소/디옥산(4 M, 100 mL, 28.57 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(400 mL)에 붓고 30 분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 고체를 수집하였다. 백색 고체로서 3-(1-옥소-5-피페라진-1-일-이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온을 수득하였다(5 g, 13.71 mmol, 수율 98% 수율, 염산 염).

[1750] 9 단계: 3-(5-(4-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1751]

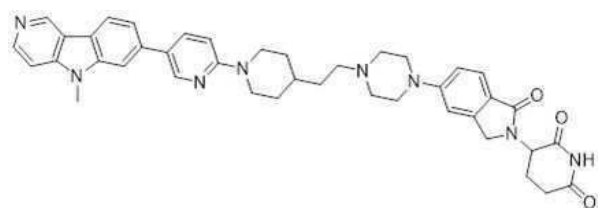
[1752] 메탄올(4mL) 중 1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카브알데히드(58 mg, 0.15 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(32 mg, 0.23 mmol), 3-(1-옥소-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(51 mg, 0.15 mmol) 및 아세트산(0.5 mL)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 시아노보로히드라이드 나트륨(21 mg, 2.10 mmol)를 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 식염수(30 mL) 사이에서 분리시키고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 연황색 고체로서 3-

(5-(4-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온을 수득하였다(57 mg, 수율 53%).

[1753]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.11-1.23 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.60 (br, 4H), 2.86-2.94 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 4.21 (d,  $J$  = 16.8 Hz, 1H), 4.32-4.41(m, 3H), 5.05 (dd,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.53 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). (M+H) $^+$  683.5.

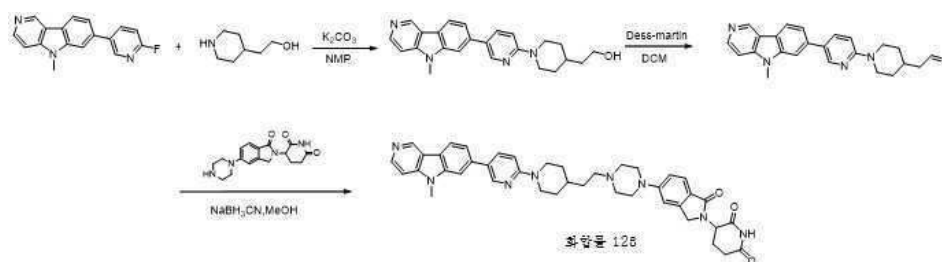
[1754] 예시적인 화합물 128용 합성 방식

[1755] 3-(5-(4-(2-(1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[1756]

[1757] 화합물 127에 대해 기술된 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 제조되었다.

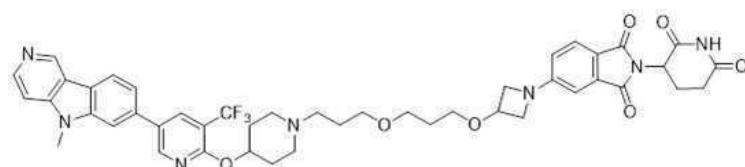


[1758]

[1759] 화합물 128:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.16-1.23 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.61 (br, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.38-2.41 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 3H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). (M+H) $^+$  697.6.

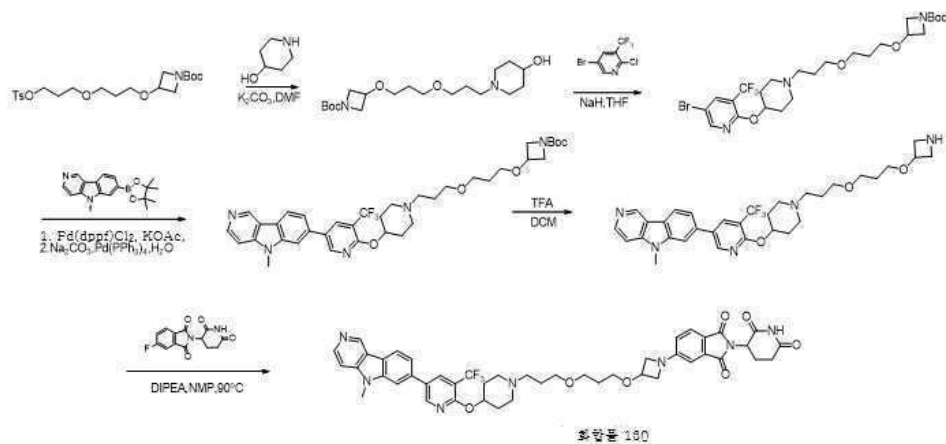
[1760] 예시적인 화합물 130용 합성 방식

[1761] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(3-(4-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-일)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1762]

[1763] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

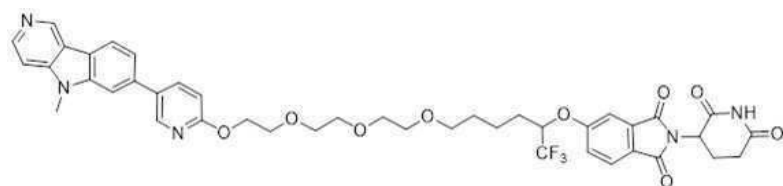


[1764]

[1765] 화합물 130:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.74-1.80 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.67-2.91 (m, 4H), 3.41-3.50 (m, 8H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.25 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.05 (dd,  $J$  = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 6.66 (dd,  $J$  = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 3 H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 8.51 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). (M+H) $^+$  854.6.

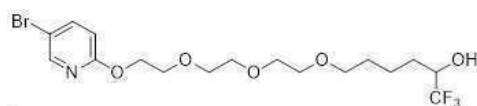
[1766] 예시적인 화합물 129용 합성 방식

[1767] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((1,1,1-트리플루오로-6-(2-(2-(2-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)헥산-2-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1768]

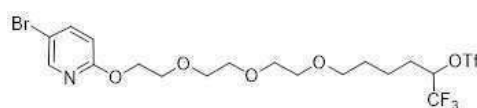
[1769] 1 단계: 6-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,1,1-트리플루오로헥산-2-올



[1770]

[1771] THF 중 5-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)펜타날(575 mg, 1.47 mmol)[전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 제조됨] 및  $\text{CF}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (320 mg, 2.21 mmol) 용액에 TBAF(1 M, 2.2 mL, 2.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 1 N HCl(3 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA(30 mL)로 추출하고, 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(PE:EA = 2:1)로 정제하여 6-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,1,1-트리플루오로헥산-2-올을 수득하였다(400 mg, 수율 60%).

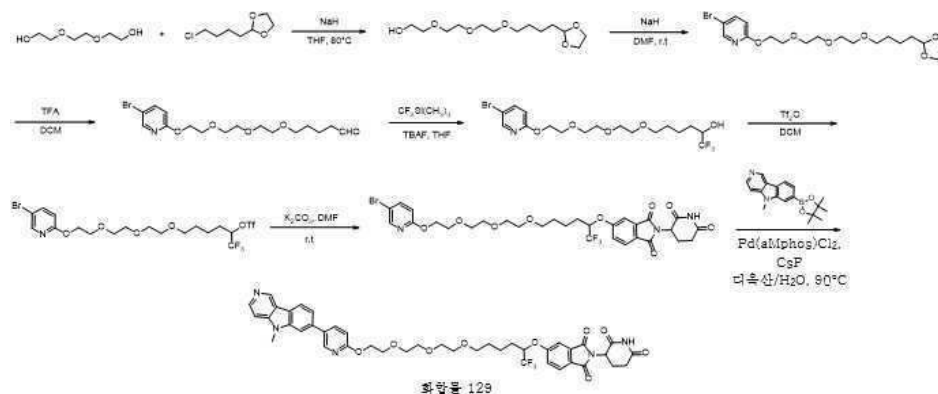
[1772] 2 단계: 6-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,1,1-트리플루오로헥산-2-일트리플루오로메탄술포네이트



[1773]

[1774] DCM 중 6-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,1,1-트리플루오로헥산-2-올(130 mg,

0.28 mmol) 및 피리딘(67 mg, 0.85 mmol) 용액에  $\text{Ti}_2\text{O}_3$ (120 mg, 0.42 mmol)를  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 실온으로 가온하였다. 반응물을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 물, 식염수로 세척하고 진공 하에 농축시켜 6-(2-(2-(2-(5-브로모피리딘-2-일옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,1,1-트리플루오로헥산-2-일트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다(160 mg, 96%).

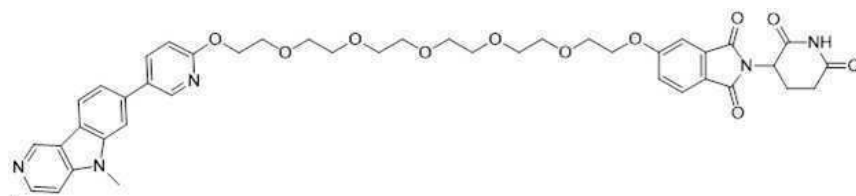


[1775]

**화합물 129:**  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.55-3.80 (m, 9H), 3.39-3.50 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 6H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  818.5.

**예시적인 화합물 131용 합성 방식**

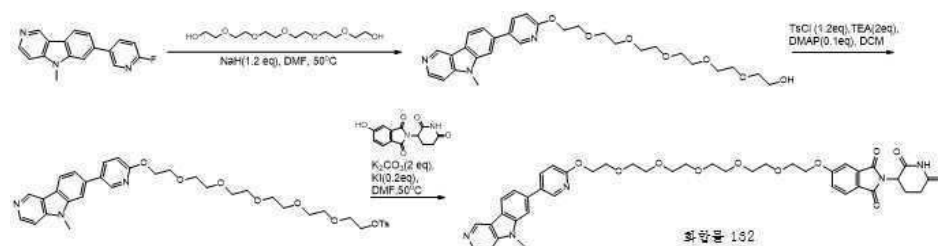
2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((17-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1779]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[1780]



[1781]

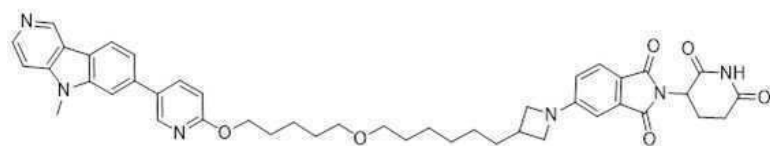
**화합물 131과 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: 화합물 132**

**예시적인 화합물 133용 합성 방식**

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(6-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)헥실)아세트딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[1784]





[1785]

[1786]

1 단계: (6-(벤질옥시)헥실)마그네슘 브로마이드

[1787]



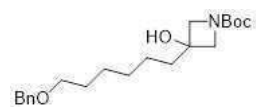
[1788]

무수 테트라히드로푸란(100 mL) 중 (((6-브로모헥실)옥시)메틸)벤젠(10 g, 0.037 mol), 마그네슘(1.33 g, 0.055 mol) 및 요오드(200 mg)의 현탁액을 50° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 요오드는 사라지고, 혼합물을 또 다른 1 시간 동안 교반하여 (6-(벤질옥시)헥실)마그네슘 브로마이드(조 생성물)를 수득하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1789]

2 단계: 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트

[1790]



[1791]

무수 테트라히드로푸란(50 mL) 중 3차-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(5.2 g, 0.031 mol) 용액에 (6-(벤질옥시)헥실)마그네슘 브로마이드를 0° C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(100 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 33 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다(1.7 g, 2개의 단계로부터 수율 12%).

[1792]

3 단계: 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실리덴)아제티딘-1-카복실레이트

[1793]



[1794]

톨루엔(10mL) 중 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실)-3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트(800 mg, 2.2 mmol)의 교반된 용액에 1-메톡시-N-트리에틸암모니오술포닐-메탄이미데이트(버지스(Burgess) 시약)(1.57 g, 6.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 90° C까지 가온하고 이 온도에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실리덴)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다(125 mg, 수율 16%).

[1795]

4 단계: 3차-부틸 3-(6-히드록시헥실)아제티딘-1-카복실레이트

[1796]



[1797]

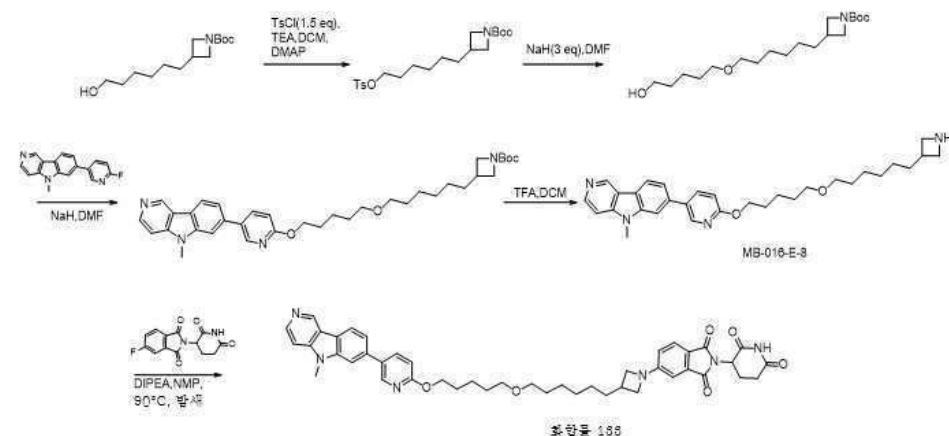
메탄올(30 mL) 중 3차-부틸 3-(6-(벤질옥시)헥실리덴)아제티딘-1-카복실레이트(125 mg, 0.36 mmol) 탄소 상 팔라듐(10%, 50 mg)의 혼합물을 수소 분위기 하(수소 풍선) 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 탄소 상의 팔라듐을 여과로 제거하고 메탄올(5 mL x 2)로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 3차-부틸 3-(6-히드록시헥실)아제티딘-1-카복실레이트를 수득하였다(88 mg, 수율 95%).

[1798]

3차-부틸 3-(6-히드록시헥실)아제티딘-1-카복실레이트는 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상의 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 를 하기 계획에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-(6-((5-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)펜틸)옥시)헥실)아제티딘-1-일)이소인돌린-



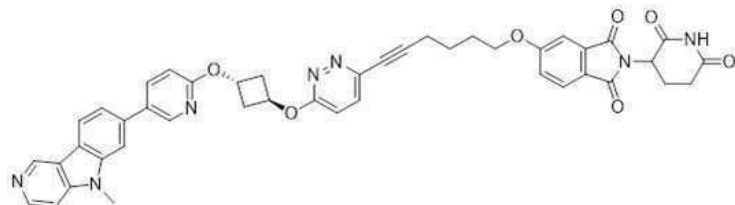
1,3-디온으로 전환되었다.



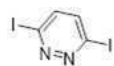
**화합물 133:**  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1.24-1.35 (m, 7H), 1.46-1.57 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 3H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.06-4.08 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.03-5.06 (m, 1H), 6.54-6.66 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.57-7.71 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.34-8.36 (m, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  757.6.

예시적인 화합물 134용 합성 방식

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-(6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리다진-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온

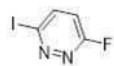


1 단계: 3,6-디요오도피리다진



아세톤(50 mL) 중 3,6-디클로로피리다진(5.0 g, 34.0 mmol) 및 요오드화 나트륨(50 g, 0.68 mol)의 혼합물을  $65^\circ\text{C}$ 에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(200 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 40% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 갈색 고체로서 3,6-디요오도피리다진을 수득하였다(5.4 g, 4.9 mol, 수율 48%).

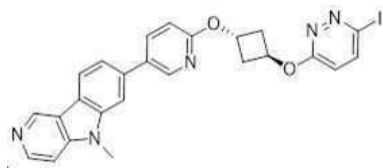
2 단계: 3-플루오로-6-요오도피리다진



디메틸 술폭시드(10 mL) 중 3,6-디클로로피리다진(1 g, 3.0 mmol), 불화 세슘(413 mg, 0.9 mol)의 혼합물을  $140^\circ\text{C}$ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 3-플루오로-6-요오도피리다진을 수득하였다(840 mg).

3 단계: 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오도피리다진-3-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-

b]인돌



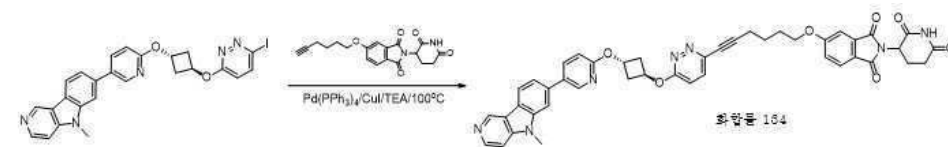
[1811]

[1812]

1-메틸피롤리딘-2-온(5 mL) 중 (1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올(100 mg, 0.29 mmol), 3-플루오로-6-요오도피리다진(300 mg, 0.10 mmol)에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(110 mg, 2.7 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1 시간 동안 실온까지 가온시켰다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 20% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 갈색 고체로서 7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오도피리다진-3-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(70 mg, 0.13 mmol, 수율 44%).

[1813]

7-(6-((1r,3r)-3-((6-요오도피리다진-3-일)옥시)시클로부탄올)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌은 전술한 절차(화합물 73의 6 단계 및 화합물 180의 1 단계)를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)피리다진-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환된다.



[1814]

[1815]

화합물 134:  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.74-1.78 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 4H), 2.68-2.71 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.27 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.45-5.48 (m, 1H), 5.55-5.58 (m, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 7.82 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.33 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). (M+H) $^+$  776.5.

[1816]

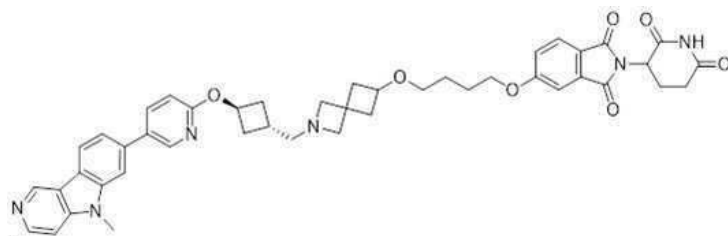
또한, 화합물 149는 화합물 102 내지 화합물 110의 전환에 대해 전술한 수소화 절차를 사용하여 화합물 134로부터 제조되었다.

[1817]

예시적인 화합물 145용 합성 방식

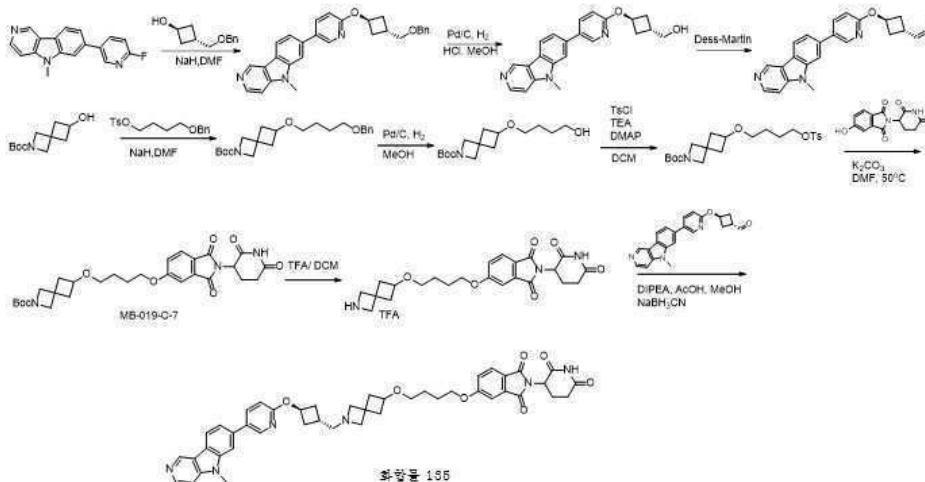
[1818]

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄올)메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부탄올)이소인돌린-1,3-디온



[1819]

[1820] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

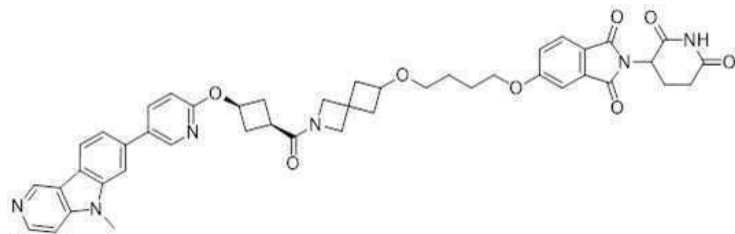


[1821]

[1822] **화합물 135:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.60-1.80 (m, 6H), 1.92-2.07 (m, 5H), 2.16-2.26 (m, 3H), 2.34-2.40 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.18 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 5.05-5.27 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  783.6.

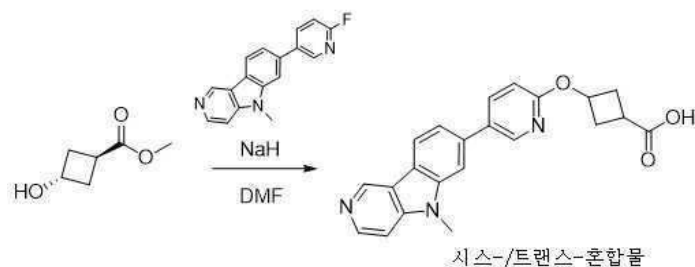
[1823] 예시적인 화합물 136용 합성 방식

[1824] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온

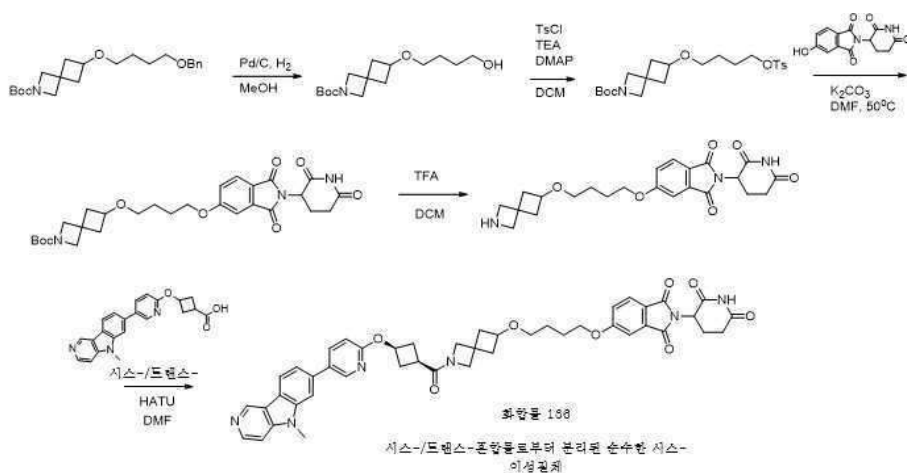


[1825]

[1826] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1827]



[1828]

[1829]

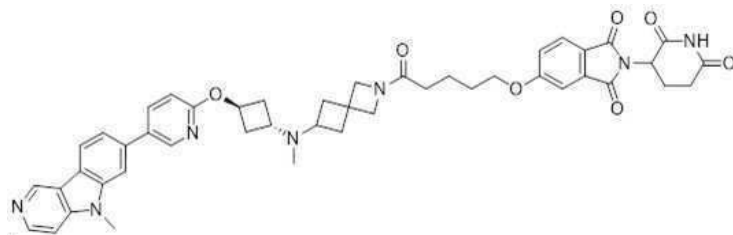
**화합물 136:** <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 4H), 2.14-2.20 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 4H), 2.72-2.76 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). (M+H)<sup>+</sup> 797.5.

[1830]

**예시적인 화합물 137용 합성 방식**

[1831]

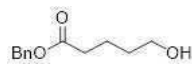
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1*r*,3*r*)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)아미노)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)-5-옥소펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1832]

[1833]

1 단계: 벤질 5-히드록시펜타노에이트



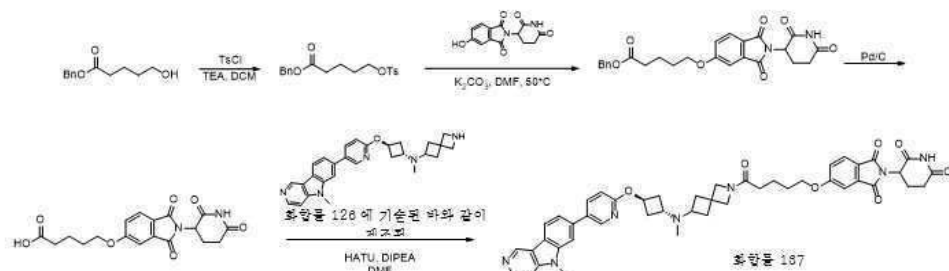
[1834]

[1835]

물(15 ml) 중 테트라히드로-2H-피란-2-온(1 g, 10 mmol) 및 수산화 나트륨(400 mg, 10 mmol)의 혼합물을 70° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 아세톤(20 mL)에 용해시키고, 테트라부틸암모늄 브로마이드(161 mg, 0.5 mmol) 및 벤질 브로마이드(2 g, 12 mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 60° C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 33 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 벤질 5-히드록시펜타노에이트를 수득하였다(500 mg, 24%).

[1836]

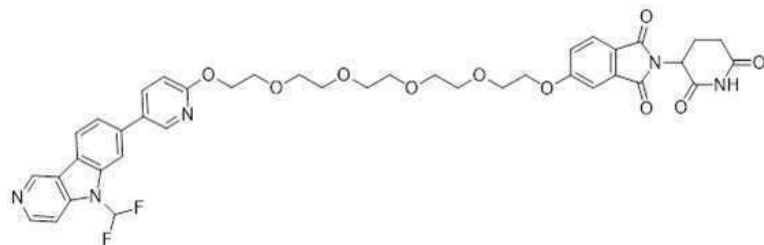
벤질 5-히드록시펜타노에이트는 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((5-(6-(메틸((1*r*,3*r*)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)아미노)-2-아자스피로[3,3]헵탄-2-일)-5-옥소펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



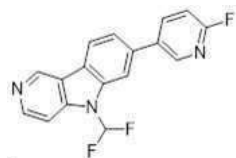
**화합물 137:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.58–1.63 (m, 2H), 1.72–1.77 (m, 2H), 2.03–2.11 (m, 3H), 2.33–2.47 (m, 8H), 2.54–2.62 (m, 2H), 2.78–2.90 (m, 3H), 3.41–3.48 (m, 3H), 3.75–3.79 (m, 1H), 3.80–3.87 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.13–4.18 (m, 3H), 5.10–5.14 (m, 1H), 5.25–5.28 (m, 1H), 6.96–7.00 (m, 1H), 7.33–7.42 (m, 2H), 7.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.80–7.84 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.23–8.26 (m, 1H), 8.39 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.57–8.67 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  810.6.

### 예시적인 화합물 138용 합성 방식

5-((14-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

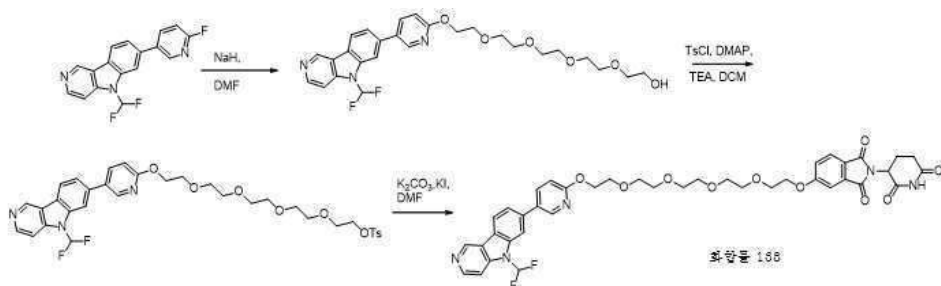


1 단계: 5-(디플루오로메틸)-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌



건조 N,N-디메틸포름아미드(6 mL) 중 7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌(500 mg, 1.90 mmol) 용액에 수소화 나트륨(미네랄 오일 중 60%)(380 mg, 9.50 mmol)을 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 후 2-클로로-2,2-디플루오로아세트(580 mg, 3.80 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 80° C에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 5-(디플루오로메틸)-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였다(35 mg, 수율 6%).

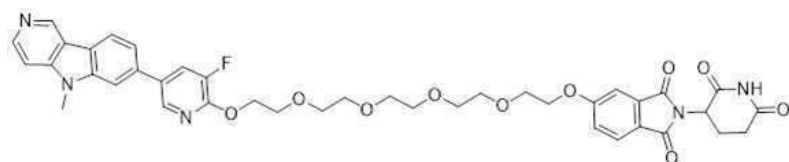
5-(디플루오로메틸)-7-(6-플루오로피리딘-3-일)-5H-피리도[4,3-b]인돌은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 5-((14-((5-(5-(디플루오로메틸)-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



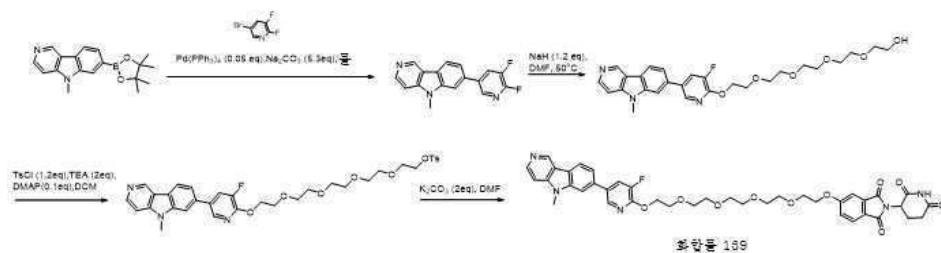
**화합물 138:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.01-2.04 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.78 (s, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.11 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.36-8.50 (m, 2H), 8.61-8.65 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).  $(\text{M}+\text{H})^+$  788.5.

#### 예시적인 화합물 139용 합성 방식

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((3-플루오로-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온

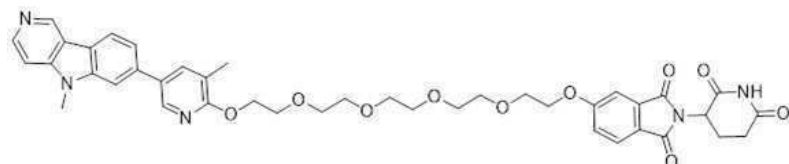


전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

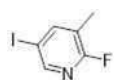


#### 예시적인 화합물 140용 합성 방식

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((3-메틸-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



1 단계: 2-플루오로-5-요오도-3-메틸피리딘



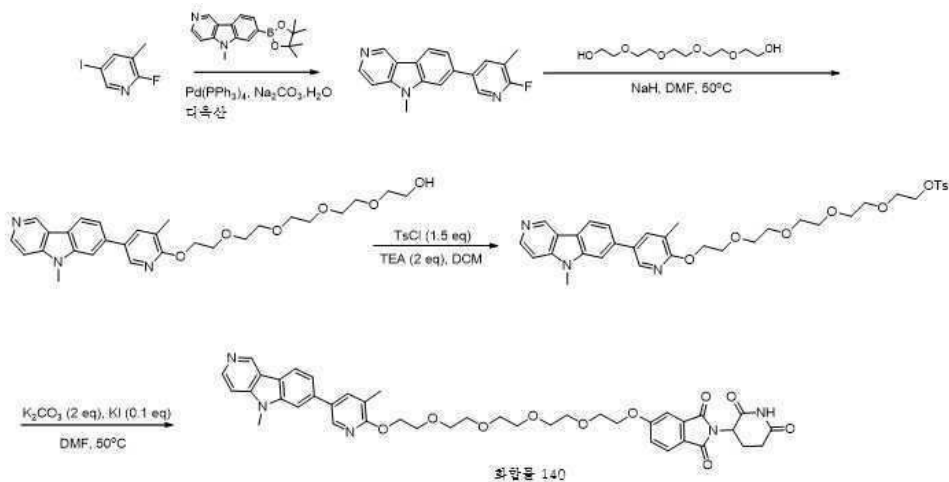
N,N-디메틸아세트아미드(10 mL) 중 6-플루오로-5-메틸피리딘-3-아민(300 mg, 2.4 mmol)의 혼합물에 요오드화 칼륨(395 mg, 2.4 mmol), 요오드(306 g, 1.2 mmol), 요오드화 구리(I)(137 mg, 0.72 mmol) 및 3차-부틸 니트라이트(1.7 g, 14.4 mmol)를 첨가하고 90° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸



아세테이트로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 2-플루오로-5-요오도-3-메틸피리딘을 수득하였다(350 mg, 수율 62%).

[1859]

2-플루오로-5-요오도-3-메틸피리딘은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((3-메틸-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



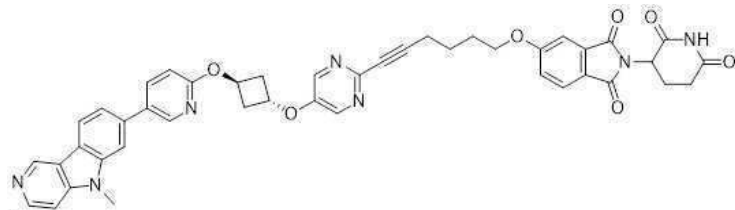
[1860]

[1861]

예시적인 화합물 141용 합성 방식

[1862]

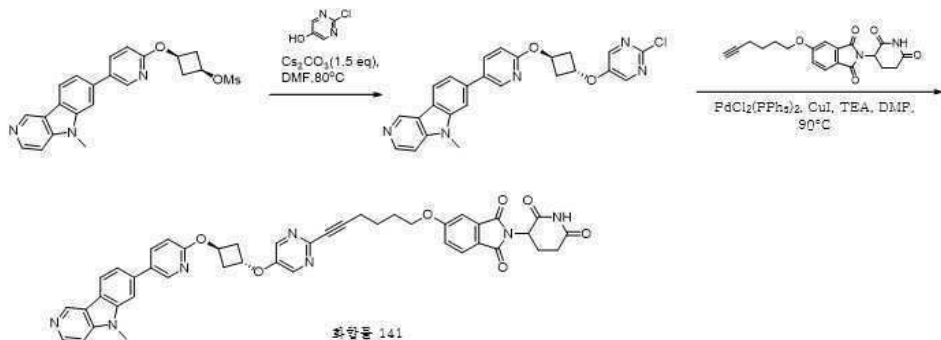
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((6-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리미딘-2-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1863]

[1864]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1865]

[1866]

또한, 화합물 151은 화합물 102 내지 화합물 110의 전환에 대해 전술한 수소화 절차를 사용하여 화합물 134로부터 제조되었다.

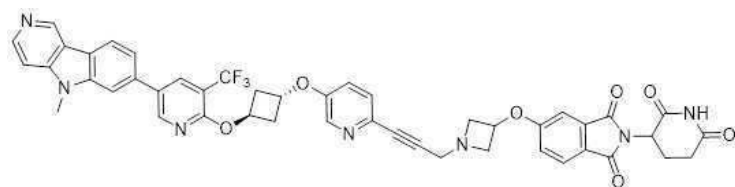
[1867]

예시적인 화합물 142용 합성 방식

[1868]

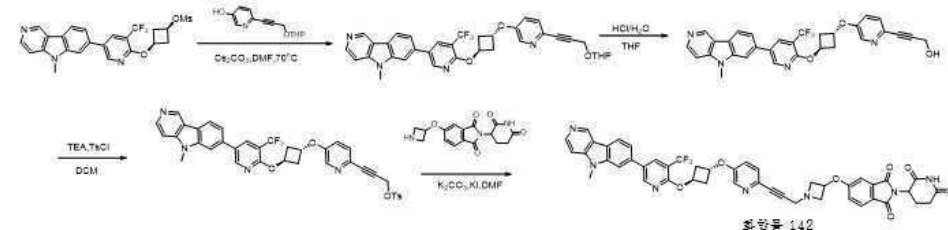
2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온





[1869]

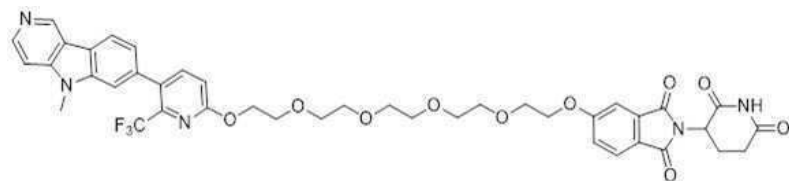
[1870] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1871]

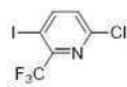
[1872] 예시적인 화합물 143용 합성 방식

[1873] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[1874]

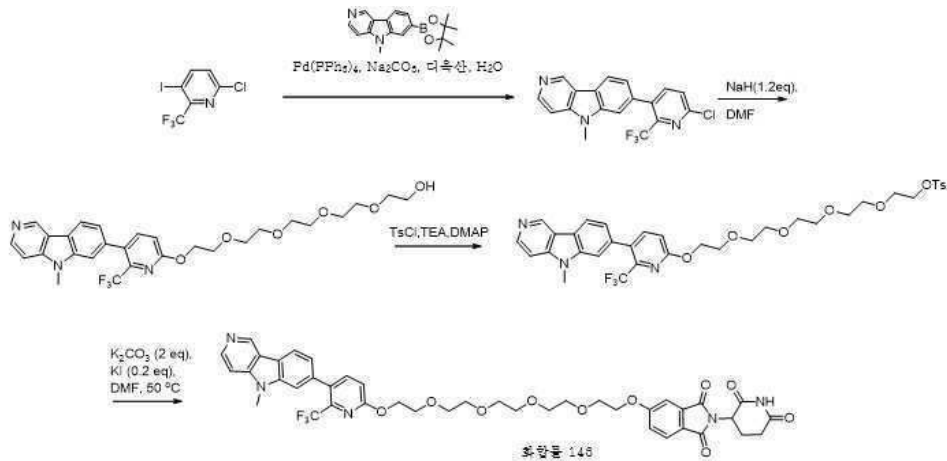
[1875] 1 단계: 6-클로로-3-요오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘



[1876]

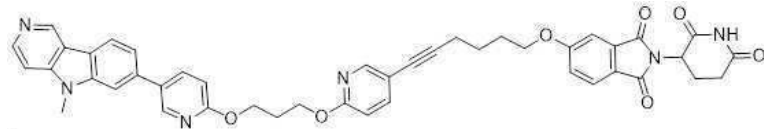
[1877] 테트라히드로푸란(15 mL) 중 리튬 디소프로필아미드(THF 중 2 M, 3.03 mmol) 용액에 테트라히드로푸란(5mL) 중 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘(500 mg, 2.75 mmol) 용액을 질소 분위기 하 -65° C에서 첨가하였다. 어두운 갈색 용액을 -65° C에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 테트라히드로푸란(5 mL) 중 요오드(0.7 g, 2.75 mmol) 용액을 -65° C에서 20 분 이내로 첨가하였다. 같은 온도에서 추가로 20 분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 염산(2 M, 6 mL)으로 0° C로 급냉시키고 20 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 1% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 갈색 오일로서 6-클로로-3-요오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘을 수득하였다(316 mg, 수율 37%).

[1878] 6-클로로-3-요오도-2-(트리플루오로메틸)피리딘은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((14-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

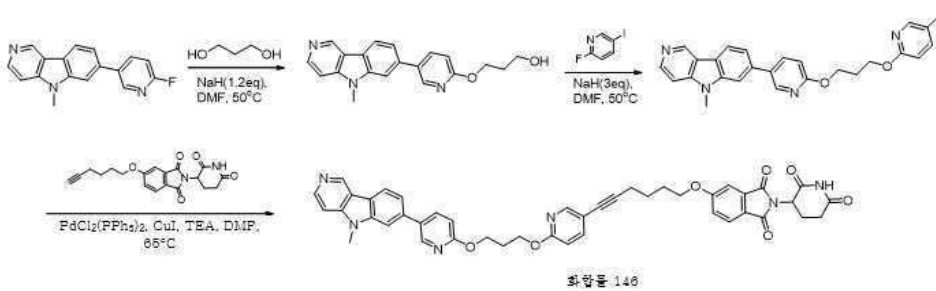


**예시적인 화합물 146용 합성 방식**

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((6-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-3-일)헥스-5-인-1-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온

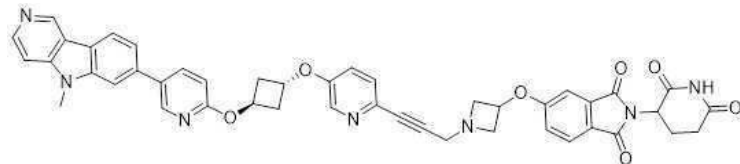


전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

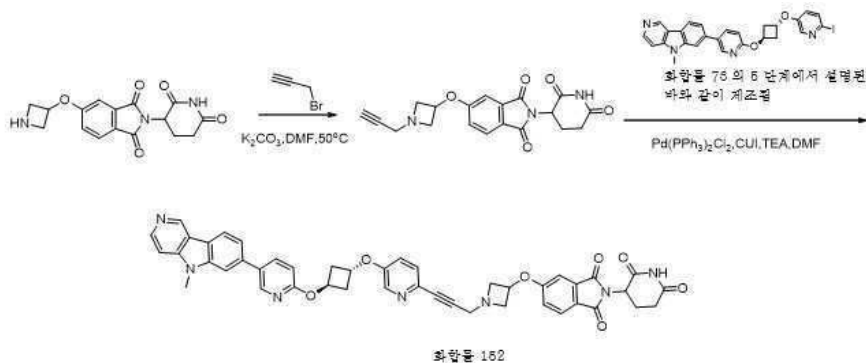


**예시적인 화합물 152용 합성 방식**

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(3-(5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)아제티딘-3-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온



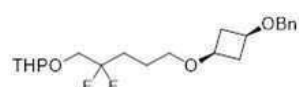
[1888] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1889]

[1890] 예시적인 화합물 150용 합성 방식

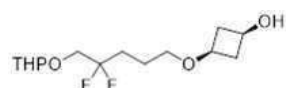
[1891] 1 단계: 2-[5-(3-벤질옥시시클로부톡시)-2,2-디플루오로-헵톡시]테트라히드로피란



[1892]

[1893] *N,N*-디메틸포름아미드(100 mL) 중 3-벤옥시시클로부탄올(2.59 g, 14.53 mmol, 1.10 당량) 용액에 수소화 나트륨(581 mg, 14.53 mmol, 미네랄 오일 중 60%, 1.10 당량)을 질소 분위기 하 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 0.5 시간 동안 교반하고, *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중 (4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-헵틸) 4-메틸벤젠설포네이트(5.0 g, 13.21 mmol, 1.00 당량)[**화합물 171**에 대해 기술한 바와 같이 제조됨] 용액을 0° C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 60° C에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25° C로 냉각시키고 얼음물(w/w = 1/1)(30 mL)에 붓고 15 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(100 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수로 세척하고(100 mL X 3), 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0, 20/1)로 정제하여 무색 오일로서 2-[5-(3-벤질옥시시클로부톡시)-2,2-디플루오로-헵톡시]테트라히드로피란을 수득하였다(1.75 g, 4.21 mmol, 수율 32%).

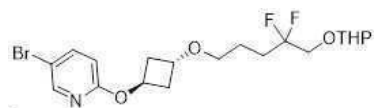
[1894] 2 단계: 3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-헵톡시)시클로부탄올



[1895]

[1896] 메탄올(30 mL) 중 2-[5-(3-벤질옥시시클로부톡시)-2,2-디플루오로-헵톡시]테트라히드로피란(1.75 g, 4.55 mmol, 1.00 당량) 용액에 활성탄 촉매 상의 팔라듐(1.0 g, 순도 10%)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 수소 분위기 하(15 Psi) 25° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10:1 내지 1:1)로 정제하여 무색 오일로서 3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-헵톡시)시클로부탄올을 수득하였다(1.2 g, 4.08 mmol, 수율 90%).

[1897] 3 단계: 5-브로모-2-[3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-헵톡시)시클로부톡시]피리딘



[1898]

[1899] 톨루엔(60 mL) 중 3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-헵톡시)시클로부탄올(1.2 g, 4.08 mmol, 1.00 당량) 및 5-브로모피리딘-2-올(1.06 g, 6.12 mmol, 1.50 당량)의 혼합물에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(1.54 g, 6.12 mmol, 1.50 당량) 및 트리부틸포스페이트(1.24 g, 6.12 mmol, 1.50 당량)를 질소 분위기 하 0° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 110° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25° C로 냉각시키고 감압 하 45° C에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(w/w = 1/1)(30 mL)에 붓고 15 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(50 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로

건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1, 50/1)로 정제하였다. 황색 오일로서 5-브로모-2-[3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜톡시)시클로부톡시]피리딘을 수득하였다(1.36 g, 3.02 mmol, 수율 74.0%).

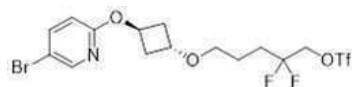
[1900] 4 단계: 5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-펜탄-1-올



[1901]

[1902] 테트라히드로피란(25 mL) 중 5-브로모-2-[3-(4,4-디플루오로-5-테트라히드로피란-2-일옥시-펜톡시) 시클로부톡시]피리딘(1.1 g, 2.44 mmol, 1.00 당량)의 혼합물에 염화수소(4 M, 10 mL, 16.38 당량)를 질소 분위기 하에서 한번에 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수소카보네이트 나트륨(20 mL)에 붓고 15분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(50 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1, 5/1)로 정제하여 무색 오일로서 5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-펜탄-1-올을 수득하였다(700 mg, 1.91 mmol, 수율 78%).

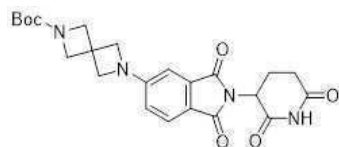
[1903] 5 단계: [5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-펜틸] 트리플루오로메탄술포네이트



[1904]

[1905] 디클로로메탄(10 mL) 중 5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-펜탄-1-올(400 mg, 1.09 mmol, 1.00 당량) 및 트리에틸아민(552 mg, 5.46 mmol, 5.00 당량)의 혼합물에 트리플루오로메탄술포닐 클로라이드(368 mg, 2.18 mmol, 2.00 당량)를 질소 분위기 하 0° C에서 첨가하였다. 첨가를 마친 후, 반응 혼합물을 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하 40° C에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 무색 오일로서 [5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-펜틸] 트리플루오로메탄술포네이트를 수득하였다(465 mg, 0.93 mmol, 수율 85%).

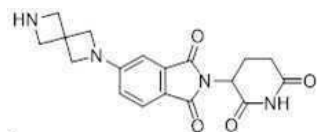
[1906] 6 단계: 3차-부틸 6-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트



[1907]

[1908] (메틸술피닐)메탄(5 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-이소인돌린-1,3-디온(300 mg, 1.09 mmol, 1.00 당량) 및 3차-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트; 옥살산(317 mg, 0.65 mmol, 0.60 당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(561 mg, 4.34 mmol, 4.00 당량)을 질소 분위기 하에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 120° C로 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(w/w = 1/1)(30 mL)에 붓고 10 분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(50 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트(1:1, 50mL)로 분할화시켜 황색 고체로서 3차-부틸 6-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트를 수득하였다(420 mg, 0.92 mmol, 수율 85%).

[1909] 7 단계: 5-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온

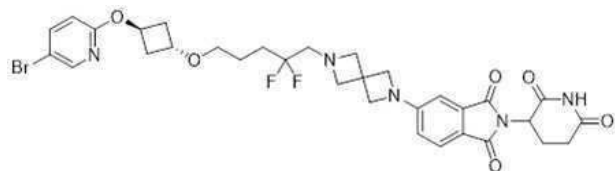


[1910]

[1911] 트리플루오로아세트산(1 mL) 및 디클로로메탄(10 mL) 중 3차-부틸 6-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트(420 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량)의 혼합물을 질소 분위기 하 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하 45

° C에서 농축시켰다. 혼합물을 세미-프렙 역상 HPLC(컬럼: 포노메닉스 시네르지 Max-RP 250\*50 mm\*10 um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B%: 5ACN%-30ACN%, 15 분; 50% 분)로 농축시켜 황색 고체로서 5-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온 포름산염을 수득하였다(260 mg, 0.64 mmol, 수율 70%).

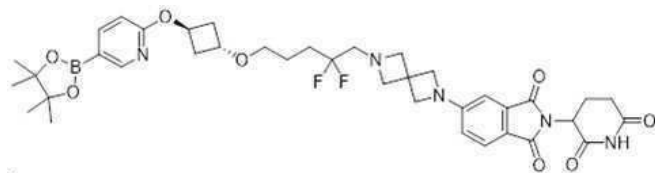
- [1912] 8 단계: 5-[6-[5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온



[1913]

- [1914] 아세트니트릴(25 mL) 및 (메틸술피닐)메탄(5 mL) 중 5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-헨틸] 트리플루오로메탄술포네이트(460 mg, 0.92 mmol, 1.00 당량) 및 5-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온 포름산염(443 mg, 1.11 mmol, 1.20 당량)의 혼합물에 탄산 칼륨(255 mg, 1.85 mmol, 2.00 당량)을 질소 분위기 하 25° C 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 10 시간 동안 교반하였다. LC-MS는 5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-헨틸] 트리플루오로메탄술포네이트가 완전히 소모되었음을 나타냈고, 목적하는 MS를 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었다. 현탁액을 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 식염수(30 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1, 1/3)로 정제하여 황색 고체로서 5-[6-[5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(320 mg, 0.45 mmol, 수율 49%).

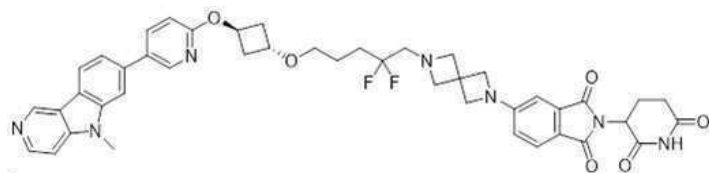
- [1915] 9 단계: 5-[6-[2,2-디플루오로-5-[3-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온



[1916]

- [1917] 디옥산(10 mL) 중 5-[6-[5-[3-[(5-브로모-2-피리딜)옥시]시클로부톡시]-2,2-디플루오로-헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란(86 mg, 0.34 mmol, 1.20 당량), 아세트산 칼륨(55 mg, 0.56 mmol, 2.00 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 복합 물질(23 mg, 0.02 mmol, 0.10 당량)을 탈기하고, 이어서 질소 분위기 하에서 90° C로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 프렙-TLC(디클로로메탄:메탄올 = 20:1)로 정제하여 황색 오일로서 5-[6-[2,2-디플루오로-5-[3-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(200 mg, 0.26 mmol, 수율 94%).

- [1918] 10 단계: 5-[6-[2,2-디플루오로-5-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온



[1919]

- [1920] *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 및 물(0.5 mL) 중 5-[6-[2,2-디플루오로-5-[3-[[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2-피리딜]옥시]시클로부톡시]헨틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온

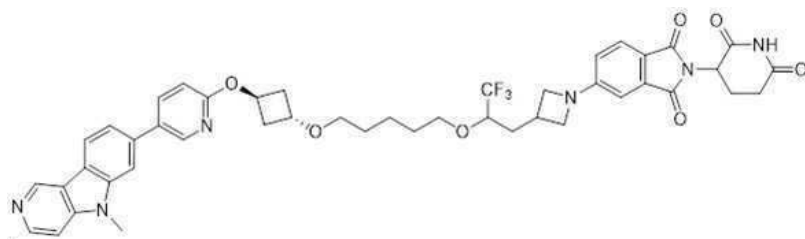


리딜)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량), 7-브로모-5-메틸-피리도[4,3-b]인돌(69 mg, 0.26 mmol, 1.00 당량), 탄산나트륨(56 mg, 0.53 mmol, 2.00 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(I I)디클로라이드 디클로로메탄 복합 물질(21 mg, 0.02 mmol, 0.10 당량)을 탈기하고, 이어서 질소 분위기 하에서 90° C로 2 시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 25° C로 냉각시키고 여과하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 식염수(30 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 혼합물을 세미-프랩 역상 HPLC(물 줄 18 내지 48% 아세토니트릴 + 0.225% 포름산, 10 분 이상)로 정제하였다. 이어서 수집된 분획을 농축시켜 아세토니트릴의 대부분을 제거하였다. 용액을 동결건조시켰다. 황색 고체로서 5-[6-[2,2-디플루오로-5-[3-[[5-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)-2-피리딘]옥시]시클로부톡시]펜틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온 포름산염을 수득하였다(21.6 mg, 0.02 mmol, 수율 9%, 순도 95%).

[1921]  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.95 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d,  $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d,  $J$ = 6.7 Hz, 2H), 6.65 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d,  $J$ = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd,  $J$ = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.78 (br t,  $J$ =6.5 Hz, 4H), 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 8H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.71 (br d,  $J$ =10.7 Hz, 2H). (M+H) $^+$  804.5.

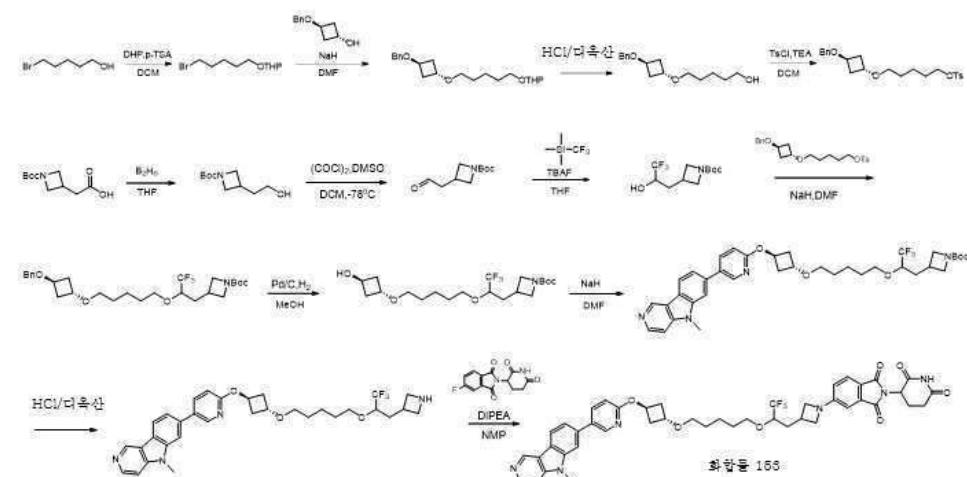
[1922] 예시적인 화합물 153용 합성 방식

[1923] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3,3,3-트리플루오로-2-((5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)옥시)프로필)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1924]

[1925] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1926]

[1927] 화합물 153의 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: 화합물 154

[1928] 예시적인 화합물 155용 합성 방식

[1929] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((5-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1932]

[1933]

[1934]

[1935]

[1936]

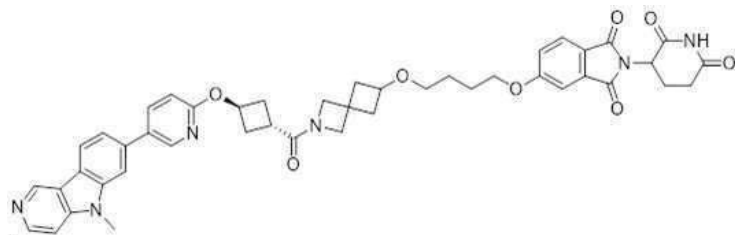
[1937]

## [1939]

[1940]



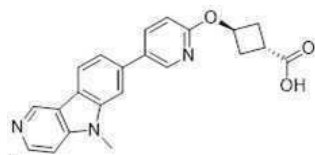
시)시클로부탄-1-카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1941]

[1942]

1 단계: (1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄카복실릭



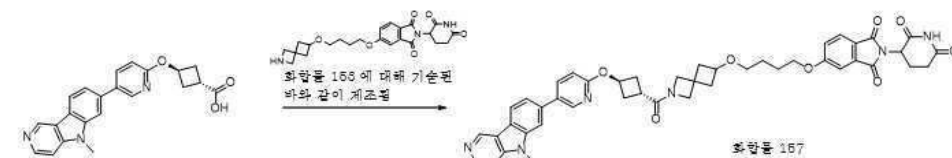
[1943]

[1944]

테트라히드로푸란(1 mL) 및 물(1 mL) 중 (1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄카복실릭(70 mg, 0.20 mmol) 용액에 아염소산나트륨(62 mg, 0.63 mmol), 무수 디하이드로젠 포스페이트 나트륨(168 mg, 1.08 mmol) 및 2-메틸부트-2-엔(233 mg, 3.33 mmol)을 첨가하고, 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)으로 희석하고, 물(10 mL x3), 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 황색 고체로서 조 (1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄카복실산을 수득하였다.

[1945]

(1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄카복실산은 **화합물 153**에 대해 전술한 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-((2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



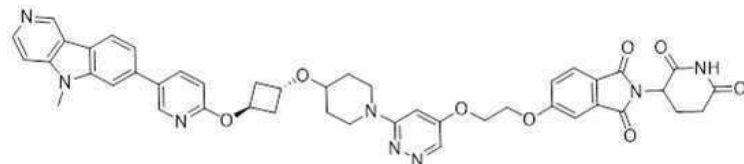
[1946]

[1947]

예시적인 화합물 158용 합성 방식

[1948]

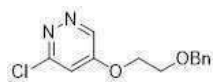
2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리다진-4-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1949]

[1950]

1 단계: 5-(2-(벤질옥시)에톡시)-3-클로로피리다진



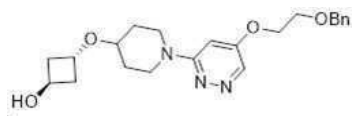
[1951]

[1952]

1-메틸-2-피롤리디논(5 mL) 중 2-(벤질옥시)에탄올(440 mg, 2.895 mmol) 및 3,5-디클로로피리다진(428 mg, 2.895 mmol)의 교반된 용액에 수소화 나트륨(오일 중 60%)(347 mg, 8.68 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 그 후 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 암모늄 클로라이드 용액(15mL)으로 0°C로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수(20 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨

상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 연갈색 오일로서 5-(2-(벤질옥시)에톡시)-3-클로로피리다진을 수득하였다(680 mg, 수율 89%).

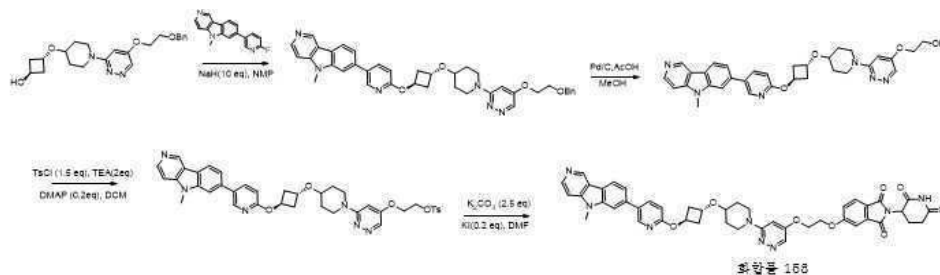
[1953] 2 단계: (1r,3r)-3-((1-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)시클로부탄올



[1954]

[1955] 톨루엔(5 ml) 중 5-(2-(벤질옥시)에톡시)-3-클로로피리다진(240 mg, 0.910 mmol) 및 (1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부탄올(155 mg, 0.910 mmol)[**화합물 65**의 5 단계에서 기술된 바와 같이 (1r,3r)-3-((1-벤질피페리딘-4-일)옥시)시클로부탄-1-올의 수소화를 통해 제조됨(단, 디-3차-부틸 카보네이트는 존재하지 않음)]의 혼합물에  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (83 mg, 0.091 mmol), (+/-)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸(56 mg, 0.091 mmol) 및 탄산 세슘(739 mg, 2.27 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다.. 생성된 혼합물을  $90^\circ\text{C}$ 로 밤새 가열하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수(10 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 8% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 연갈색 오일로서 (1r,3r)-3-((1-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)시클로부탄올을 수득하였다(135 mg, 수율 38%).

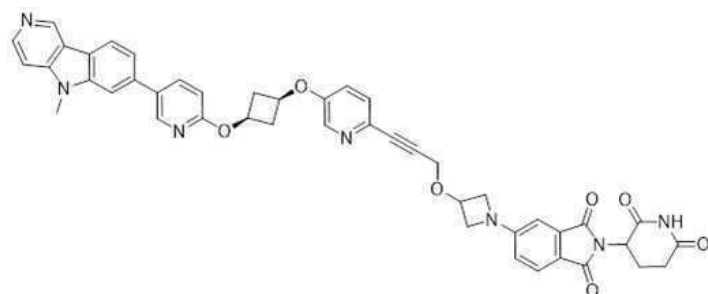
[1956] (1r,3r)-3-((1-(5-(2-(벤질옥시)에톡시)피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)시클로부탄올은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((6-(4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리다진-4-일)옥시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



[1957]

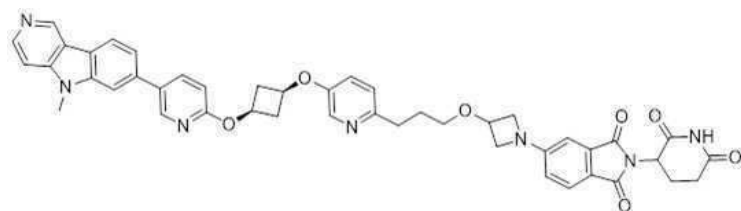
[1958] 예시적인 화합물 159 및 예시적인 화합물 160용 합성 방식

[1959] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-2-일)프롭-2-인-1-일)옥시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



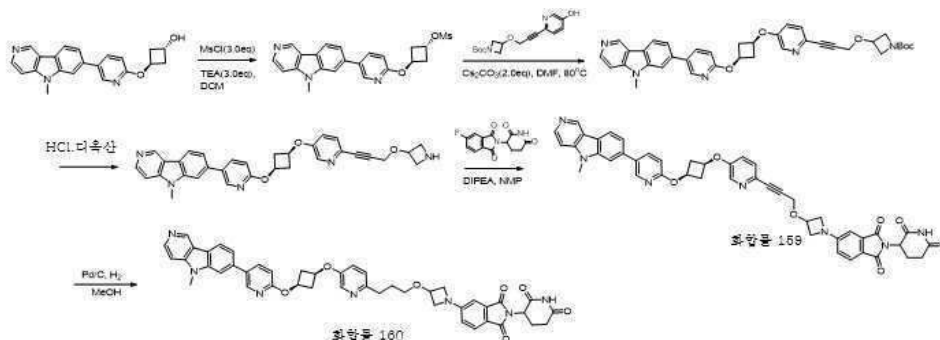
[1960]

[1961] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-((1s,3s)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)피페리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1962]

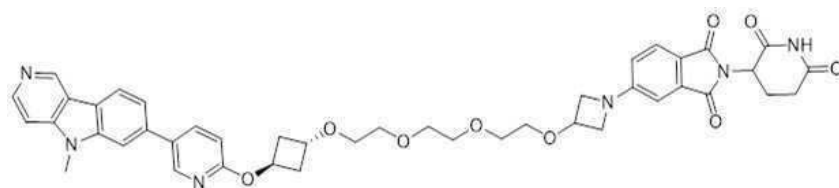
[1963] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1964]

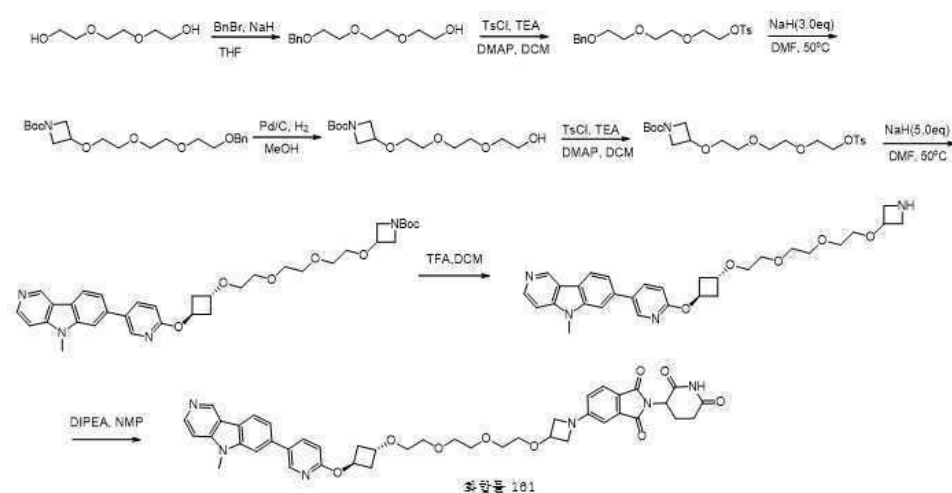
[1965] 예시적인 화합물 161용 합성 방식

[1966] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)에톡시)아자티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1967]

[1968] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

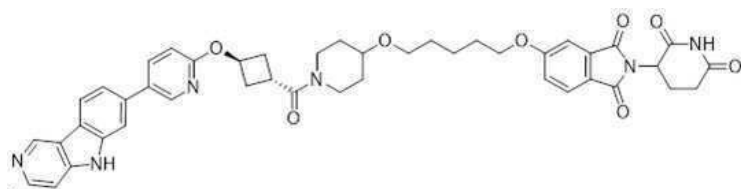


[1969]

[1970] 화합물 163의 대략적인 접근법을 기반으로 하고 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여, 추가적인 화합물을 제조하였다: 화합물 162, 화합물 165, 화합물 178, 화합물 181, 및 화합물 182.

[1971] 예시적인 화합물 165 및 화합물 166용 합성 방식

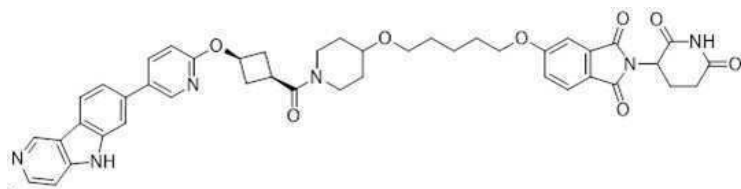
[1972] 5-((5-((1-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)피페리딘-4-일)옥시)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1973]

[1974]

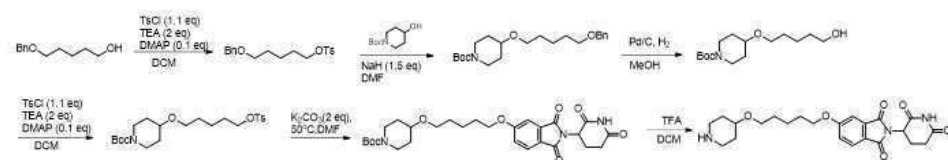
5-((5-((1-((1s,3s)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부탄-1-카보닐)피페리딘-4-일)옥시)펜틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



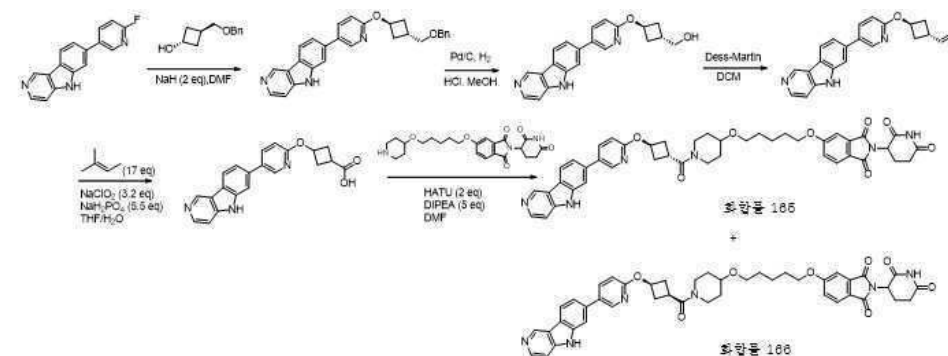
[1975]

[1976]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1977]



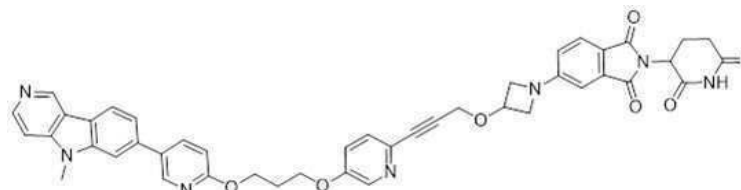
[1978]

[1979]

예시적인 화합물 167 및 화합물 168용 합성 방식

[1980]

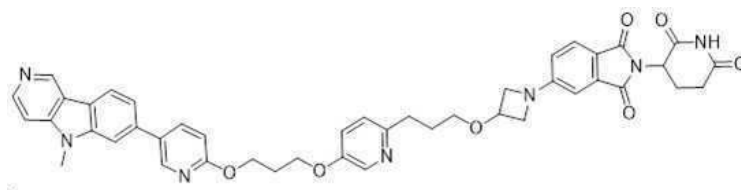
2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(5-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1981]

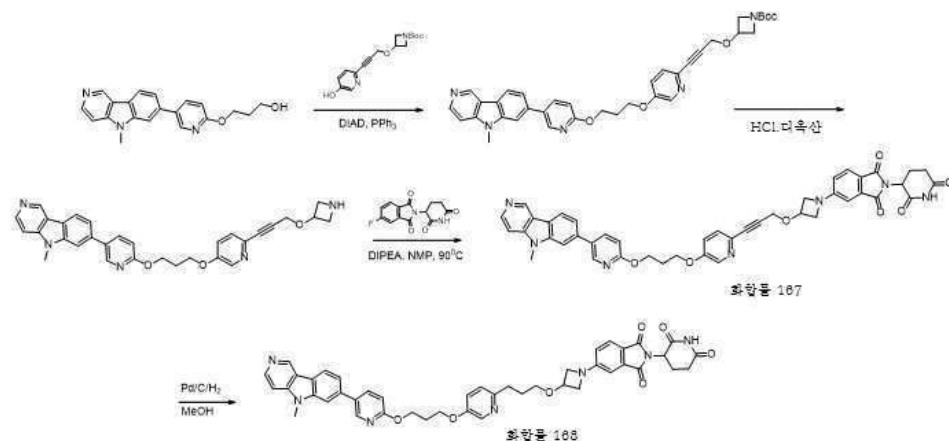
[1982]

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(5-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)프로폭시)피리딘-2-일)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1983]

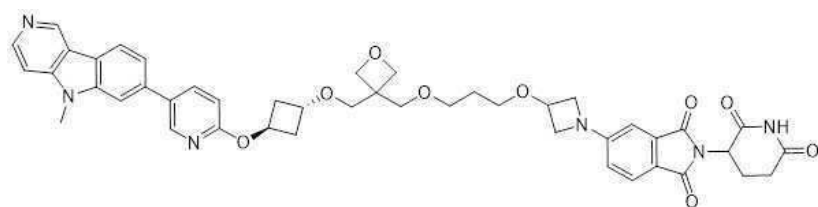
[1984] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1985]

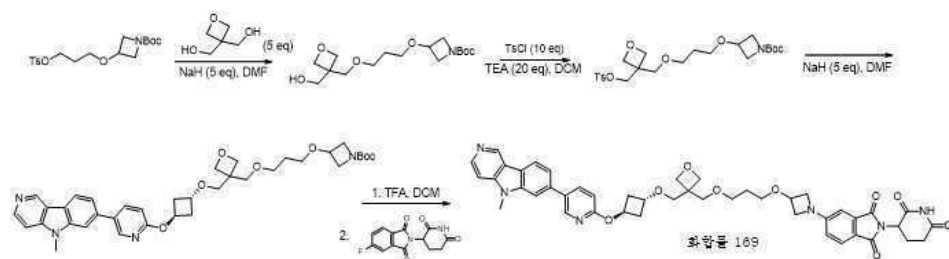
[1986] 예시적인 화합물 169용 합성 방식

[1987] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)옥세탄-3-일)메톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[1988]

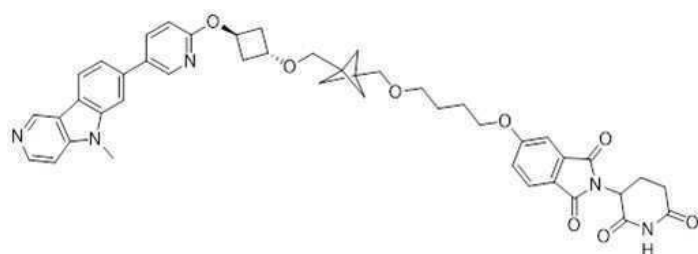
[1989] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[1990]

[1991] 예시적인 화합물 174용 합성 방식

[1992] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-((3-((3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1993]

[1994] 1 단계: 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올



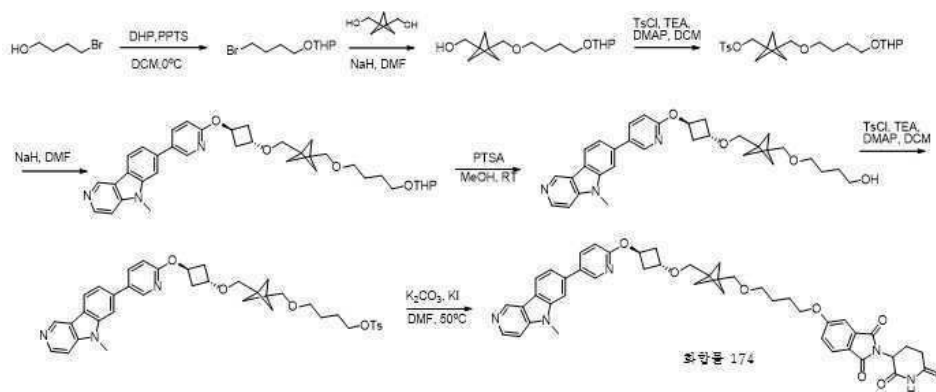
[1995]

[1996] 테트라히드로푸란(5 mL) 중 디메틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카복실레이트(500 mg, 2.72 mmol) 용액에 리튬

알루미늄 히드라이드(419 mg, 10.87 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(1 mL), 수산화 나트륨(2 mL, 물 중 10%) 및 물(1 mL)로 급냉시켰다. 고체를 여과하여 제거하고, 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 연황색 오일로서 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올을 수득하였다(256 mg 조 생성물, 수율 70%).

[1997]

비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디일디메탄올은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-((3-((3-((5-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)부톡시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



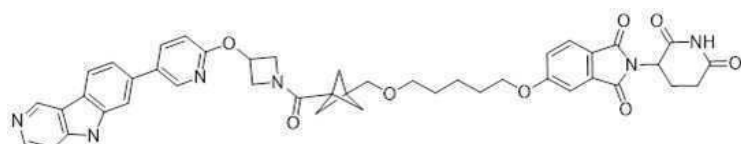
[1998]

[1999]

#### 예시적인 화합물 175용 합성 방식

[2000]

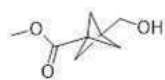
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((5-((3-((3-((5-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[2001]

[2002]

1 단계: 3-(히드록시메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트



[2003]

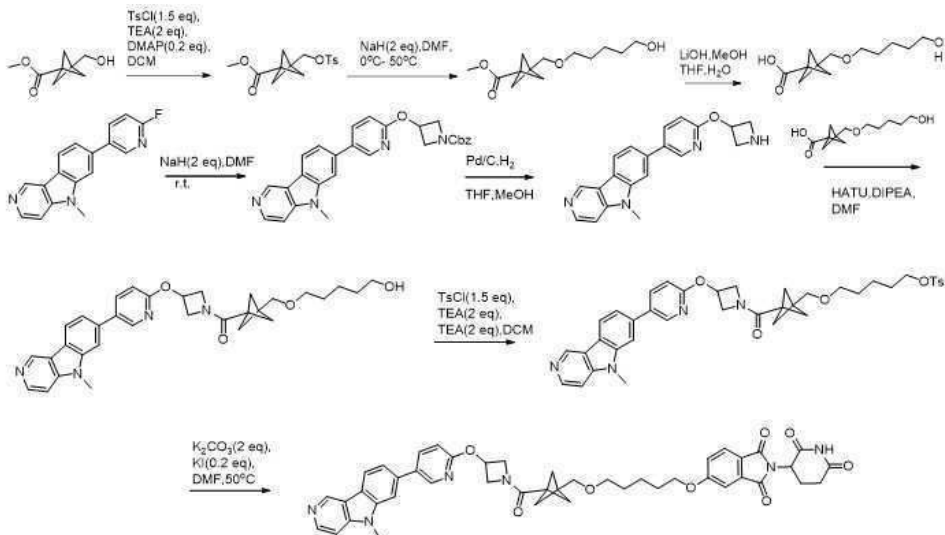
[2004]

테트라히드로푸란(10 mL) 중 디메틸 비시클로[1.1.1]펜탄-1,3-디카복실레이트(1 g, 5.43 mmol) 용액에 리튬 보로히드라이드(120 mg, 5.43 mmol)를 질소 분위기 하 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 염산(1 N)으로 pH 3 내지 4까지 조정하고, 디클로로메탄(10 mL X 2)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 식염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 33% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 메틸 3-(히드록시메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트를 수득하였다(400 mg, 수율 47%).

[2005]

메틸 3-(히드록시메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트는 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((5-((3-((3-((5-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)펜틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.





화합물 176

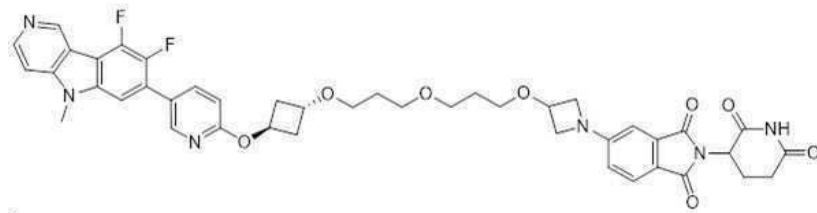
[2006]

[2007]

### 예시적인 화합물 176용 합성 방식

[2008]

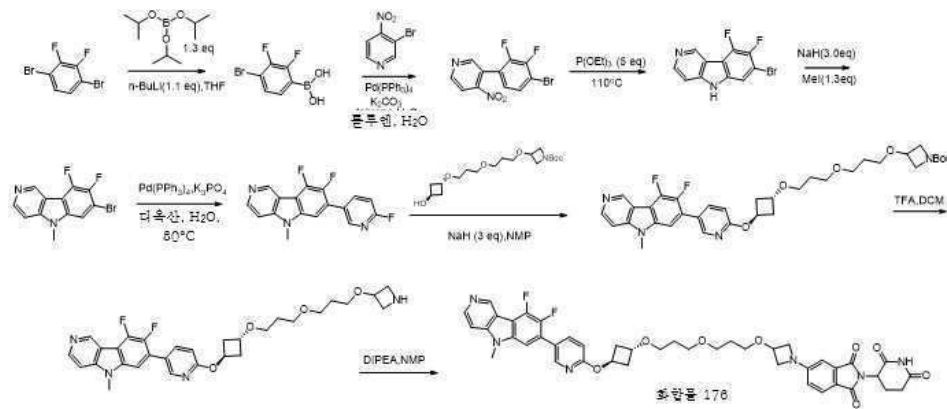
5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(8,9-디플루오로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2009]

[2010]

화합물 104에 대해 전술한 절차(변경된 순서) 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 제조되었다.



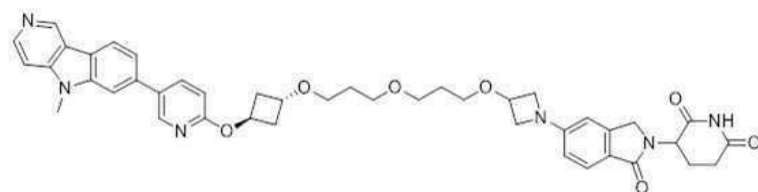
[2011]

[2012]

### 예시적인 화합물 177용 합성 방식

[2013]

3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

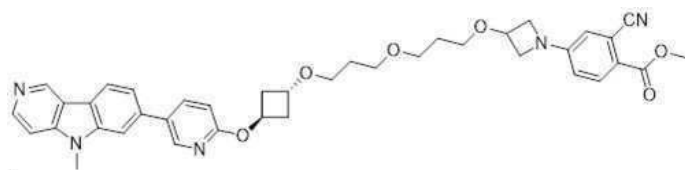


[2014]



[2015]

1 단계: 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



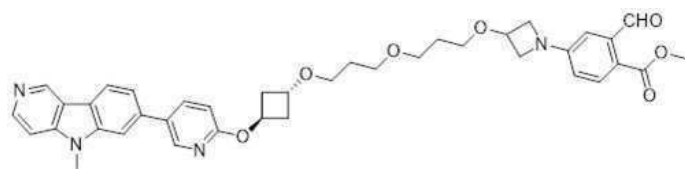
[2016]

[2017]

1-메틸-2-피롤리디논(3 mL) 중 7-(6-((1r,3r)-3-(3-(3-(아제티딘-3-일)옥시)프로폭시)프로폭시)시클로부톡시)피리딘-3-일)-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌(조 생성물, 0.390 mmol)[**화합물 104**에 대해 전술한 바와 같이 제조됨], N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(86 mg, 1.17 mmol) 및 메틸 2-시아노-4-플루오로벤조에이트(90 mg, 0.468 mmol)의 혼합물을 90°C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 4% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 연황색 오일로서 5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)-3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온을 수득하였다(160 mg, 수율 61%).

[2018]

2 단계: 메틸 2-포르밀-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)벤조에이트



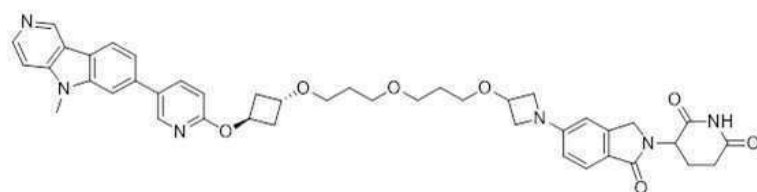
[2019]

[2020]

피리딘(3 mL)-물(1.5 mL)-아세트산(1.5 mL) 중 메틸 2-시아노-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)벤조에이트(160 mg, 0.237 mmol)의 혼합물에 하이포포스산 나트륨(125 mg, 1.179 mmol) 및 라니(Raney) 니켈(물 중 85%)(300 mg)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고, 물(30 mL X 2)로 세척하고, 염산 용액(1 N, 30 mL), 식염수(50 mL)로 희석하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 갈색 오일로서 메틸 2-포르밀-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)벤조에이트를 수득하였다(90 mg, 수율 56%).

[2021]

3 단계: 3-(5-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2022]

[2023]

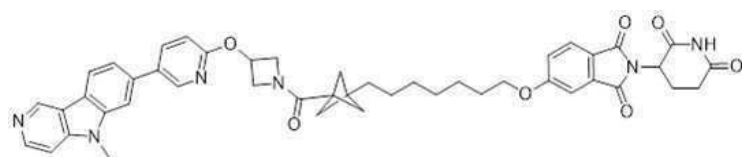
메탄올(5 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온(32 mg, 0.199 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(34 mg, 0.199 mmol), 아세트산(0.5 mL) 및 메틸 2-포르밀-4-(3-(3-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로폭시)프로폭시)아제티딘-1-일)벤조에이트(90 mg, 0.133 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서 시아노보로하이드라이드 나트륨(16 mg, 0.400 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(30 mL) 및 물(10 mL) 사이에서 분리하고, 유기층을 수집하고, 식염수(10 mL X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩-TLC(에틸 아세테이트 중 8% 메탄올로 용리됨)로 정제

하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다(50 mg, 수율 50%).

[2024]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.71-1.80 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 2H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.37 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.94 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 9.37(s, 1H), 10.92 (s, 1H). (M+H) $^+$  759.6.

[2025] 예시적인 화합물 184용 합성 방식

[2026] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((7-(3-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아세티딘-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)헵틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온



[2027]

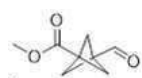
[2028] 1 단계: (6-(벤질옥시)헥실)트리페닐포스포늄 브로마이드



[2029]

[2030] 아세토니트릴(10 mL) 중 (((6-브로모헥실)옥시)메틸)벤젠(2.7 g, 10 mmol) 및 트리페닐포스핀(2.6 g, 10 mmol)의 혼합물을 40 시간 동안 환류하며 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축시켜 무색 오일로서 (6-(벤질옥시)헥실)트리페닐포스포늄 브로마이드를 수득하였다(5 g, 수율 94%).

[2031] 2 단계: 메틸 3-포르밀비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트



[2032]

[2033] 디클로로메탄(10 mL) 중 메틸 3-(히드록시메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(156 mg, 1 mmol)의 교반된 용액에, 테스-마틴 페리오디난(840 mg, 2.0 mmol)을 0 $^{\circ}$  C에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 이 온도에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아황산 나트륨 수용액(10 mL)으로 급냉시키고, 디클로로메탄(20 mL x2)으로 추출하고, 식염수(20 mL x2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 메틸 3-포르밀비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트를 수득하였다(110 mg, 수율 70%).

[2034] 3 단계: 메틸 3-(7-(벤질옥시)헵트-1-엔-1-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트

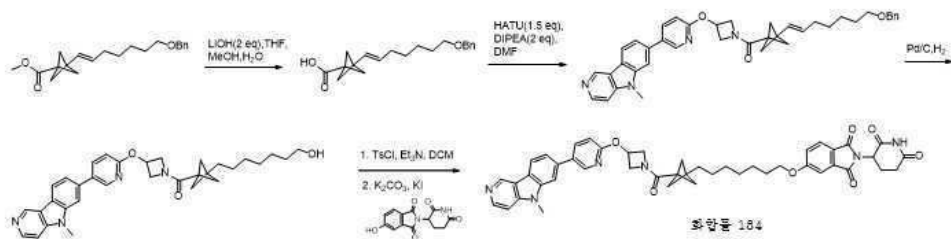


[2035]

[2036] 무수 테트라히드로푸란(6 mL) 중 (6-(벤질옥시)헥실)트리페닐포스포늄 브로마이드(373 mg, 0.70 mmol) 용액에, n-부틸리튬(헥산 중 2.5 M)(0.28 mL, 0.7 mmol)을 -20 $^{\circ}$  C에서 적가하고, 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 테트라히드로푸란(1 mL) 중 메틸 3-포르밀비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트(90 mg, 0.58 mmol)를 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 0 $^{\circ}$  C까지 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 무색 오일로서 메틸 3-(7-(벤질옥시)헵트-1-엔-1-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트를 수득하였다(56 mg, 수율 29%).

[2037]

메틸 3-(7-(벤질옥시)헵트-1-엔-1-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복실레이트는 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-((7-(3-(3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-카보닐)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)헵틸)옥시)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



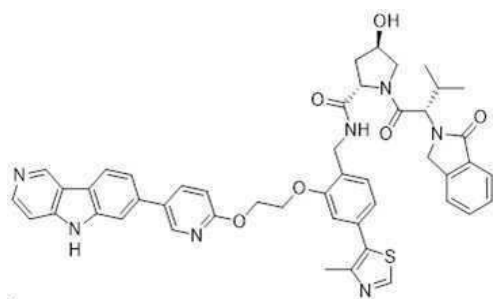
[2038]

[2039]

예시적인 화합물 185용 합성 방식

[2040]

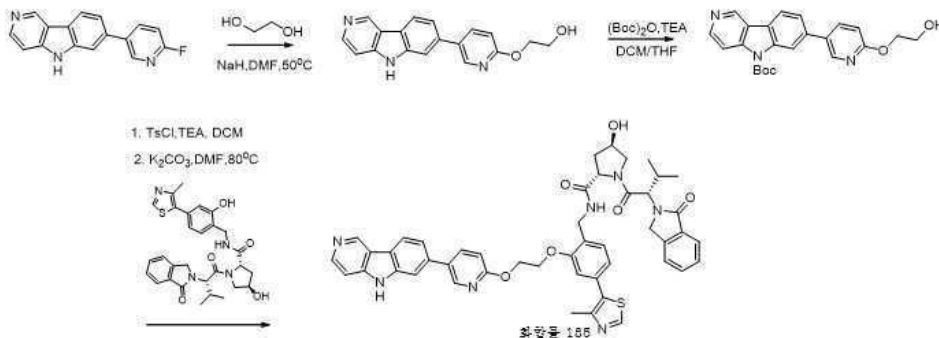
(2S,4R)-N-(2-(2-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드



[2041]

[2042]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2043]

[2044]

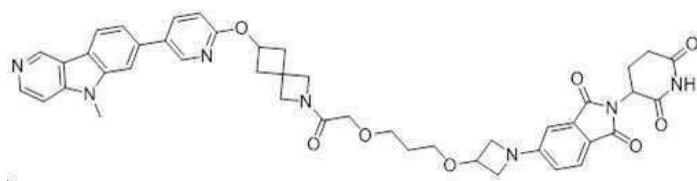
화합물 185와 유사한 절차를 사용하여, 다음의 화합물을 제조하였다: 화합물 186, 화합물 187, 화합물 196, 화합물 201.

[2045]

예시적인 화합물 193용 합성 방식

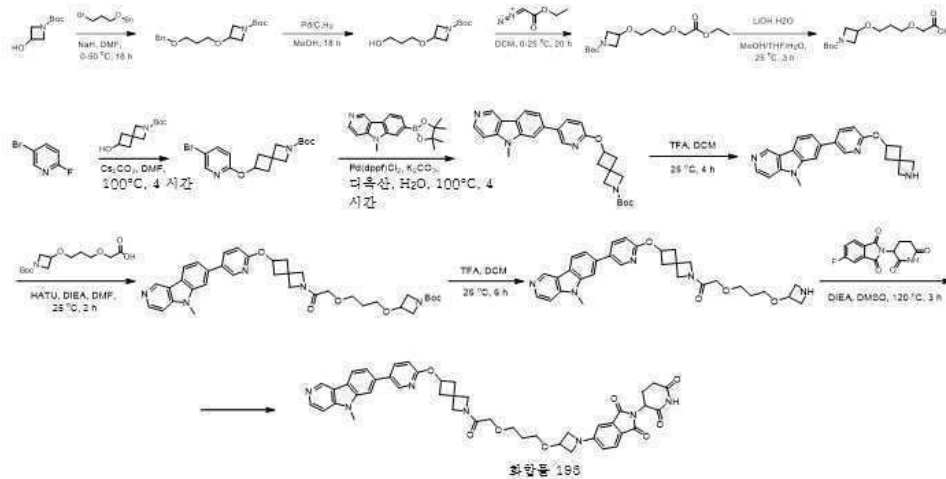
[2046]

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-옥소에톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2047]

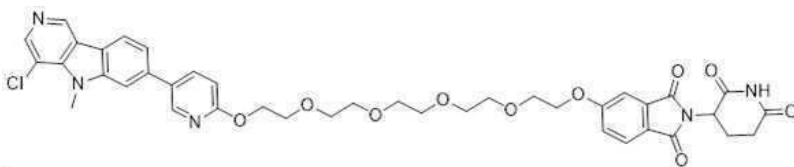
[2048] 진술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2049]

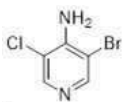
[2050] 예시적인 화합물 195용 합성 방식

[2051] 5-((14-((5-(4-클로로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2052]

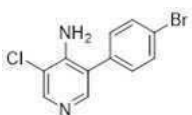
[2053] 1 단계: 3-브로모-5-클로로피리딘-4-아민



[2054]

[2055] 아세트니트릴(100 mL) 중 3-클로로피리딘-4-아민(10 g, 77.78 mmol) 용액에 N-브로모숙신이미드(14.5g, 81.67 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 분위기 하 60° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 백색 고체로서 3-브로모-5-클로로피리딘-4-아민을 수득하였다(8.8 g, 수율 54%).

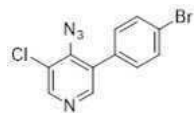
[2056] 2 단계: 3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘-4-아민



[2057]

[2058] 디옥산(100 mL) 중 3-브로모-5-클로로피리딘-4-아민(5 g, 24.10 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(12 g, 48320 mmol), 아세트산 칼륨(4.7 g, 48.20 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포)페로센 팔라듐(II)디클로라이드(3.5 g, 4.82 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 90° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물 용액에 1,4-디브로모벤젠(11.4 g, 48.20 mmol), 탄산 칼륨(6.7 g, 48.20 mmol) 및 물(30 mL)을 첨가하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(1.4 g, 1.21 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하 90° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL) 사이에서 분리시키고, 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘-4-아민을 수득하였다(2.3 g, 수율 34%).

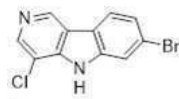
[2059] 3 단계: 4-아지도-3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘



[2060]

[2061] 2,2,2-트리플루오로아세트산(10 mL) 중 3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘-4-아민(2.5 g, 8.8 mmol) 용액에 아질산나트륨(1.5 g, 22.0 mmol)을 0°C에서 20분 동안 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 아지드 나트륨(1.43 g, 22.0 mmol)을 0°C에서 첨가하고; 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 탄산나트륨으로 pH 8까지 염기화시키고, 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 황색 고체로서 4-아지도-3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘을 수득하였다(850 mg, 수율 30%).

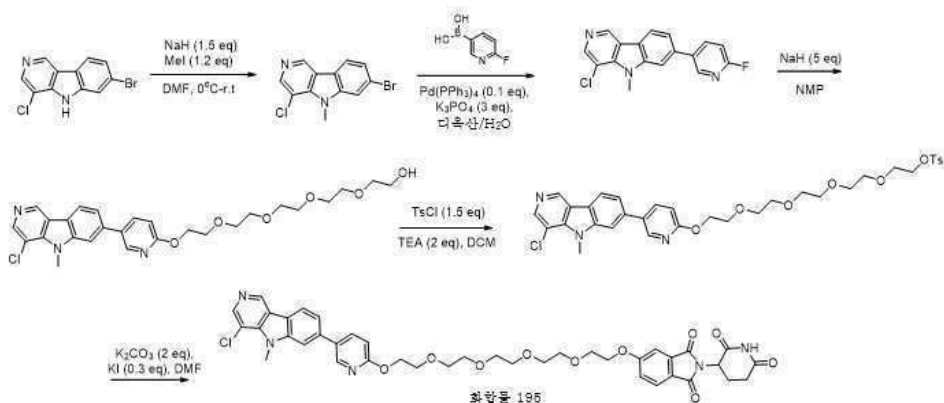
[2062] 4 단계:



[2063]

[2064] 테칼린(10 mL) 중 4-아지조-3-(4-브로모페닐)-5-클로로피리딘(850 mg, 2.75 mmol)의 혼합물을 150°C에서 10 시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 헥산(20 mL)으로 분말화시켰다. 생성된 고체를 여과로 수집하고 진공 하에서 건조시켜 황색 고체로서 7-브로모-4-클로로-5H-피리도[4,3-b]인돌을 수득하였고(600 mg, 수율 77%), 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

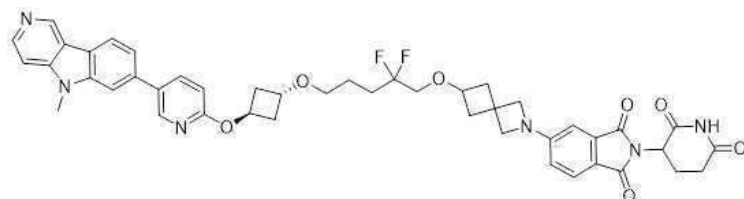
[2065] 7-브로모-4-클로로-5H-피리도[4,3-b]인돌은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 5-((14-((5-(4-클로로-5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.



[2066]

[2067] 예시적인 화합물 197용 합성 방식

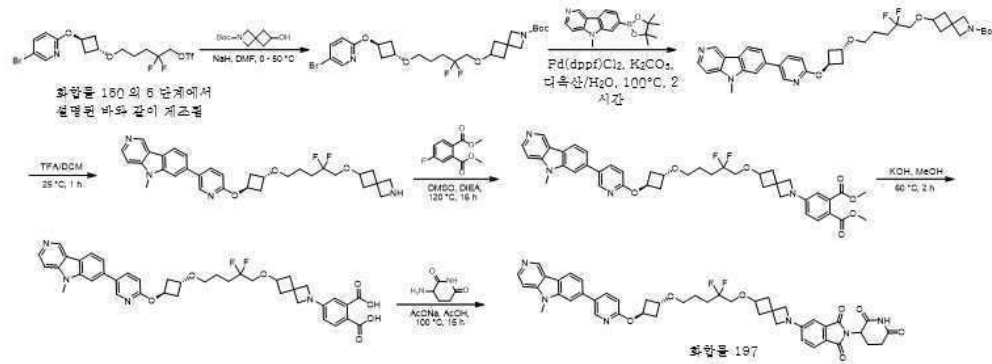
[2068] 5-(6-((2,2-디플루오로-5-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)펜틸)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2069]



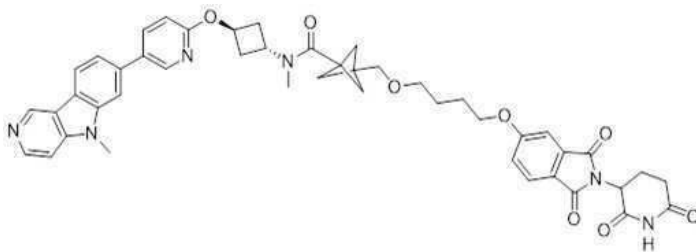
[2070] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2071]

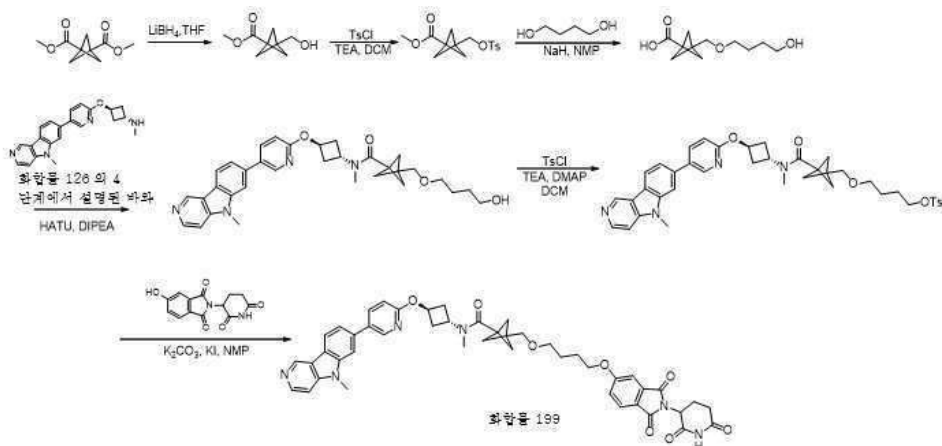
[2072] 예시적인 화합물 199용 합성 방식

[2073] 3-((4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)부톡시)메틸)-N-메틸-N-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카복사미드



[2074]

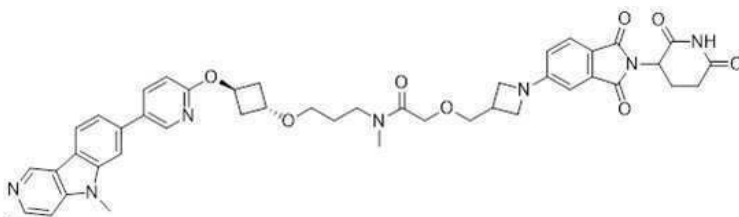
[2075] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2076]

[2077] 예시적인 화합물 202용 합성 방식

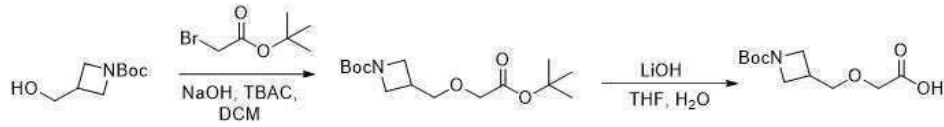
[2078] 2-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아세트딘-3-일)메톡시)-N-메틸-N-(3-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)프로필)아세트아미드



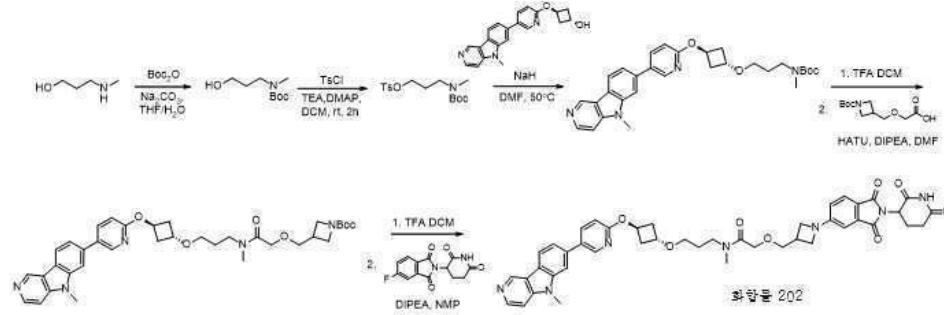
[2079]

[2080] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[2081]

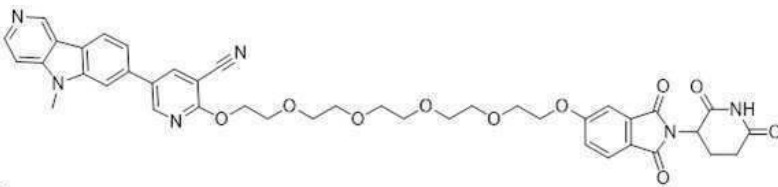


[2082]



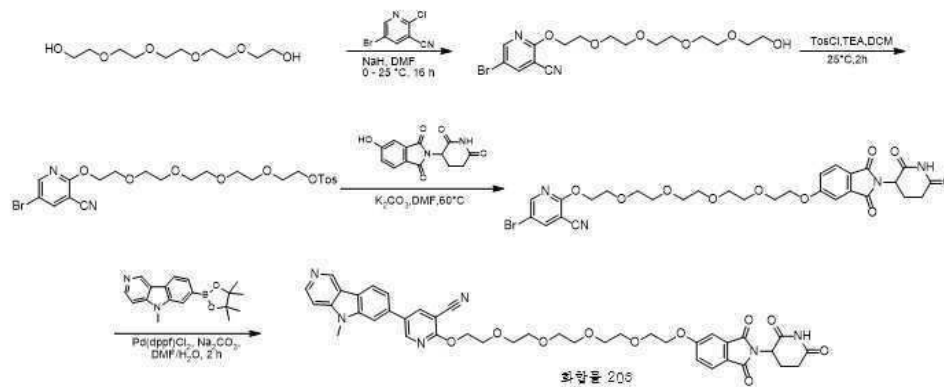
[2083] 예시적인 화합물 203용 합성 방식

[2084] 2-((14-((2-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)니코티노트릴



[2085]

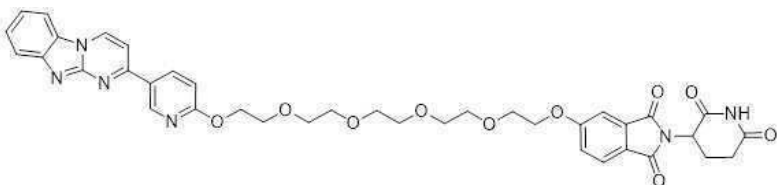
[2086] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2087]

[2088] 예시적인 화합물 207용 합성 방식

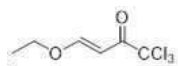
[2089] 5-((14-((5-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2090]



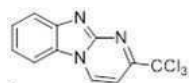
[2091] 1 단계: (E)-1,1,1-트리클로로-4-에톡시-부트-3-엔-2-온



[2092]

[2093] 2,2,2-트리클로로아세틸 클로라이드(31.52 g, 173.36 mmol, 19 mL, 1 당량) 용액에 에틸 비닐 에테르(25 g, 346.71 mmol, 33 mL, 2 당량)를 0° C에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 이 온도에서 5 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 25° C로 16 시간 동안 가온하였다. 가스(염화수소)가 증발하도록 혼합물을 감압 하에 130° C에서 교반 하여 진한 흑색 용액을 형성하였다. 과정은 1 시간 동안 필요하거나 가스가 더 이상 나오지 않을 때까지 계속 수행하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물 흑색 오일로서 (E)-1,1,1-트리클로로-4-에톡시-부트-3-엔-2-온을 수득하였다(39.3 g, 조 생성물).

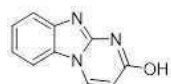
[2094] 2 단계: 2-(트리클로로메틸)피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸



[2095]

[2096] 톨루엔(500 mL) 중 (E)-1,1,1-트리클로로-4-에톡시-부트-3-엔-2-온(39.2 g, 180.25 mmol, 1.09 당량) 및 1H-벤즈이미다졸-2-아민(22 g, 165.23 mmol, 1 당량)의 혼합물에 트리에틸아민(20.06 g, 198.27 mmol, 27 mL, 1.2 당량)을 질소 분위기 하 25° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 120° C에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25° C로 냉각시키고 감압 하에 55° C에서 농축시켰다. 갈색 고체로서 조 생성물 2-(트리클로로메틸)피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸을 수득하였다(56.3 g, 조 생성물).

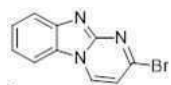
[2097] 3 단계: 피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸-2-올



[2098]

[2099] 아세토니트릴(950 mL) 중 2-(트리클로로메틸)피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸(55.2 g, 192.64 mmol, 1 당량)의 혼합물에 물(246 mL) 중 수산화 나트륨(10.2 g, 255.02 mmol, 1.32 당량)을 질소 분위기 하 20° C에서 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25° C로 냉각시키고 감압 하에 55° C에서 농축시켰다. 생성된 잔류물에 얼음을 첨가하고, 염산(1 N, 130 mL)으로 용액의 pH를 8로 조절하였다. 고체를 여과하고 진공 하에서 건조시켰다. 필터를 10° C로 냉각시키고, 일부 침전물을 형성시키고, 여과로 케이크를 수집하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 황색 고체로서 화합물 피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸-2-올을 수득하였고(9.3g, 50.22 mmol, 수율 26%), 조 생성물을 수득하였다(약 7.3g).

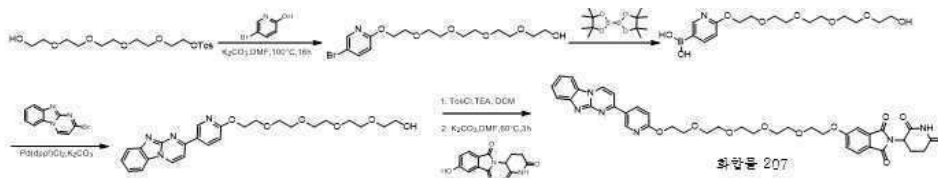
[2100] 4 단계: 2-브로모피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸



[2101]

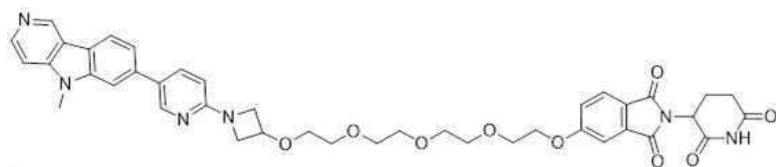
[2102] 1,1-디클로로에탄(18 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.18 mL) 중 피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸-2-올(0.5 g, 2.70 mmol, 1 당량) 용액에 포스포릴 트리브로마이드(1.55 g, 5.40 mmol, 2 당량)를 질소 분위기 하 20° C에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25° C로 냉각시키고 감압 하에 45° C에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(w/w = 1/1, 30 mL)에 붓고 10 분 동안 교반하였다. 중탄산 나트륨의 포화 수용액으로 수성상을 pH = 8로 조정하였다. 이 동안, 일부 침전물이 형성되었다. 여과로 케이크를 수집하고 고 진공 하에서 건조시켰다. 황색 고체로서 조 생성물 2-브로모피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸을 수득하였다(0.65 g, 조 생성물).

[2103] 2-브로모피리미도[1,2-a]벤즈이미다졸은 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 5-((14-((5-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온으로 전환되었다.

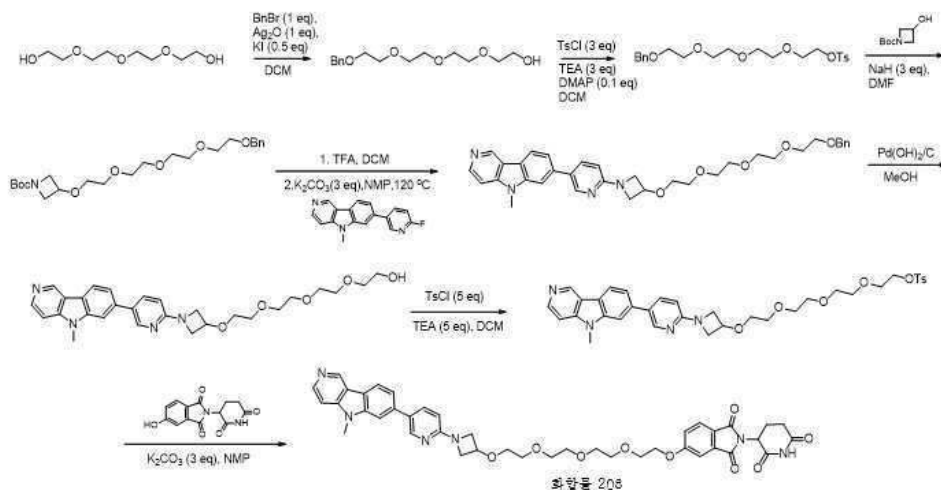


예시적인 화합물 208용 합성 방식

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-((1-(5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)아제티딘-3-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

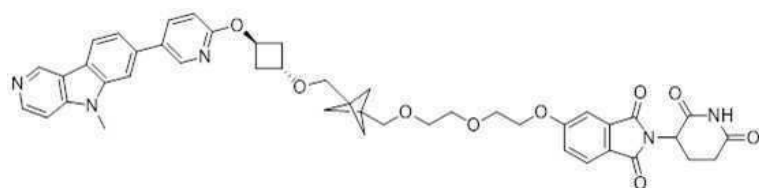


전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

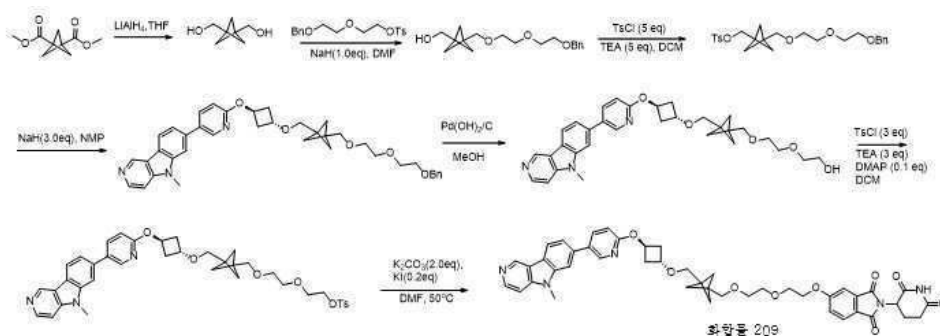


예시적인 화합물 209용 합성 방식

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-((3-(((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)메톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



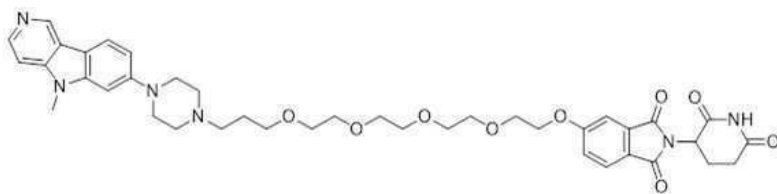
[2113] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2114]

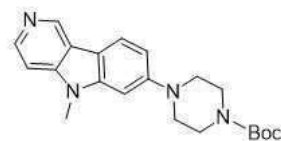
[2115] 예시적인 화합물 210용 합성 방식

[2116] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(4-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사헥사데실)옥시)이소인돌란-1,3-디온



[2117]

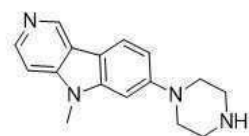
[2118] 1 단계: 3차-부틸 4-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페라진-1-카복실레이트



[2119]

[2120] 디옥산(20 mL) 중 7-브로모-5-메틸-피리도[4,3-b]인돌(1 g, 3.83 mmol, 1 당량) 및 3차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2.14 g, 11.49 mmol, 3 당량) 용액에 (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌(71 mg, 0.11 mmol, 0.03 당량), 탄산 세슘(3.74 g, 11.49 mmol, 3 당량), 및 팔라듐(II) 아세테이트(86 mg, 0.38 mmol, 0.1 당량)를 질소 분위기 하에서 첨가하고, 진공 하에서 탈기하고 질소로 3 회 퍼징하였다. 혼합물을 100 ° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하고, 이어서 에틸 아세테이트(80 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수 30 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1 내지 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 조 생성물을 수득한 후, 조 생성물을 세미-프랩 역상 HPLC(컬럼: 페노메닉스 루나(Phenomenex luna) C18 250\*50 mm\*10 um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 27% 내지 52%, 30; 79% 분)로 정제하였다. 3차-부틸 4-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페라진-1-카복실레이트(700 mg, 1.91 mmol, 수율 49%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2121] 2 단계: 5-메틸-7-피페라진-1-일-피리도[4,3-b]인돌



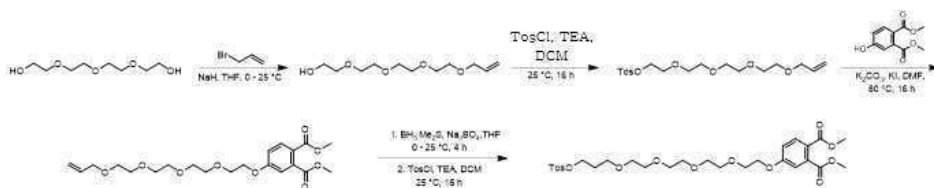
[2122]

[2123] 디클로로메탄 (4 mL) 중 3차-부틸 4-(5-메틸피리도[4,3-b]인돌-7-일)피페라진-1-카복실레이트(700 mg, 1.91 mmol, 1 당량) 용액에 염산/디옥산(4 M, 8 mL, 16.75 당량)을 첨가한 후, 25° C에서 1 시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 5-메틸-7-피페라진-1-일-피리도[4,3-b]인돌(580 mg, 조 생성물, HCl)을 어떠한 정제 없이

백색 고체로서 수득하였다.

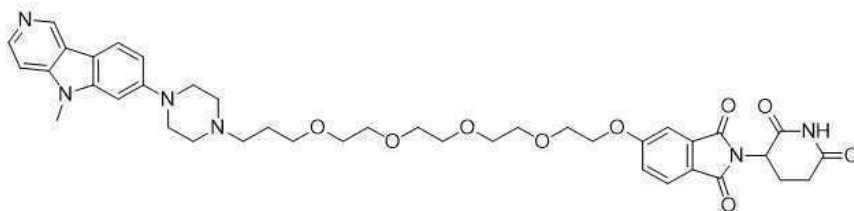
[2124] 3 단계:

[2125] *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL) 중 5-메틸-7-피페라진-1-일-피리도[4,3-*b*]인돌(366 mg, 1.21 mmol, 1 당량, HCl) 및 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[3-(*p*-톨릴술폰피닐옥시)]프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(725 mg, 1.21 mmol, 1 당량)[진술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 제조됨] 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(626 mg, 4.84 mmol, 0.8 mL, 4 당량)을 첨가하고, 이어서 80 ° C 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 세미-프랩 역상 HPLC (컬럼: 포노메넥스 루나 C18 250\*50 mm\*10  $\mu$ m; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 10% 내지 40%, 30 분, 40% 분)로 정제하였다. 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-메틸피리도[4,3-*b*]인돌-7-일) 피페라진-1-일]프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(131 mg, 0.19 mmol, 수율 15%, 순도 100%)를 갈색 오일로서 수득하였다.



[2126]

[2127] 4 단계: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(4-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온



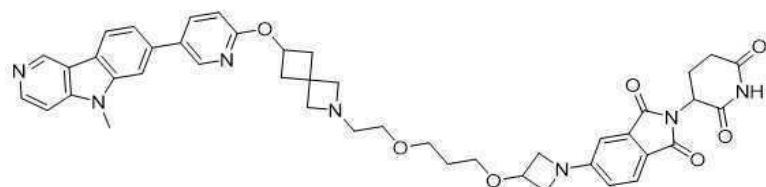
[2128]

[2129] 디메틸 4-[2-[2-[2-[2-[3-[4-(5-메틸피리도[4,3-*b*]인돌-7-일) 피페라진-1-일]프로폭시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]벤젠-1,2-디카복실레이트(120 mg, 0.17 mmol, 1 당량), 3-아미노피페리딘-2,6-디온(142 mg, 0.86 mmol, 5 당량, HCl) 및 요오드화 리튬(347 mg, 2.60 mmol, 15 당량)을 피리딘 (4 mL) 중 마이크로웨이브 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 마이크로웨이브로 120 ° C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 세미-프랩 역상 HPLC(물 중 8 내지 38% 아세토니트릴 + 0.225% 포름산 중, 10 분 이상)로 정제한 후, 수집된 분획을 농축시켜 아세토니트릴의 대부분을 제거하고, 동결 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 이어서 조 생성물을 프랩-TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하고, 물 10 mL 및 1 M 염산 0.2 mL를첨가한 후, 동결 건조시켜 생성물을 수득하였다. 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((15-(4-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온 디히드로클로라이드(20 mg, 0.02 mmol, 수율 14%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2130]  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 15.03 (br s, 1H), 11.18 - 10.95 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.64 (br d,  $J=6.5$  Hz, 1H), 8.30 (br d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 8.09 (br d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 7.81 (br d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br dd,  $J=5.0, 12.7$  Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 4.11 (br d,  $J=13.1$  Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 18H), 3.19 (br s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.04 (br s, 3H). (M+H) $^+$  757.6.

[2131] 예시적인 화합물 211용 합성 방식

[2132] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(2-(6-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-*b*]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에톡시)프로폭시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

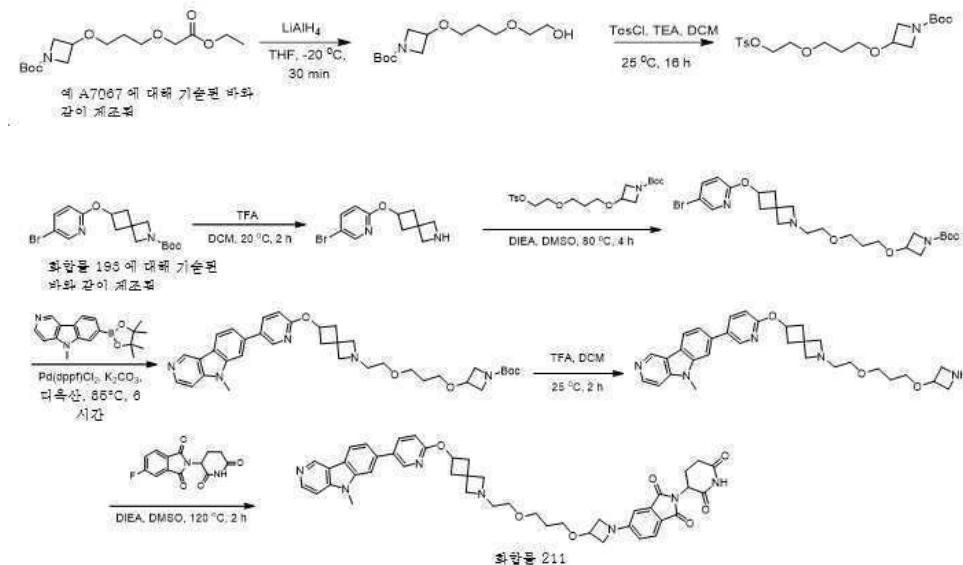


[2133]

[2134]

전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

[2135]



[2136]

[2137]

예시적인 화합물 212용 합성 방식

[2138]

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부트-2-인-1-일)옥시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2139]

[2140]

1 단계: 3차-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아제티딘-1-카복실레이트

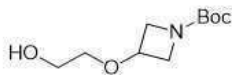
[2141]

[2142]

디클로로메탄(50 mL) 중 3차-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카복실레이트(3 g, 17.32 mmol, 1 당량) 및 디아세트옥시로듐(766 mg, 1.73 mmol, 0.1 당량)의 혼합물에 에틸 2-디아조아세테이트(11.86 g, 103.92 mmol, 6 당량)을 0° C에서 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25° C에서 4 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되지 않았음을 나타내었다. 그 후, 반응물을 25° C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 아세트산을 첨가하였다. 그 후, 반응물을 디클로로메탄(30 mL x 3)으로 추출하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1 내지 8:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3차-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아제티딘-1-카복실레이트(2.24 g, 8.64 mmol, 수율 50%)를 연황색 오일로서 수득하였다.



[2143] 2 단계: 3차-부틸 3-(2-히드록시에톡시)아제티딘-1-카복실레이트



[2144]

[2145] 테트라히드로푸란(30 mL) 중 수소화 리튬 알루미늄(229.51 mg, 6.05 mmol, 0.7 당량)의 현탁액에 테트라히드로푸란(10 mL) 중 3차-부틸 3-(2-에톡시-2-옥소-에톡시)아제티딘-1-카복실레이트(2.24 g, 8.64 mmol, 1 당량)용액을 -20° C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물(20 mL)을 첨가하고, 유기층을 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 200/1 내지 1:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 3차-부틸 3-(2-히드록시에톡시)아제티딘-1-카복실레이트(828 mg, 3.81 mmol, 수율 44%)를 연황색 오일로서 수득하였다.

[2146] 3 단계: 4-[(4-메톡시페닐)메톡시]부트-2-인-1-올



[2147]

[2148] N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 부트-2-엔-1,4-디올(5 g, 58.08 mmol, 1 당량) 용액에 수소화 나트륨(2.32 g, 58.08 mmol, 미네랄 오일 중 60%, 1 당량)을 0° C에서 첨가하였다. 혼합물을 0° C에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 메톡시벤질클로라이드 (9.55 g, 60.98 mmol, 8.3 mL, 1.05 eq)혼합물을 0° C에서 천천히 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물에 물(40 mL)을 첨가하였다. 용액을 에틸 아세테이트(40 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 30:1 내지 3:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 4-[(4-메톡시페닐)메톡시]부트-2-인-1-올(2.64 g, 12.80 mmol, 수율 22%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

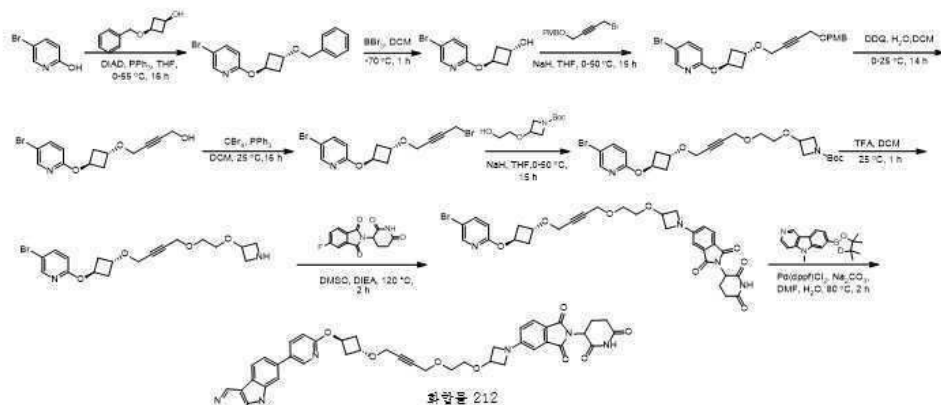
[2149] 4 단계: 1-(4-브로모부트-2-인옥시메틸)-4-메톡시벤젠



[2150]

[2151] 디클로로메탄(10 mL) 중 4-[(4-메톡시페닐)메톡시]부트-2-인-1-올(1 g, 4.85 mmol, 1 당량) 및 퍼브로모메탄(1.61 g, 4.85 mmol, 1 당량) 용액에 트리페닐포스핀(1.40 g, 5.33 mmol, 1.1 당량)을 0° C에서 첨가하였다. 용액을 25° C에서 16 시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 용액을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 1:0 내지 80:1)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 1-(4-브로모부트-2-인옥시메틸)-4-메톡시-벤젠(1 g, 3.72 mmol, 수율 77%)을 연황색 오일로서 수득하였다.

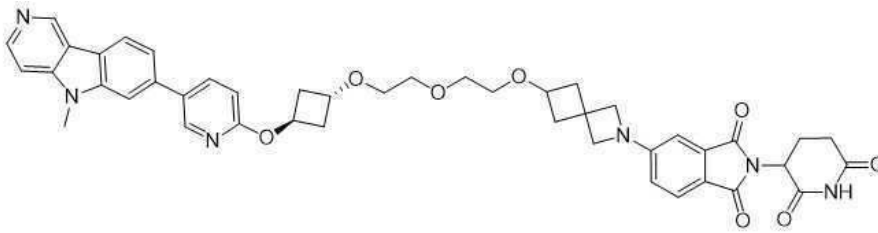
[2152] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 아래의 방식에 따라 최종 화합물, 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(3-(2-((4-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)부트-2-인-1-일)옥시)에톡시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온이 제조되었다.



[2153]

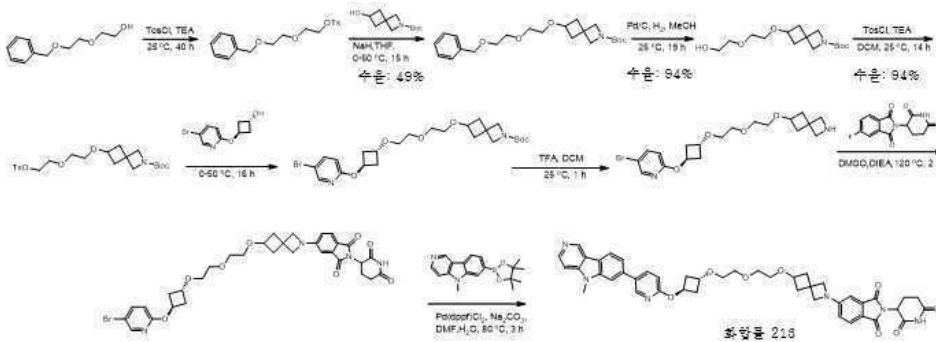
[2154] 예시적인 화합물 213용 합성 방식

[2155] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(6-(2-(2-((1r,3r)-3-((5-(5-메틸-5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)시클로부톡시)에톡시)에톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온



[2156]

[2157] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

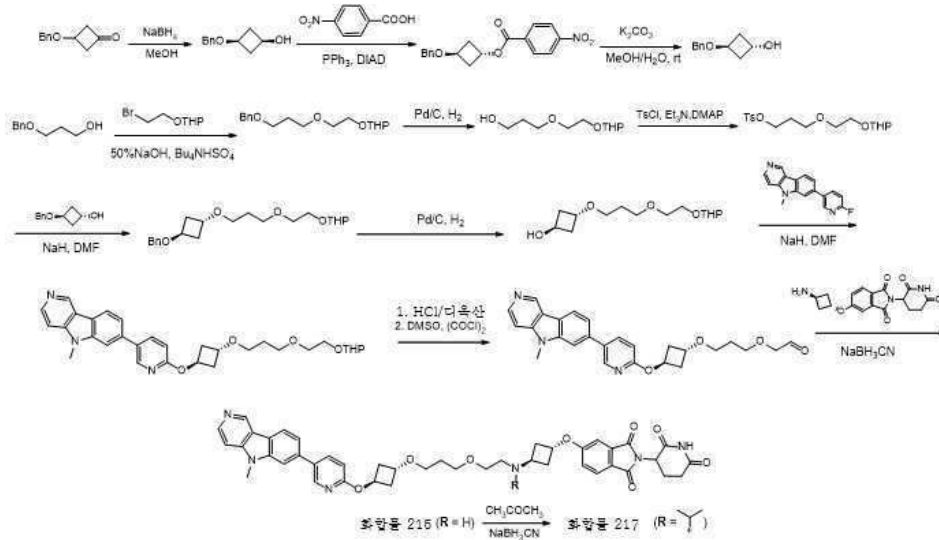


[2158]

[2159] 추가적인 예가 본 발명의 맥락에서 고려되고 있으며, 다음에서 상세히 설명된다. 추가적인 실시예는 첨부된 방식에 기술된 바와 같이, 또는 (나타낸 바와 같이) 전술한 것과 유사한 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[2160] 예시적인 화합물 215 및 화합물 217용 합성 방식

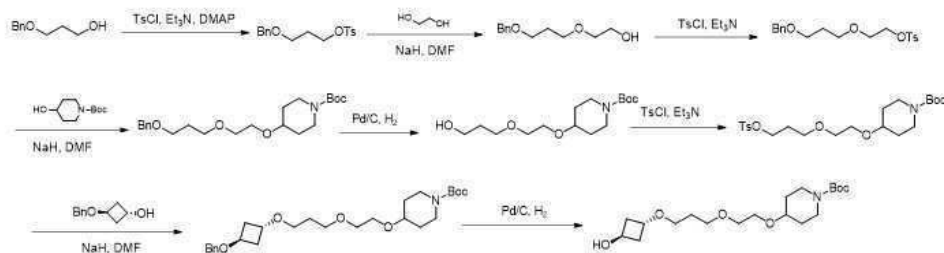
[2161] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조될 수 있다.



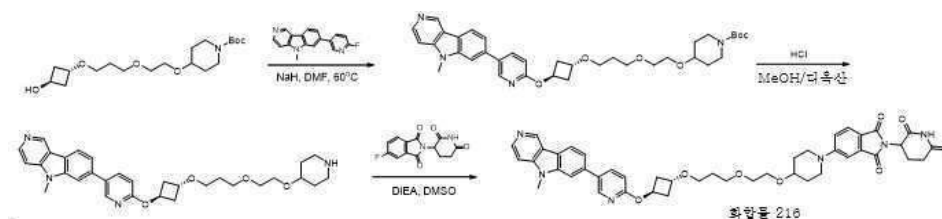
[2162]

[2163] 또한, 당업자는 상이한 단계의 순서 및/또는 상이한 보호기가 아래에 기술되는 실시예의 연결기의 결합에 사용될 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 연결기를 PTM 및 ULM에 부착하는 상이한 순서가 상이한 실시예에 사용될 수 있고, 때때로 상이한 연결기 결합 및 PTM/ULM 부착이 주어진 실시예에 대해 상호교환적으로 사용될 수 있다(즉, PTM에 먼저 부착되고 이어서 ULM에 부착되거나, ULM에 먼저 부착된 후 PTM에 부착될 수 있음). 예를 들어, 화합물 216의 연결기는 아래의 방식에 나타낸 바와 같이 결합될 수 있다.

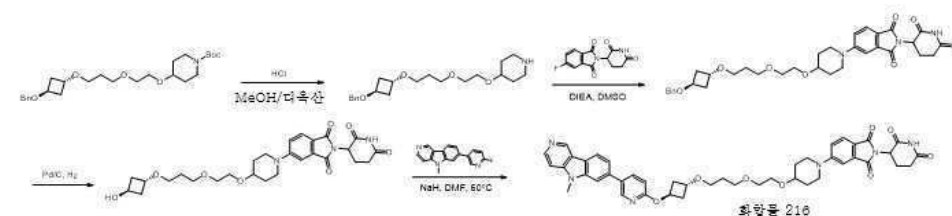




이어서, **화합물 216**은 아래의 방식에 따라 합성될 수 있다.

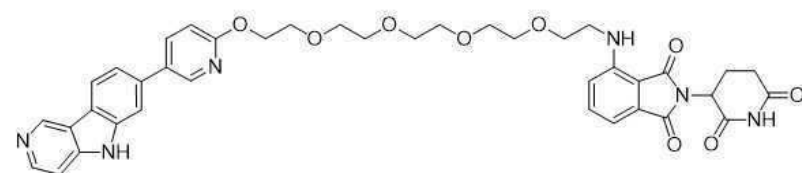


대안적으로, **화합물 216** 은 아래의 방식에 따라 상이한 순서의 PTM 및 ULM 부착을 사용하여 합성될 수 있다.

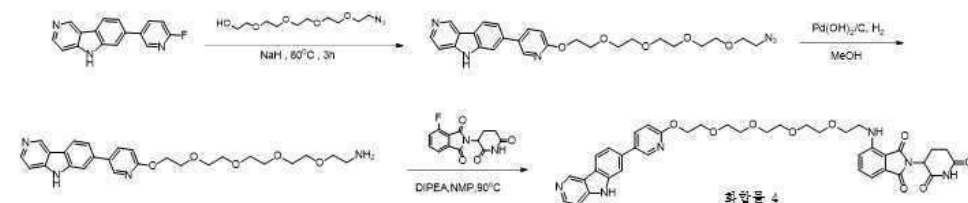


### 예시적인 화합물 4용 합성 방식

4-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-2-(2,6-  
디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.

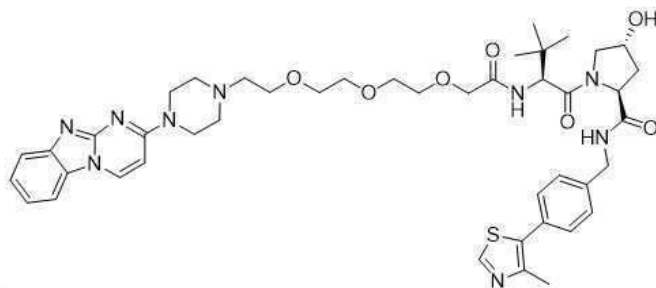


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.30 (s, 1H), 8.90(br, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.14(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.46 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.35-6.46 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 1H), 4.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.61-3.74 (m, 15H), 3.37-3.81 (m, 2H), 2.65-2.92(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H).

화합물 4에 대해 기술된 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: 화합물 2, 화합물 3, 및 화합물 48.

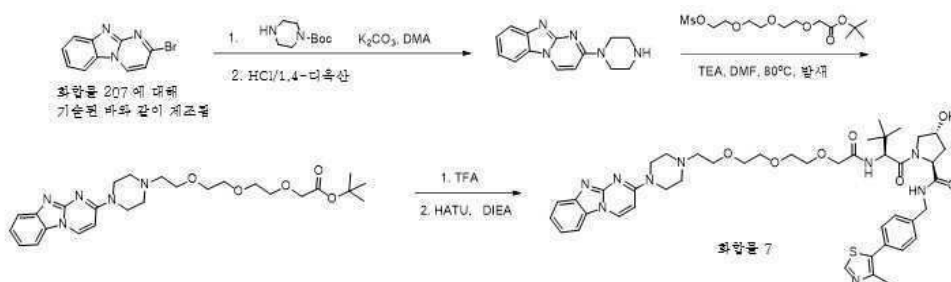
[2176] 예시적인 화합물 7용 합성 방식

[2177] (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2178]

[2179] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



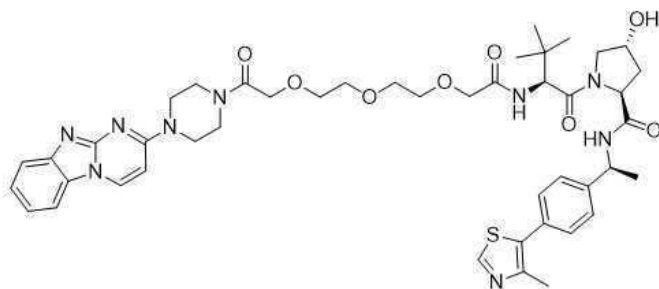
[2180]

[2181]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD):  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.71 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.22-7.23 (m, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.47-4.57 (m, 4H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.56-4.87 (m, 23H), 2.64(s, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (br, 1H), 2.04 (br, 1H), 1.03 (s, 9H).

[2182] 화합물 7에 대해 기술된 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: 화합물 11, 화합물 12, 화합물 15, 화합물 16, 화합물 19, 화합물 20, 화합물 23, 화합물 25, 화합물 26.

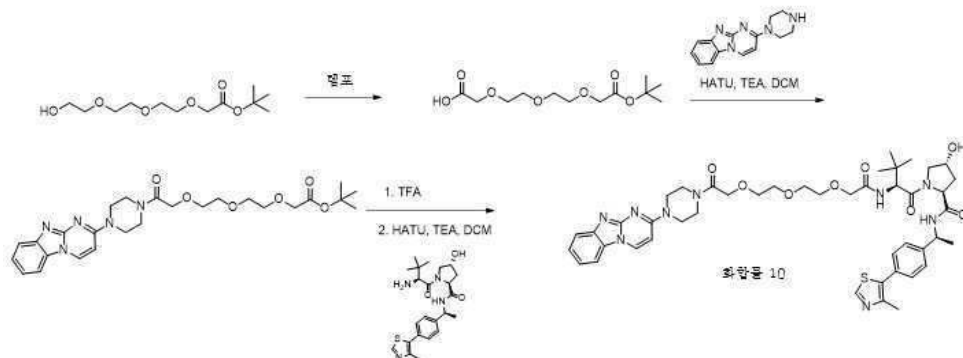
[2183] 예시적인 화합물 10용 합성 방식

[2184] (2S,4R)-1-((S)-14-(4-(벤조[4,5]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페라진-1-일)-2-(3차-부틸)-4,14-디옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[2185]

[2186] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



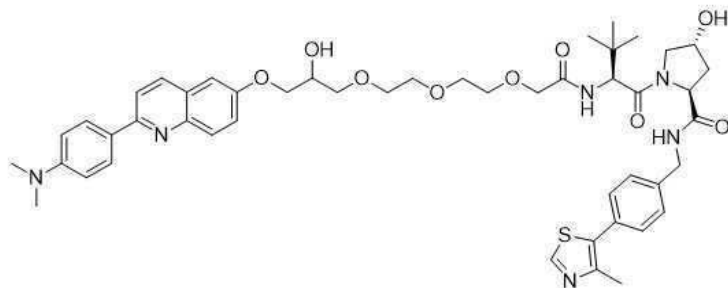
[2187]

[2188]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD):  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.78 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 6H), 7.23 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 3H), 3.83-4.03 (m, 7H), 3.72-3.74 (m, 16H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).

[2189] 합물 10에 대해 기술된 절차를 사용하여 추가적인 화합물이 제조되었다: 화합물 13, 화합물 14, 화합물 17, 화합물 18, 화합물 21, 화합물 22, 화합물 24, 화합물 41, 화합물 42.

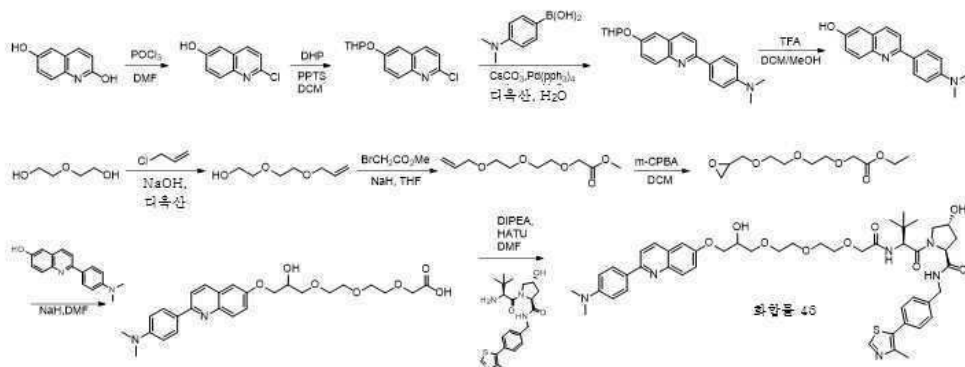
[2190] 예시적인 화합물 43용 합성 방식

[2191] (2S,4R)-1-((2S)-2-(3차-부틸)-15-((2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일)옥시)-14-히드록시-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자펜타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2192]

[2193] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



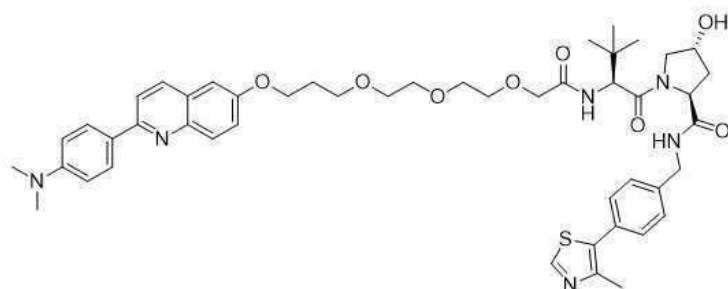
[2194]

[2195]  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.04 (s, 9H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.17 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).

[2196] **화합물 43**에 대해 기술된 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: **화합물 45**, **화합물 46**, **화합물 47**.

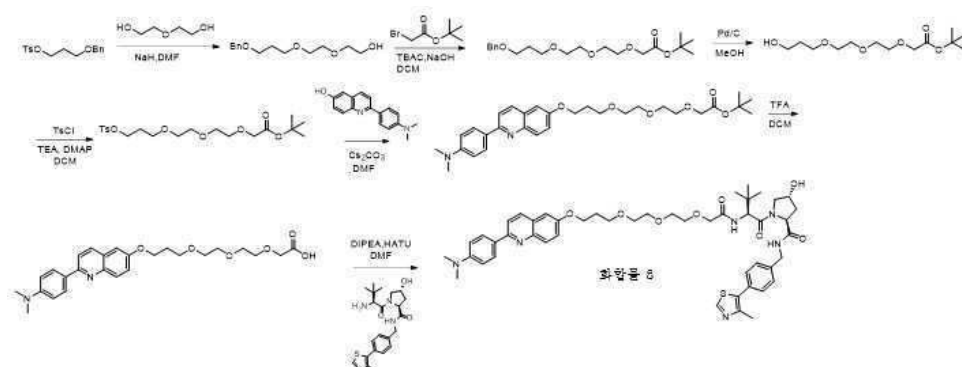
[2197] **예시적인 화합물 8용 합성 방식**

[2198] (2S,4R)-1-((S)-2-(3차-부틸)-15-((2-(4-(디메틸아미노)페닐)퀴놀린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자펜타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2199]

[2200] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



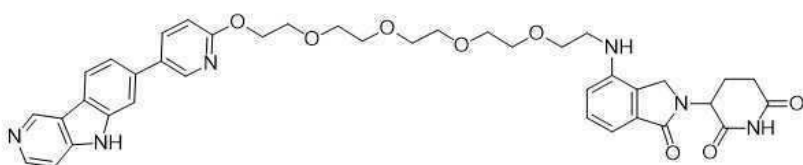
[2201]

[2202]  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.01, 1.03 (2개의 단일항, 9H), 2.07-2.25 (m, 4H), 2.45, 2.47 (2 개의 단일항, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.65-3.71 (m, 10H), 3.78-3.86 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 3H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H), 7.82 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.16 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 8.85, 8.86 (2 개의 단일항, 1H).

[2203] **화합물 8**에 대해 기술된 절차를 사용하여 다음의 화합물이 제조되었다: **화합물 9**, **화합물 27**, **화합물 28**, **화합물 29**, **화합물 30**, **화합물 31**, **화합물 32**, **화합물 33**, **화합물 34**, **화합물 35**, **화합물 36**, **화합물 37**, **화합물 38**, **화합물 39**, **화합물 40**, **화합물 44**.

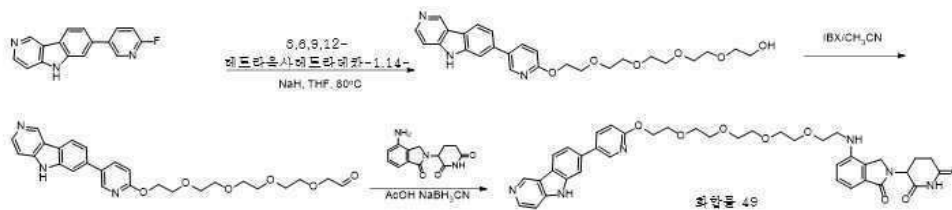
[2204] **예시적인 화합물 49용 합성 방식**

[2205] 3-(4-((14-((5-(5H-피리도[4,3-b]인돌-7-일)피리딘-2-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온



[2206]

[2207] 전술한 절차 및 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용하여 다음의 방식에 따라 제조되었다.



[2208]

[2209]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H), 8.39–8.45 (m, 3H), 8.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J$  = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J$  = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.47 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 4.27 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 3.85 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 2H), 3.62–3.68 (m, 14H), 3.36 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 2H), 2.75–2.95 (m, 2H), 2.35–2.47 (m, 1H), 2.10–2.21 (m, 1H).

[2210] 화합물 218은 화합물 195의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[2211] 화합물 219는 화합물 73/화합물 180/화합물 112의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

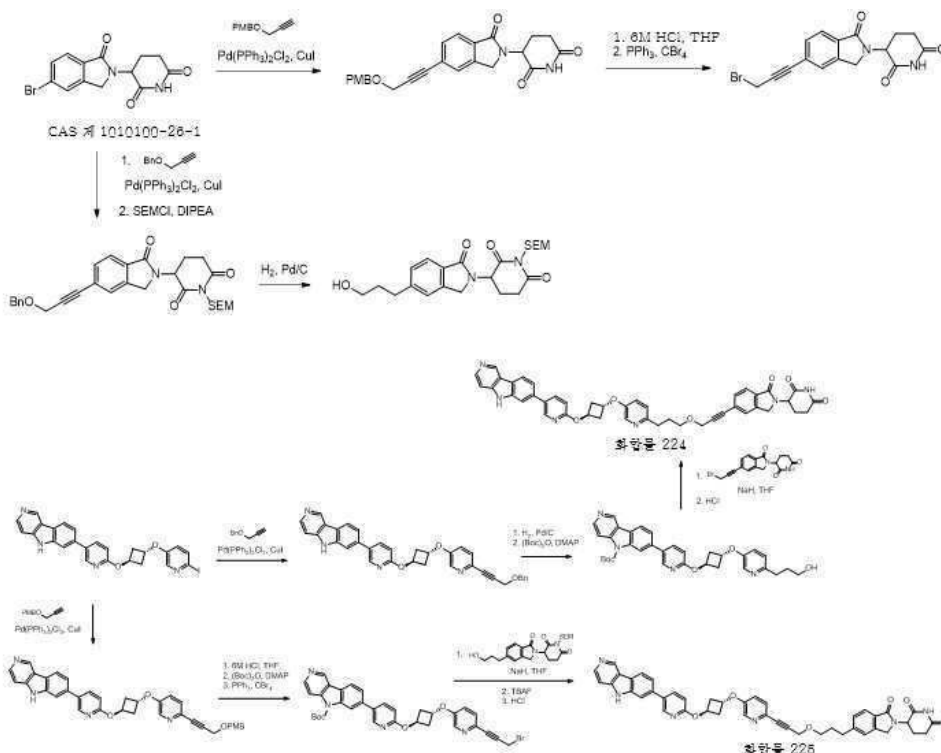
[2212] 화합물 220은 화합물 73/화합물 173의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[2213] 화합물 221은 화합물 111/화합물 127의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[2214] 화합물 222는 화합물 141/화합물 180의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[2215] 화합물 223은 화합물 102/화합물 180의 절차와 유사한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[2216] 화합물 224 및 화합물 225는 아래의 방식에 따라 제조될 수 있다.



[2217]

[2218] 전술한 접근법(화합물 73, 화합물 173 및 화합물 180에 대한 일반적인 접근법 포함)을 사용하여, 화합물 226 내지 화합물 234는 당업자에게 공지된 통상적인 절차를 사용함으로써 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[2219] 또한, 이러한 접근법과 화합물 138, 화합물 139, 화합물 140 및 화합물 203에 대해 전술한 절차를 조합함으로써, 화합물 235 내지 화합물 240을 제조할 수 있다.

[2220] 화합물 241 내지 화합물 247 은 화합물 화합물 82/화합물 198 및 화합물 180의 절차와 유사한 절차를 사용하여

제조될 수 있다.

[2221] **화합물 248** 내지 **화합물 251**은 **화합물 82**에 기초하여, 전술한 접근법 및 당업자에게 공지된 접근법과 유사한 방식으로 추가적인 연결기 정교화를 통해 제조될 수 있다.

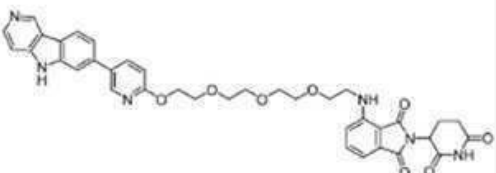
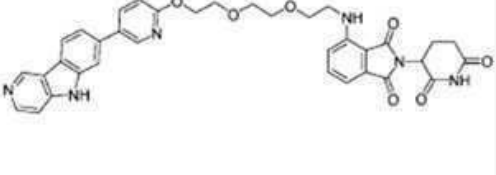
[2222] **화합물 252** 내지 **화합물 256**은 **화합물 104**, **화합물 99** 및 **화합물 198**에 대한 접근법 및 이들의 조합에 기초하여 제조될 수 있다.

[2223] 추가적인 실시예, **화합물 257** 내지 **화합물 330**는, 전술한 기본적인 PTM, ULM 및 연결기 접근법에 당업자에게 공지된 적용 가능한 작용기 및 보호기의 정교화를 조합하는 것을 통하여 제조될 수 있다.

[2224] 본 발명의 예시적인 PROTAC은 이전에 기술된 연결기 및 E3 리가아제-결합 잔기 부착 방법을 사용하여, 본 발명의 PTM 구현예로부터 제조될 수 있다.

[2225] 본 발명의 예시적인 PROTAC을 표 1 및 표 2의 화학 구조식으로 나타내었고, 예시적인 PROTAC과 관련된 데이터는 표 2 및 표 3에 나타나 있다.

[2226] 표 1. 본 발명의 예시적인 PROTAC

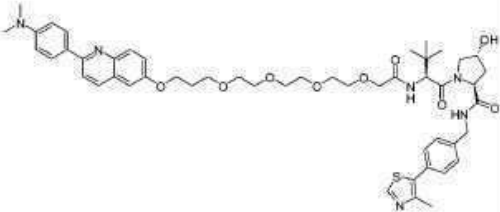
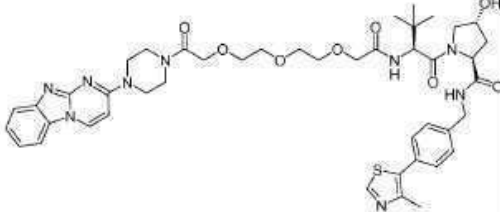
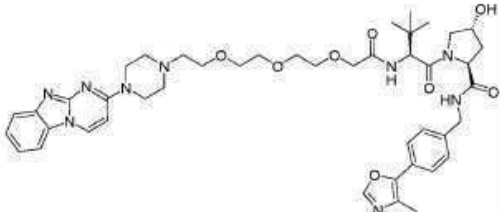
| 예 # | 구조식                                                                                 | (M+H) <sup>+</sup> | 1H NMR 데이터                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 활성도* |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 1   |   | 864.3              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69-4.50 (m, 5H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.87-3.85 (m, 3H), 3.73-3.64 (m, 9H), 2.40 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.03 (s, 9H). | C    |
| 2   |  | 693.3              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.29 (s, 2H), 8.52-8.51 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72-3.60 (m, 10H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 3H), 2.15-2.10 (m, 1H).                                                         | A    |
| 3   |  | 649.3              | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46-8.54 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.85-6.99 (m, 3H), 6.48 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.41-3.77 (m, 9H), 2.71-2.85 (m, 3H), 2.02 (s, 1H).                                                                                              | A    |

[2227]





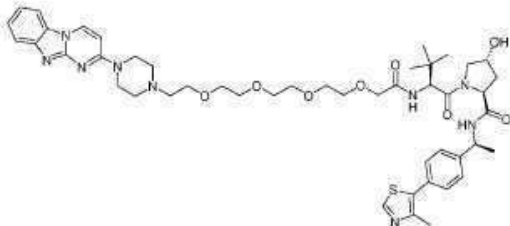
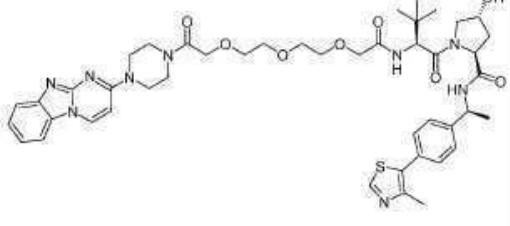
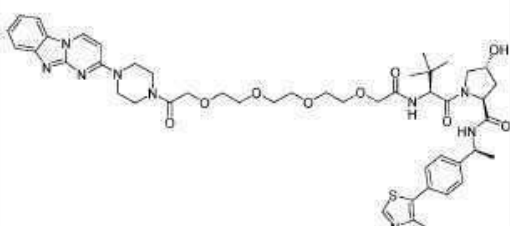


|    |                                                                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                    |       | (m, 5H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 3H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| 9  |   | 925.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 1.04 (s, 9H), 2.08-2.12 (m, 3H), 2.20-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.71 (m, 14H), 3.78-3.89 (m, 2H), 4.01-4.19 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.51-4.58 (m, 3H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (br, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 3H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H).                 | C |
| 10 |   | 870.5 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD): $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.49-4.60 (m, 3H), 4.24-4.36 (m, 3H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 14H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).                                       | C |
| 11 |  | 840.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta$ 8.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53-7.55 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.77-3.80 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 10H), 2.64-2.66 (m, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). | C |

[2229]

|    |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|----|--|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 12 |  | 884.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.71 (br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.43–7.56 (m, 3H), 7.35–7.39 (m, 3H), 7.24–7.25 (m, 1H), 6.76–6.78 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.54–4.58 (m, 3H), 4.32–4.36 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.81–3.92 (m, 5H), 3.61–3.69 (m, 12H), 3.35 (s, 1H), 2.66–2.75 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.20–2.22 (m, 1H), 2.07–2.15 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).                   | C |
| 13 |  | 854.5 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.58 (m, 3H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.61 (m, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.29–4.35 (m, 5H), 3.80–4.03 (m, 8H), 3.71–3.82 (m, 13H), 3.37 (s, 3H), 2.20–2.22 (s, 1H), 2.08–2.10 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).      | C |
| 14 |  | 898.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35–7.63 (m, 6H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.50–4.61 (m, 3H), 4.28–4.39 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.86–3.97 (m, 3H), 3.78–3.81 (m, 1H), 3.55–3.76 (m, 16H), 3.18–3.23 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21–2.26 (m, 1H), 2.04–2.10 (m, 1H), 1.04 (s, 9H). | C |
| 15 |  | 870.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37–7.40 (m, 6H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.99–5.01 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (br, 2H), 3.83–3.91 (m, 5H), 3.68–3.76 (m, 12H), 2.70 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.17–2.20 (m,               | C |

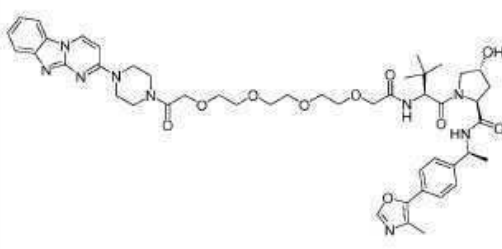
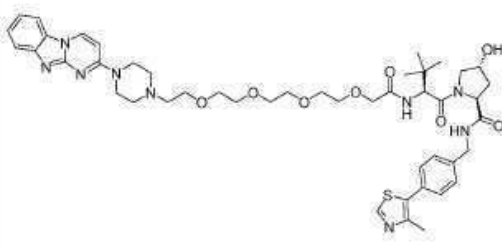
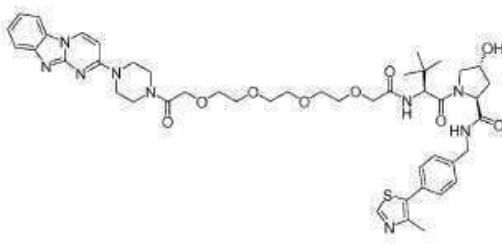
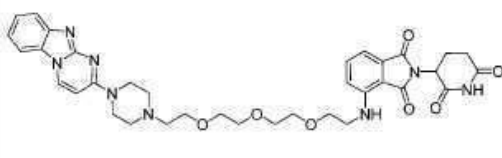
[2230]

|    |                                                                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                    |       | 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
| 16 |   | 914.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta$ 8.80-8.85 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 7H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.80-3.94 (m, 4H), 3.83-3.85 (m, 15H), 2.72-2.74 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.13 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).            | C |
| 17 |   | 884.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 6H), 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 4.34-4.43 (m, 3H), 3.83-4.03 (m, 7H), 3.72-3.74 (m, 16H), 2.46 (s, 3H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).                                    | C |
| 18 |  | 928.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta$ 8.75-8.86 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55-4.61 (m, 1H), 4.44 (br, 1H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 3.61-3.79 (m, 16H), 3.18-3.23 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.18-2.23 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.03 (s, 9H). | C |

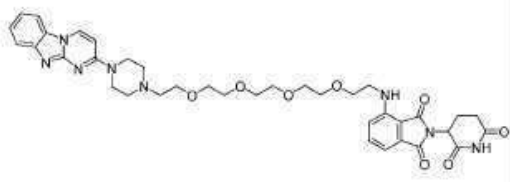
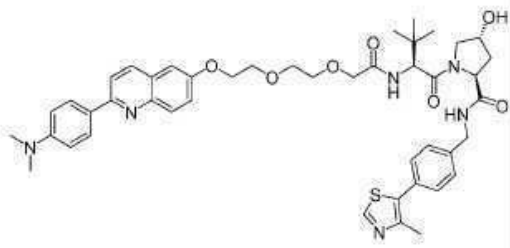
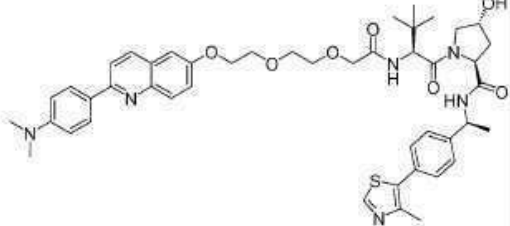
[2231]

|    |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|----|--|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 19 |  | 854.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (m, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.98–4.50 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.83–3.91 (m, 5H), 3.67–3.76 (m, 12H), 2.70–2.71 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H). | C |
| 20 |  | 898.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54–7.56 (m, 3H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.24 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.96–4.50 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.55–4.59 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.74–3.89 (m, 5H), 3.68–3.70 (m, 18H), 2.68–2.72 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H).                                           | C |
| 21 |  | 868.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.58 (m, 3H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.98–4.99 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.59 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.33–4.35 (m, 2H), 3.86–4.01 (m, 7H), 3.72–3.74 (m, 14H), 2.38 (s, 3H), 2.17–2.19 (m, 1H), 1.95–2.05 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H).                                                         | C |

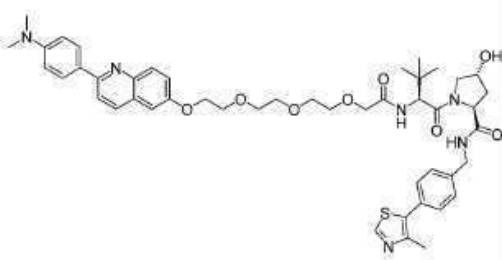
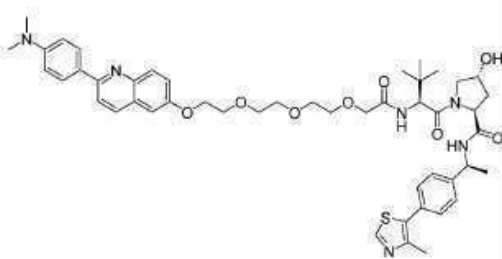
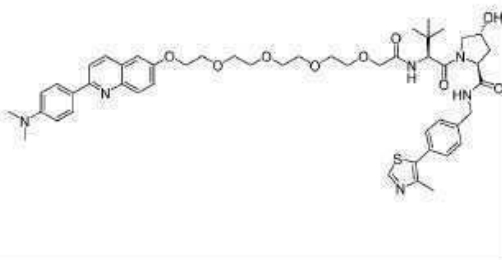
[2232]

|    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 22 |    | 912.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.75–8.81 (m, 1H), 8.06–8.10 (m, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55–7.61 (m, 3H), 7.35–7.43 (m, 3H), 7.25–7.31 (m, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 4.94–5.04 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.55–4.60 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.91–3.97 (m, 3H), 3.82–3.85 (m, 1H), 3.61–3.79 (m, 16H), 3.18–3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18–2.23 (m, 1H), 1.92–1.99 (m, 1H), 1.48–1.56 (m, 3H), 1.04 (s, 9H). | C |
| 23 |    | 900.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34–7.44 (m, 5H), 7.24 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.57 (m, 3H), 4.50 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.60–3.69 (m, 15H), 2.66 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.08–2.45 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.04 (s, 9H).               | C |
| 24 |   | 914.6 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.84 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37–7.45 (m, 5H), 7.24–7.28 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.50–4.63 (m, 3H), 4.26–4.36 (m, 3H), 3.91–4.03 (m, 4H), 3.86–3.89 (m, 2H), 3.74–3.81 (m, 2H), 3.60–3.72 (m, 16H), 2.45 (s, 3H), 2.18–2.26 (m, 1H), 2.05–2.11 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).                           | C |
| 25 |  | 685.4 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.24 (m, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.87 (br, 4H), 3.63–3.73 (m, 14H), 3.54 (s, 3H), 3.46–3.48 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.47 (t, <i>J</i> = 6.8                                                                     | C |

[2233]

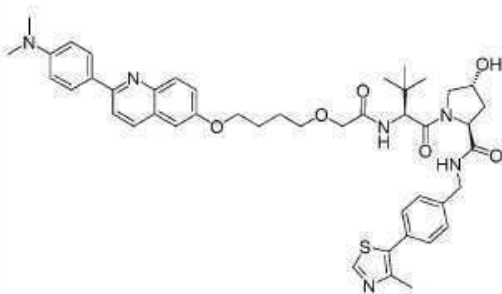
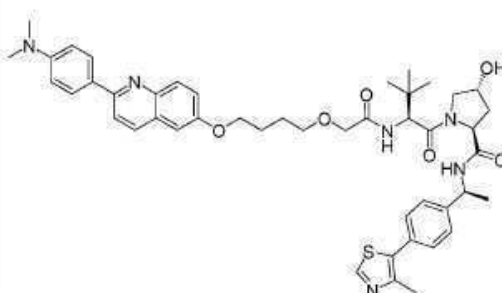
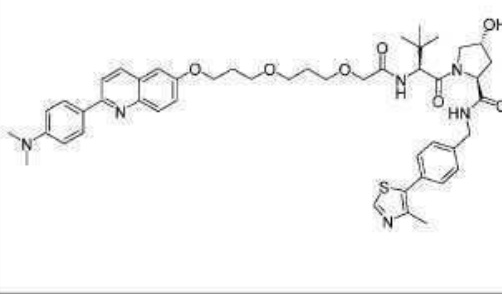
|     |                                                                                    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|     |                                                                                    |       | Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
| 26. |   | 729.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.03 (dd, $J = 4.2, 12.4$ Hz, 1H), 4.58 (br, 4H), 3.70 (br, 4H), 3.60-3.70 (m, 18H), 3.45-3.46 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.09-2.12 (m, 1H).                                               | C |
| 27  |   | 823.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 1.02-1.05 (m, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.76-3.83 (m, 5H), 3.88-3.99 (m, 3H), 4.07-4.12 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 3H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.91-7.96 (m, 3H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.84 (s, 1H).                         | C |
| 28  |  | 837.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 1.04 (s, 9H), 1.42-1.58 (m, 3H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.75-3.85 (m, 6H), 3.97-3.98 (m, 2H), 4.08-4.09 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.45 (br, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 7.30-7.43 (m, 6H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 3H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H), 8.86 (s, 1H). | C |

[2234]

|    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 29 |    | 867.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.02 (s, 9H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.72-3.77 (m, 9H), 3.87-3.92 (m, 3H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.26-4.58 (m, 2H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 5H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H). | C |
| 30 |    | 881.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 3H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.19-2.21 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.73-3.81 (m, 9H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.95-3.97 (m, 2H), 4.04-4.06 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.44-4.46 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.96-5.00 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.29-7.30 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 5H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).                                  | C |
| 31 |   | 911.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.61-3.75 (s, 12H), 3.82-3.83 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.01-4.07 (m, 2H), 4.28-4.40 (m, 3H), 4.49-4.69 (m, 5H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.27-7.42 (m, 6H), 7.62-7.67 (br, 1H), 7.83-7.98 (m, 4H), 8.17-8.23 (m, 1H), 8.88 (s, 1H).                                                                                                                                                 | C |
| 32 |  | 925.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.06 (s, 9H), 1.50-1.58 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.70-3.77 (m, 12H), 3.85-3.89 (s, 1H), 3.90-4.05 (m, 4H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.43-4.49 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                         | C |

[2235]

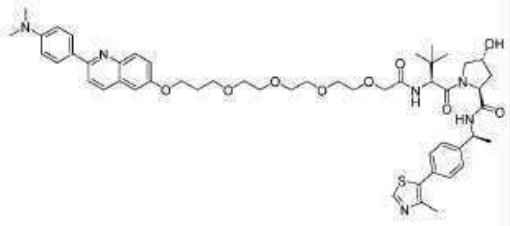
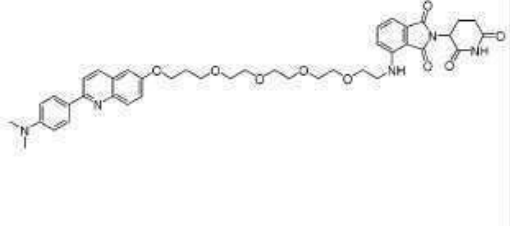
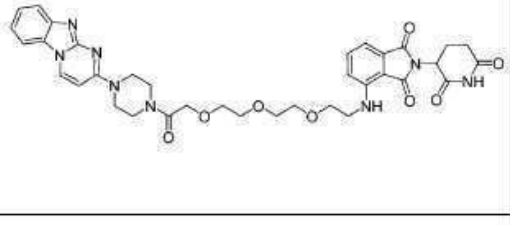
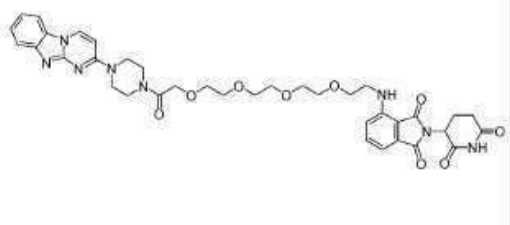


|    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
|    |                                                                                     |       | 1H), 4.99-5.02 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.87-7.99 (m, 4H), 8.19-8.23 (m, 1H), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.87 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
| 33 |    | 807.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.05 (s, 9H), 1.89-2.03 (m, 4H), 2.10-2.14 (m, 1H), 2.22-2.26 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.98-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.53-4.62 (m, 3H), 7.71-7.73 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.91-7.97 (m, 3H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.83 (s, 1H).                                                                                              | C |
| 34 |    | 821.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.49-1.60 (m, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.19-4.22 (m, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.94-7.98 (m, 3H), 8.76-8.22 (m, 1H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H). | C |
| 35 |  | 851.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.03 (s, 9H), 1.91-1.92 (m, 2H), 2.05-2.26 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.68 (m, 6H), 3.79-4.00 (m, 4H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.33-4.36 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 3H), 4.69-4.71 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.96 (m, 4H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.84, 8.86 (s, 1H).                                                                                                                            | C |

[2236]

|    |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|----|--|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 36 |  | 865.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.46-1.58 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 3H), 2.12-2.21 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.62-3.97 (m, 10H), 4.23 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.57-4.70 (m, 2H), 4.98-5.01 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.56 (m, 7H), 7.79-8.02 (m, 4H), 8.17-8.23 (m, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                    | C |
| 37 |  | 821.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.03, 1.05 (2개의 단일항, 9H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.43, 2.46 (2개의 단일항, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.96-4.05 (m, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.32-4.34 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.33-7.46 (m, 5H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 3H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H). | C |
| 38 |  | 835.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.44-1.58 (m, 3H), 1.66-1.81 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 3H), 2.14-2.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.63 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 2H), 4.37-4.46 (m, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.94-5.04 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.26 (t, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 8.00-7.91 (m, 3H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).                                   | C |

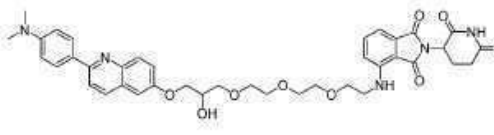
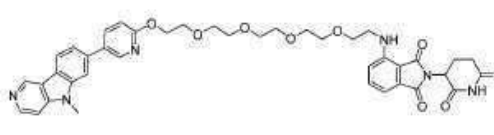
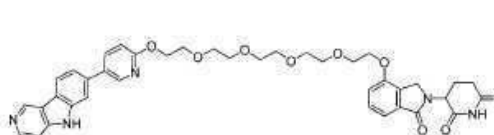
[2237]

|    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 39 |    | 939.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 1.48-1.57 (m, 3H), 1.95-2.22 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 3.06 (s, 6H), 3.60-3.66 (m, 12H), 3.70-3.86 (m, 4H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.44 (br, 1H), 4.58 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 5H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 3H), 7.81-7.82 (m, 1H), 8.86 (s, 1H). | C |
| 40 |    | 754.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.92-2.00 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 3.28-3.37 (m, 4H), 3.46-3.53 (m, 12H), 3.60 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.89-4.93 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 3H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H).           | C |
| 41 |   | 699.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.57-6.71 (m, 3H), 4.89-4.96 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.46-3.70 (m, 16H), 3.30 (s, 2H), 2.58-2.76 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 3H).                                                                                                                                                         | C |
| 42 |  | 743.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 6.84-7.90 (m, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 18H), 3.38 (s, 2H), 2.61-2.90 (m, 3H), 2.02-2.21 (m, 1H).                                                                                                                                 | C |

[2238]

|    |  |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|----|--|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 43 |  | 897.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.04 (s, 9H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.65-3.74 (m, 10H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.13-4.22 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.62 (m, 3H), 4.70 (s, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 5H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 3H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H).                            | C |
| 44 |  | 710.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.07-2.13 (m, 4H), 2.68-2.88 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 3.33-3.45 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.86-4.90 (m, 1H), 6.42-6.44 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 7.06-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.98-8.07 (m, 5H).                                                                                                                                    | C |
| 45 |  | 770.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.07-2.11 (m, 1H), 2.62-2.87 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.65-3.78 (m, 16H), 4.13 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.24 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 4.87-4.91 (m, 1H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.81-6.87 (m, 3H), 7.06, 7.07 (2개의 단일양, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.56 (br. s, 1H).                                             | C |
| 46 |  | 941.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.02, 1.04 (two singlets, 9H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.46, 2.47 (2개의 단일양, 3H), 3.07 (s, 6H), 3.63-3.70 (m, 14H), 3.79-3.90 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50-4.61 (m, 3H), 4.69-4.71 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.48 (m, 6H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97-7.99 (m, 3H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.87, 8.88 (2개의 단일양, 1H). | C |

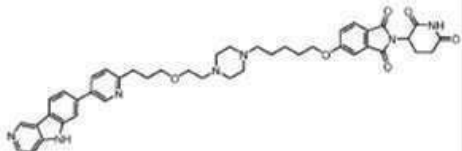
[2239]

|    |                                                                                     |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 47 |    | 726.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.01-2.24 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.04 (s, 6H), 3.24 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.69 (s, 10H), 4.15-4.24 (m, 3H), 4.83-4.96 (m, 1H), 5.27-5.42 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.77-6.83 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.73-7.83 (m, 1H), 7.98-8.05 (m, 4H), 8.27 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                               | C |
| 48 |    | 751.2 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 4.95-5.09 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 14H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.64-2.82 (m, 3H).                                                                                                                             | A |
| 49 |   | 723.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.36 (s, 1H), 8.39-8.45 (m, 3H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 14H), 3.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.75-2.95 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.10-2.21 (m, 1H). | A |
| 50 |  | 724.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.29 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16-5.21 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.18 (d, J =                                                                                                                                                                                                                     | A |

|  |  |  |                                                                                                                                 |  |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  | 5.2 Hz, 2H), 3.82-3.89 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 14H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H). |  |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

\*각각의 화합물은 단락[1162]에 기술된 바와 같이 1000 nM, 300 nM 및 100 nM에서 시험되었다. 각각의 화합물에 대해 임의의 투여량에서 관찰된 가장 높은 분해량은 표 1에 다음과 같이 나타난다: A: = 50% 타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후); B: = 80% 및 > 50%타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후); C: > 80% 타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후).

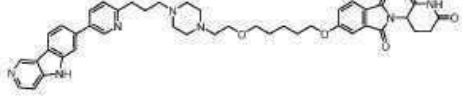
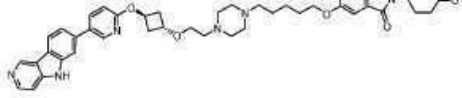
[2243] 표 2. 본 발명의 예시적인 PROTAC

| 예<br># | 구조식                                                                               | 분해<br>활성도* | MH +<br>(1)<br>[동위원<br>소의<br>경우 MH<br>+ (2)] | NMR 기록                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51     |  | A          | 738.3                                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 12.34 – 12.48 (m, 1H), 9.19 – 9.29 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 – 8.42 (m, 1H), 8.02 – 8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 – 7.81 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.88 (d, J = 24.1 Hz, 3H), 3.78 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 3.69 (d, J = 10.0 Hz, 6H), 2.80 (m, 4H), 1.99 – 2.29 (m, 4H).                                                                                 |
| 52     |  | C          | 758.3                                        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d, J=8 Hz, 1H), 8.28-8.30 (d, J=8 Hz, 1H), 8.11-8.13 (d, J=8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.77 (d, J=8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, J=8 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, J=8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 2.93-2.95 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 2.59-2.75 (m, 12H), 2.37-2.41 (m, 2H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.46-1.55 (m, 5H). |

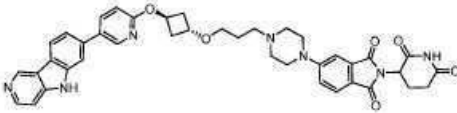
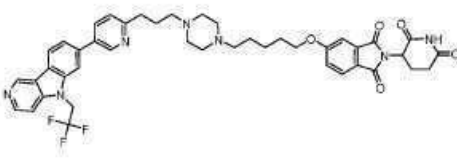
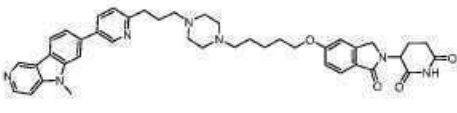
[2244]

– 320 –

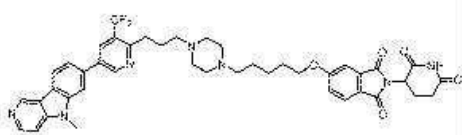
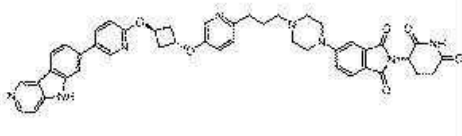
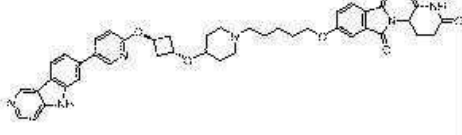


|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.04 – 2.49 (m, 10H), 2.20 (m, 4H), 2.01 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 1.75 – 1.55 (m, 3H), 1.52 (s, 2H).                                                                                                                                                                                                          |
| 57 |    | C | 728.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 9.30 (s, 1H), 8.42-8.60 (m, 2H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 5.07-5.10 (m, 1H), 4.12 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.66-3.86 (m, 18H), 3.37 (s, 2H), 3.15-3.20 (m, 3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 5H).                                                                                                                                                         |
| 58 |    | C | 758.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.07-5.09 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.47-2.88 (m, 16H), 1.98-2.1 (m, 4H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 5H). |
| 59 |  | C | 786.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.79 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).                                                                                                                 |

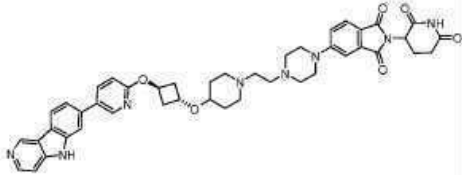
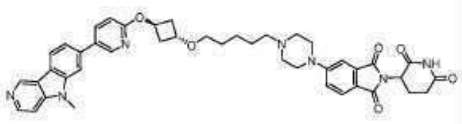
[2246]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 3.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.96 – 2.78 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 34.5, 18.5$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J = 44.1, 5.8$ Hz, 13H), 2.01 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.41 (dd, $J = 43.8, 29.4$ Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).                                                                                                                                                                                                                        |
| 60 |    | C | 714.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.07 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.80-8.02 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.24 (br, 3H), 3.62 (br, 9H), 3.55 (s, 3H), 3.17-3.25 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.38-2.62 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 1H).                                                |
| 61 |   | C | 796.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17 – 8.22 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 5.08 – 5.16 (m, 1H), 4.95 (s, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.91 – 3.00 (m, 2H), 2.58 – 2.91 (m, 9H), 2.12 – 2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.57 (s, 2H). |
| 62 |  | C | 714.3 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD): δ 9.27 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 4.42 (d,                                                                                                                                                                                                                                           |

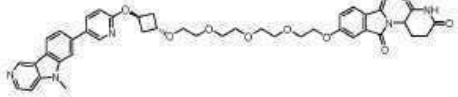
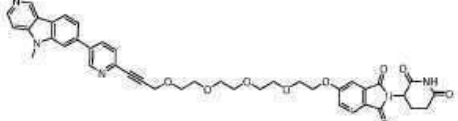
[2247]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | $J=5.6$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 3H), 2.51-2.75 (m, 13H), 2.12-2.24 (m, 3H), 2.03-2.03 (m, 3H), 1.82-1.84 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 63 |    | C | 796.2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 4.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.11-4.15 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 4H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 6H), 2.51-2.55 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.51-1.52 (m, 2H). |
| 64 |    | C | 791.2 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.06-5.14 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 2.58-3.03 (m, 15H), 2.04 (m, 3H).                                                                                                                            |
| 65 |  | C | 757.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.80 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 3H), 8.11 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.92                                                                                                                                                |

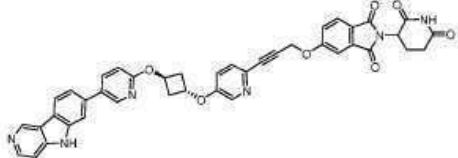
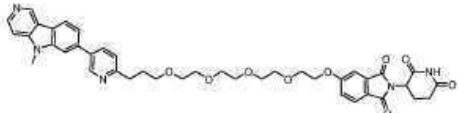
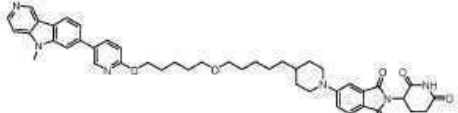
[2248]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=5.6, 13.2$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.37 (d, $J=6.0$ Hz, 4H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.87 - 1.74 (m, 4H), 1.53 - 1.38 (m, 6H).                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 66 |    | C | 783.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 13.21 (s, 1H), 11.08 (s, 2H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.23 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.59 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.01 (s, 5H), 1.77 (d, $J = 14.7$ Hz, 2H). |
| 67 |    | A | 820.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 9.25 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.37-8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28-8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63-7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 5.02-5.05 (m, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 4.17-4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 13H), 2.55-2.81 (m, 3H), 2.95-2.99 (m, 1H).                                                                                                       |
| 68 |  | C | 756.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.12 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.0$ Hz,                                                                                                                                                                              |

[2249]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 8.0Hz, 1H), 4.20–4.17 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (s, 6H), 2.88–2.84 (m, 1H), 2.59–2.54 (m, 7H), 2.43–2.32 (m, 6H), 2.02–1.98 (m, 1H), 1.57–1.49 (m, 4H), 1.38–1.34 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 69 |    | A | 820.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.21 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15–7.19 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.95–4.99 (m, 1H), 4.45–4.47 (m, 2H), 4.15–4.18 (m, 2H), 3.77–3.82 (m, 7H), 3.54–3.62 (m, 9H), 2.45–2.77 (m, 3H), 1.91–1.95 (m, 1H), 1.12–1.16 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 70 |    | A | 778.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.10 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.11 (dd, <i>J</i> = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.64–3.48 (m, 10H), 3.45 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 2.86 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.45–2.40 (m, 2H), 2.37–2.30 (m, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H). |
| 71 |  | A | 746.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 9.39 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63–7.68 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.34–7.36 (m, 1H), 5.08–5.12 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.31 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53–3.79 (m, 12H).                                                                                                                                                                              |

[2250]

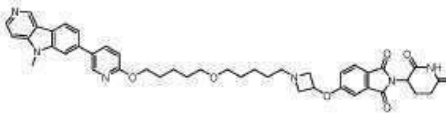
|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 1.95-2.08 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 72 |    | C | 792.5 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 13.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62-8.68 (m, 2H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-8.02 (m, 2H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15-5.23 (m, 1H), 4.43-4.45 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 4H), 3.49-3.60 (m, 12H), 2.86-3.05 (m, 3H), 1.99-2.01 (m, 1H).                                                                     |
| 73 |    | A | 719.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.04-2.07 (m, 1H), 2.57-2.77 (m, 6H), 2.86-2.93 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.39-5.48 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). |
| 74 |    | A | 750.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.65 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.10 (s, 5H), 3.87 (s, 1H), 3.55-3.76 (m, 18H), 3.26 (s, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H).                                                                    |
| 75 |  | C | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ = 11.07 (s, 1H), 9.38 - 9.32 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (d, J = 12 Hz 1H), 8.50 - 8.48 (m, J = 8 Hz 1H), 8.36 (s, 2H), 8.34 - 8.29 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 1H), 7.61 (s, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.36 -                                                                      |

[2251]

|    |  |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----|--|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |  |   |       | 4.29 (m, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.34 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 4H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.41 (m, 5H), 1.28 (s, 4H), 1.22 - 1.05 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 76 |  | C | 751.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.32 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45-8.52 (m, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61-7.98 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 5.01-5.05 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.88-3.91 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 11H), 2.02-2.03 (m, 3H).                                                                                                                                                                                            |
| 77 |  | C | 723.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.56 (s, 1H), 8.54-8.56 (m, 2H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76-7.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 3H), 2.78-2.81 (m, 5H), 2.67-2.70 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.17-2.19 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 3H). |
| 78 |  | C | 770.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 11.08 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.64 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68-7.48 (m, 3H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

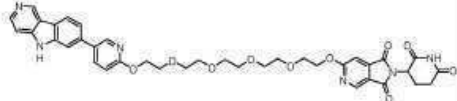
[2252]



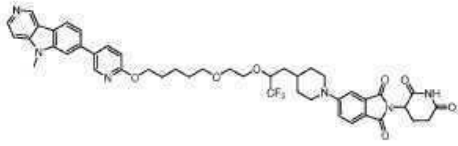
|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 12.9, 5.3$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 3H), 3.36–3.23 (m, 5H), 2.95–2.83 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 6H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.79–1.73 (m, 1H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 7H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 79 |    | A | 759.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.16–4.26 (m, 2H), 3.83–3.98 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.63–2.92 (m, 3H), 2.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.79–1.89 (m, 3H), 1.44–1.70 (m, 10H).                                      |
| 80 |   | A | 759.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 11.12 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.10 (m, 1H), 5.02–4.95 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99–2.95 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.64 (br, 1H), 2.55 (br, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.81–1.70 (m, 3H), 1.60–1.40 (m, 8H). |
| 81 |  | A | 756.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.31 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82–7.83 (m, 1H), 7.60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

[2253]

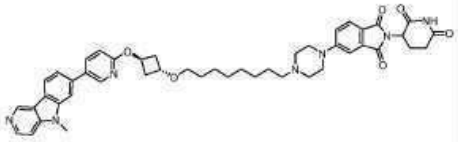
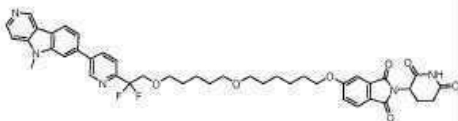
– 329 –

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39-6.51 (m, 3H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.91-3.97 (m, 5H), 3.22-3.24 (m, 1H), 2.69-2.76 (m, 7H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.82-1.86 (m, 4H), 1.54-1.57 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                              |
| 85 |    | A | 774.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.32 (s, 1H), 8.58-8.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16-8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89-7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74-7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47-7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06-7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.35-4.38 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.49 (m, 7H), 2.68-2.95 (m, 3H), 2.44-2.51 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 9H), 1.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). |
| 86 |   | C | 736.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.28 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35-7.57 (m, 6H), 6.94-6.96 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.88-4.90 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60-3.86 (m, 17H), 3.31-3.34 (m, 2H), 2.66-2.86 (m, 3H), 2.03-2.05 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 87 |  | C | 739.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.28 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37-8.39 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.54 (t,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

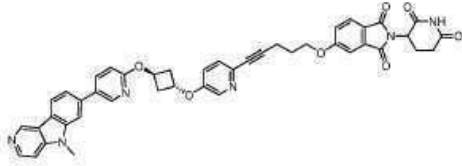
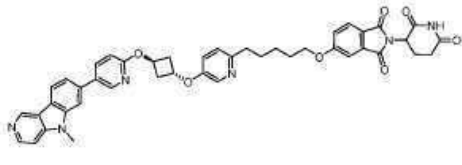
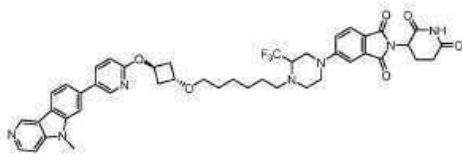
[2255]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.86–3.91 (m, 4H), 3.66–3.75 (m, 12H), 2.73–2.92 (m, 3H), 2.20–2.22 (m, 1H);                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 88 |    | A | 820.5 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.90 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53–7.58 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.87–4.92 (m, 3H), 4.55 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.66–3.73 (m, 12H), 2.76–2.87 (m, 3H), 2.09–2.16 (m, 1H).                                                                                                   |
| 89 |    | C | 841.6 | $^1\text{H}$ NMR: (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 11.09 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=5.6, 12.8$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J=5.6, 10.8$ Hz, 2H), 3.02 - 2.81 (m, 4H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.63 - 1.15 (m, 9H). |
| 90 |  | A | 744.5 | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9.35 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.98–5.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07–4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.44–3.54 (m, 7H), 2.76–2.87 (m, 3H).                                                                                                                                                                         |

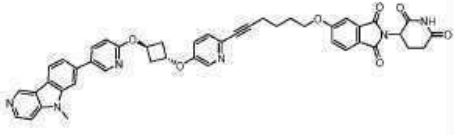
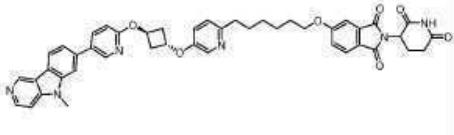
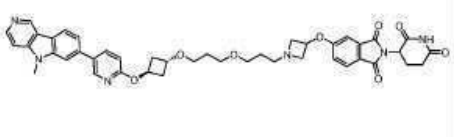
[2256]

|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 2.18-2.23 (m, 2H), 1.88-1.92 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 91 |    | C | 798.6 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.33 (s, 1H), 8.51-8.53 (m, 2H), 8.33-8.34 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.40-3.47 (m, 13H), 2.69-2.71 (m, 6H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.03-2.18 (m, 5H), 1.59-1.60 (m, 6H).                                                                                                                                                            |
| 92 |    | A | 786.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.32 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.89-3.94 (m, 8H), 3.68-3.78 (m, 11H), 2.72-2.90 (m, 3H), 2.01-2.12 (m, 1H).                                                                                                             |
| 93 |  | C | 782.5 | <sup>1</sup> H NMR(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.35 (br, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01-8.09(m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.31(d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.09(dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.85-4.90 (m, 1H), 4.10(t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.98(t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.51 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.27-3.32 (m, 4H), 2.65-2.85(m, 3H), 2.04-2.08 (m, |

[2257]

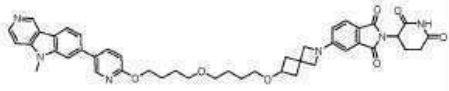
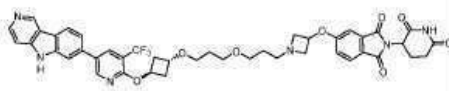
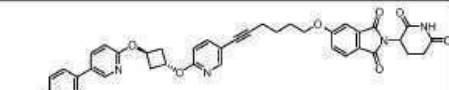
|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | 1H), 1.71-1.76 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 8H), 0.75-0.85(m, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 94 |    | C | 761.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ: 11.04(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.58(d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.43(d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.25(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.12-8.16(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.78(d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.56(d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20-7.22(m, 1H), 6.92(d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.37(s, 1H), 5.01-5.37(m, 2H), 4.25(t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 2.43-2.65(m, 9H), 1.98(t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).                                                     |
| 95 |    | C | 765.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ: 9.32(s, 1H), 8.59(d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.94(d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49(d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32(s, 2H), 7.17(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.87(d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.94-4.97(m, 2H), 4.08(s, 2H), 3.91(s, 3H), 2.73-2.92(m, 8H), 2.13-2.15(m, 2H), 1.86-1.88(m, 2H), 1.78-1.80(m, 2H), 1.46-1.54(m, 2H).                                        |
| 96 |  | B | 838.6 | <sup>1</sup> H NMR: 400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> δ : 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> =2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 - 7.59 (m, 3H), 7.21 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> =2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 5.06 (dd, <i>J</i> =5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> =15.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.53 (d, |

[2258]

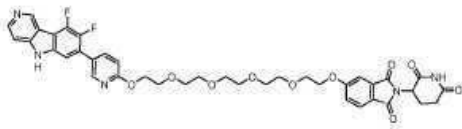
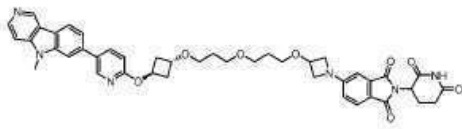
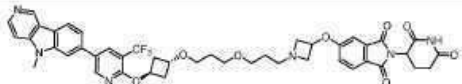
|    |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     |   |       | $J=7.2$ Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 4H), 2.74 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.50 (td, $J=7.0$ , 13.8 Hz, 4H), 1.33 (s, 4H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 97 |    | B | 775.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.42-8.48 (m, 2H), 8.17-8.23 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.73-2.88 (m, 8H), 2.52-2.55 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 2H).                               |
| 98 |    | B | 779.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 4.97-5.01 (m, 2H), 4.06-4.16 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.71-2.88 (m, 8H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.02-2.21 (m, 4H), 1.62-1.85 (m, 4H), 1.51-1.56 (m, 4H), 0.82-0.92 (m, 2H). |
| 99 |  | A | 773.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1.40-1.56 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.83-2.09 (m, 2H), 2.34-2.50 (m, 3H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 2H), 3.37-3.52 (m, 8H), 3.77 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 5.02-5.13 (m, 2H), 5.29-5.37 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H).                            |

[2259]

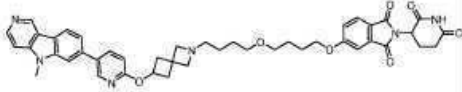


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 8.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 100 |    | C | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.65-1.67 (m, 6H), 1.74-1.81 (m, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.68-2.90 (m, 3H), 3.37-3.53 (m, 5H), 3.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 4.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.90-4.94 (m, 1H), 6.45 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). |
| 101 |    | A | 827.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, D6-DMSO): $\delta$ 1.56-1.59 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.50-2.67 (m, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.32-3.49 (m, 9H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.05-5.13 (m, 2H), 5.46-5.49 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).                                                                                                                             |
| 102 |  | C | 775.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.51-2.67 (m, 8H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.12 (dd, $J = 12.8, 5.2$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

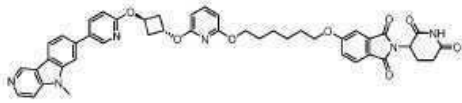
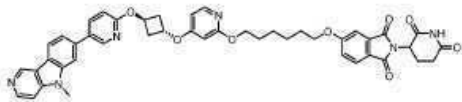
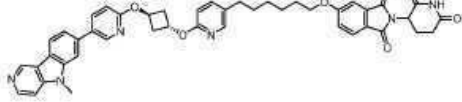
[2260]

|     |                                                                                     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |    |       | Hz, 1H), 5.31-5.52 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.75-7.58 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.10-8.28 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 103 |    | ND | 774.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 9.46 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.26-4.19 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 12H), 2.86-2.62 (m, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H).                                                                                                                                                        |
| 104 |   | A  | 773.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-1.99 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.62-6.64 (m, 1H), 6.78-6.79 (m, 1H), 6.93 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59-7.72 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H). |
| 105 |  | A  | 841.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.56-1.60 (m, 2H), 1.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 3H), 2.55-2.66 (m, 3H), 2.83-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

[2261]

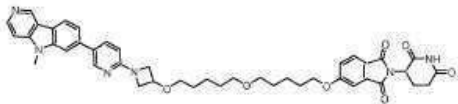
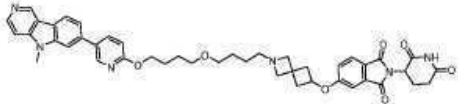
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 2.91 (m, 1H), 3.11-3.13 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.17-4.20 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 2H), 5.47-5.49 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                             |
| 106 |    | B | 759.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.54-1.68 (m, 10H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.77-2.93 (m, 5H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.64-3.75 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.39-4.46 (m, 1H), 4.89-4.99 (m, 1H), 5.41-5.50 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.2 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).                                   |
| 107 |  | C | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.61-1.65 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.78-3.01 (m, 6H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.17-5.20 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H). |

[2262]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 108 |    | C | 795.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.43-1.44 (m, 4H), 1.70-1.74 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.65 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 4H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 5.07-5.11 (m, 1H), 5.30-5.35 (m, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.59-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). |
| 109 |    | C | 795.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.47 (s, 4H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.02-2.05 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.63-2.66 (m, 4H), 2.88-2.89 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 3H), 5.04-5.12 (m, 2H), 5.42 (br, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                         |
| 110 |  | C | 779.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.36 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.89 (t, <i>J</i> = 16.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.16 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 5.12 (dd, <i>J</i> = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 5.36-5.43 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =                                                                                                                                                                                                                                                                           |

[2263]

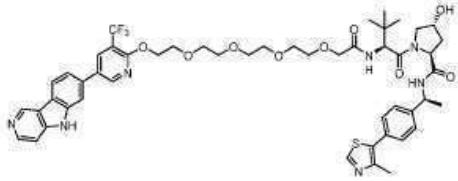
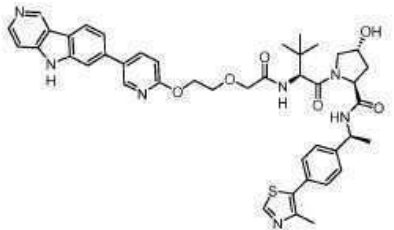
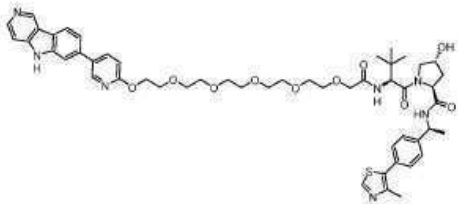
– 339 –

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.54-3.46 (m, 12 H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.61-2.57 (m, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 114 |    | C | 760.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.52-1.59 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 5H), 1.83-1.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 2H), 2.43-2.54 (m, 4H), 2.71-2.92 (m, 4H), 3.39-3.49 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.94 (dd, <i>J</i> = 5.2, 12.0 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).   |
| 115 |   | C | 759.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.34-1.38 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 8H), 1.74-1.77 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.32-3.42 (m, 7H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.15 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.21 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.40-4.45 (m, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.01 (dd, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). |
| 116 |  | C | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.39-1.42 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.64-1.70 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.21-2.26 (m,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

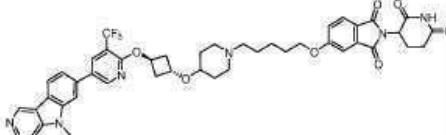
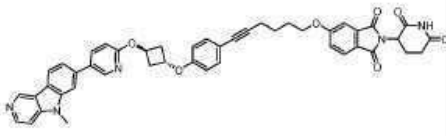
[2265]

Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a fluorene derivative, a pyrazole ring, a pyridine ring, a terminal alkyne, and a cyclic amide.

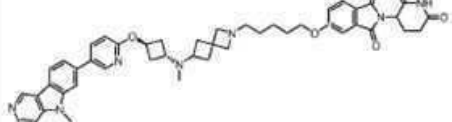
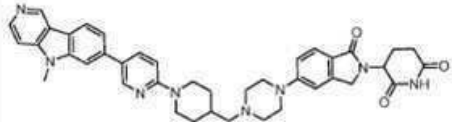


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 119 |    | C | 990.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.93 (s, 9H), 1.35 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.77-1.78 (s, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 14H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.58-4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.26-7.50 (m, 5H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.42-8.45 (m, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.92 (s, 1H).                 |
| 120 |    | C | 790.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.95 (s, 9H), 1.37-1.47 (m, 3H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.16-3.17 (m, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.44-4.51 (m, 3H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.90-4.96 (m, 1H), 5.10-5.17 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 2H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.90-11.98 (m, 1H). |
| 121 |  | B | 966.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.93 (s, 9H), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 3.23-3.60 (m, 16H), 3.79 (t, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 5H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.37-8.43 (m, 2H),                                                                                                                                  |

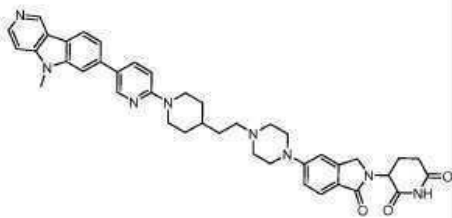
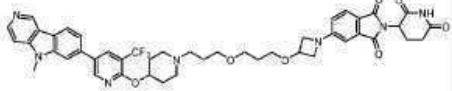
[2267]

|     |                                                                                     |   |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |        | 8.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H),<br>8.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H),<br>8.97 (s, 1H), 9.51 (s, 1H),<br>12.28 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 122 |    | C | 1010.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.93 (s, 9H), 1.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.73-1.80 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 3.51-3.60 (m, 20H), 3.78 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.06-4.10 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.42-4.46 (m, 3H), 4.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.10-8.13 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). |
| 123 |    | C | 839.6  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 11.11 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.42-5.47 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.05-2.07 (m, 4H), 1.76-1.82 (m, 4H), 1.44-1.48 (m, 4H).                                                                       |
| 124 |  | C | 774.5  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.49 (s, 1H), 8.22 (m, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 7.20-7.18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

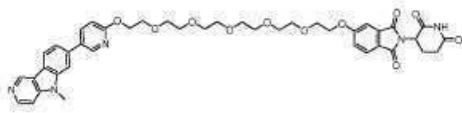
[2268]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.52-5.54 (m, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.88-2.69 (m, 8H), 2.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 125 |    | C | 841.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.85-1.90 (m, 4H), 2.08-2.19 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 4H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 6H), 3.88-3.91 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 3H), 4.47-4.48 (m, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.53-5.55 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.23-8.28 (m, 2H), 8.60 (s, 2H), 9.41 (s, 1H).                                                      |
| 126 |    | B | 796.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.42-1.51 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.68 (m, 5H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 3H), 3.98-4.11 (m, 6H), 4.15 (s, 3H), 4.17-4.23 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.22-8.32 (m, 3H), 8.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 10.05 (brs, 1H), 10.51 (brs, 1H), 11.11 (s, 1H). |
| 127 |  | C | 683.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.11-1.23 (m, 4H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 3H), 2.60 (br, 4H), 2.86-2.94 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.10 (br, 1H), 4.21 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.32-4.41 (m, 3H), 5.05 (dd, $J =$                                                                                                                                                                                                                                                                  |

[2269]

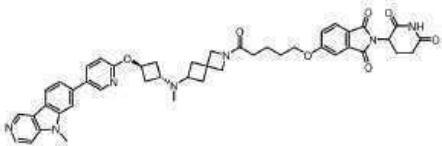
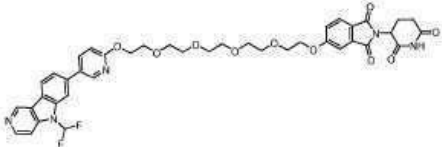
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 13.2 Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.53 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.02 (dd, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 8.51 (d, $J$ = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                              |
| 128 |    | C | 697.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.16-1.23 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.61 (br, 1H), 1.76-1.78 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 1H), 2.38-2.41 (s, 3H), 2.51-2.56 (m, 4H), 2.82-2.90 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 3H), 5.02-5.08 (m, 1H), 6.95 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.05-7.06 (m, 2H), 7.50-7.69 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (dd, $J$ = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (d, $J$ = 5.8 Hz, 1H), 8.62 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). |
| 129 |   | C | 818.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 9.25 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 6.82 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 4.86-4.91 (m, 1H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.55-3.80 (m, 9H), 3.39-3.50 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 6H), 1.96-2.05 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 2H).                                                                                          |
| 130 |  | B | 854.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.74-1.80 (m, 4H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.02-2.15 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.67-2.91 (m, 4H), 3.41-3.50 (m, 8H), 3.81-3.88 (m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

[2270]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 3.98 (s, 3H), 4.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.92 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                       |
| 131 |    | A | 796.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.99-2.05 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 16H), 3.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 4.45 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H), 8.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 132 |   | A | 840.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 2.01-2.05 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.49-3.59 (m, 20H), 3.75-3.79 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.41-7.42 (m, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                  |
| 133 |  | A | 757.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, D <sub>6</sub> -DMSO): $\delta$ 1.24-1.35 (m, 7H), 1.46-1.57 (m, 8H), 1.72-1.82 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 3H), 2.57-2.74 (m, 3H), 2.81-2.99 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.06-4.08 (m,                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

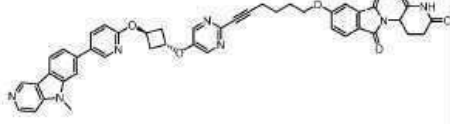
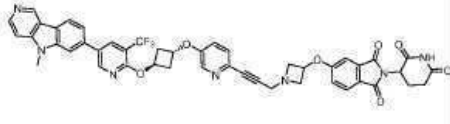
[2271]



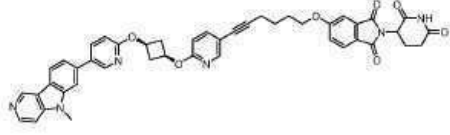
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 3.79-3.84 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.04-4.09 (m, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.10-5.14 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).                                                                                                                                                                               |
| 137 |    | C | 810.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.58-1.63 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 3H), 2.33-2.47 (m, 8H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 3H), 3.41-3.48 (m, 3H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.13-4.18 (m, 3H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.25-5.28 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.57-8.67 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 138 |   | B | 788.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.01-2.04 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.78 (s, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 3H), 8.14-8.18 (m, 2H), 8.36-8.50 (m, 2H), 8.61-8.65 (m, 2H), 9.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                                                |
| 139 |  | B | 770.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.00-2.03 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.87 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 12H), 3.80 (d, $J = 19.2$ Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 5.11 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J =$                                                                                                                                                                                                                                                         |

[2273]

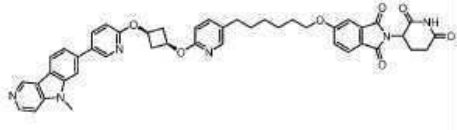
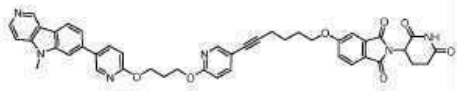
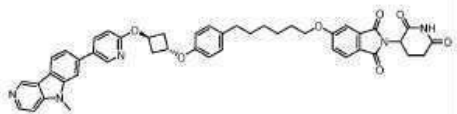


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 140 |    | A | 766.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.99-2.05 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.89 (s, 1H), 3.48-3.65 (m, 12H), 3.74-3.83 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.24-4.31 (m, 2H), 4.44-4.50 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.04-8.10 (m, 2H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                           |
| 141 |    | C | 776.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.72-1.78 (m, 2H), 1.91-2.10 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.67-2.72 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.11-5.18 (m, 2H), 5.41-5.48 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.52 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 142 |  | C | 856.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.90-1.94 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.89 (m, 2H), 4.95-5.01 (m, 2H), 5.24 (t,                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

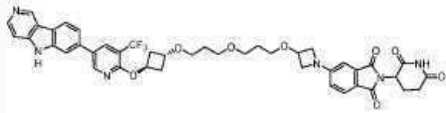
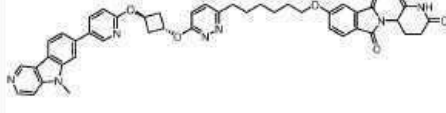
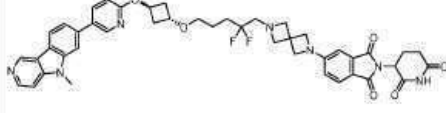
[2274]

|     |                                                                                    |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    |   |       | $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 5.53-5.59 (m, 1H), 7.12-7.24 (m, 3H), 7.42 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$ , 1H), 7.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 8.28-8.30 (m, 2H), 8.42 (d, $J = 6.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.67 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 9.29 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 143 |   | B | 820.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 6H), 3.47-3.51 (m, 4H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.70 (br, 2H), 3.78-3.81 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.21 (br, 2H), 4.52 (t, $J = 4.0\text{ Hz}$ , 2H), 5.11 (d, $J = 12.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.26 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H), 7.69 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.74 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.53 (d, $J = 5.6\text{ Hz}$ , 1H), 9.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).                                                      |
| 144 |  | C | 775.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1.68-1.75 (m, 2H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.52-2.65 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 1H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24 (t, $J = 6.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.94-5.05 (m, 2H), 5.12 (dd, $J = 5.2, 12.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 6.97 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (dd, $J = 2.0, 8.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.44 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.61-7.70 (m, 3H), 7.82 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 8.51 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$ , 1H), 9.38 (m, 1H), 11.12 (s, 1H). |

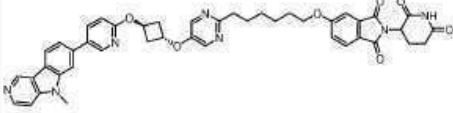
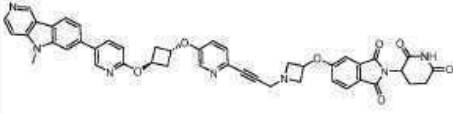
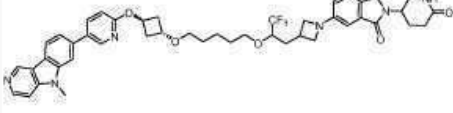
[2275]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 145 |    | C | 779.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.32-1.38 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 2H), 4.14-4.17 (m, 5H), 4.91-5.06 (m, 2H), 5.12 (dd, <i>J</i> = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.20-8.28 (m, 3H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.71-8.76 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 146 |    | C | 763.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.67-1.75 (m, 2H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 1H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.42-4.49 (m, 4H), 5.10-5.14 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.69 (m, 3H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).                                                 |
| 147 |  | C | 778.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.32 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.94 (s, 2H).                                                                                                                                                                                          |

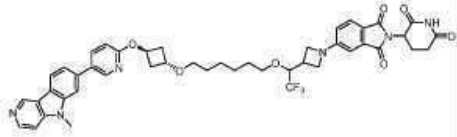
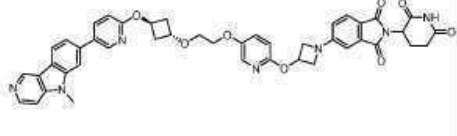
[2276]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 4.07(t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 2.68-2.88(m, 8H), 2.57(t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.01(s, 2H), 1.83(t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.62-1.65(m, 2H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 148 |    | B | 827.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.44-2.46 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.37-3.49 (m, 8H), 3.81-3.84 (m, 2H), 4.17-4.25(m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.471-8.43 (m, 2H), 8.54 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.44 (s, 1H). |
| 149 |   | B | 780.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.36-1.49 (m, 4H), 1.66-1.77 (m, 4H), 2.02-2.06 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 6H), 2.81-2.94 (m, 3H), 3.16-3.17 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.15-4.18 (m, 2H), 5.09-5.14(m, 1H), 5.44-5.53(m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.81-7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.22-8.24(m, 1H), 8.35-8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.52-8.57(m, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.42(s, 1H), 11.11 (s, 1H). |
| 150 |  | B | 804.5 | <sup>1</sup> H NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 10.95 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

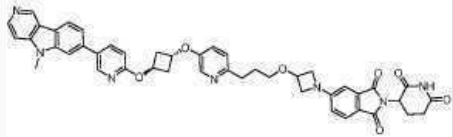
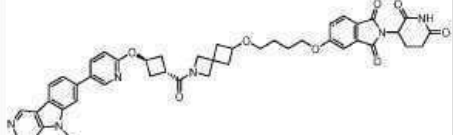
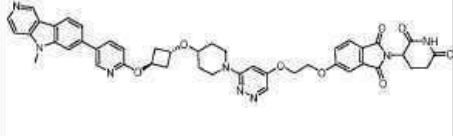
[2277]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.05 (dd, $J = 5.0, 13.3$ Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.78 (br t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 8H), 2.62 - 2.52 (m, 3H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.71 (br d, $J = 10.7$ Hz, 2H).                                                                                                                                                                                                                     |
| 151 |    | B | 780.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.21-1.26 (m, 1H), 1.33-1.48 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 4H), 1.01-2.07 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 5H), 2.79-2.93 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.09-5.13 (m, 2H), 5.41-5.48 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 8.37-8.45 (m, 3H), 8.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). |
| 152 |   | A | 788.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.01-2.06 (m, 1H), 2.53-2.73 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.07-5.14 (m, 3H), 5.42-5.47 (m, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, 2H), 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.38 (m, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                |
| 153 |  | B | 839.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.38-1.41 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 4H), 1.92-1.96 (m, 3H), 2.23-2.45 (m, 5H), 2.82-3.02 (m, 2H), 3.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.56-3.62 (m,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

[2278]

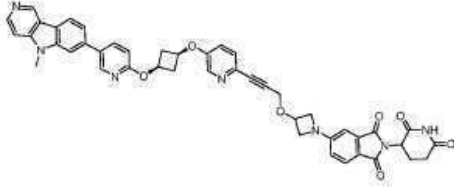
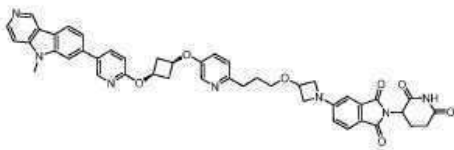
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 1H), 3.67-3.79 (m, 3H), 4.04-4.05 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 6H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21-8.25 (m, 3H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                        |
| 154 |    | C | 839.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.26 (s, 4H), 1.36-1.37 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 3H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 1H), 4.11-4.22 (m, 3H), 4.33-4.36 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.49-8.51 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H). |
| 155 |  | C | 794.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.33-2.50 (m, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.68 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.28-4.33 (m, 1H), 4.45-4.49 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 5.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.31-5.36 (m, 1H), 5.43-5.48 (m, 1H), 6.71 (dd, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.33 (d, J =                             |

[2279]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 156 |    | C | 792.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.93-2.01 (m, 3H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.43-4.45 (m, 1H), 5.03-5.10 (m, 3H), 5.43-5.46 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21-8.30 (m, 4H), 8.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.71-8.79 (m, 2H), 9.77 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                  |
| 157 |    | C | 797.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.61-1.66 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 4H), 2.29-2.33 (m, 2H), 2.43-2.45 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 3H), 2.56-2.93 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.80-3.88 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.00-4.06 (m, 2H), 4.18 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 5.10-5.14 (m, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 158 |  | C | 823.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.45-1.47 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 4H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 2H), 3.56-3.64 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.10-4.13 (m, 2H), 4.42-4.45 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

[2280]

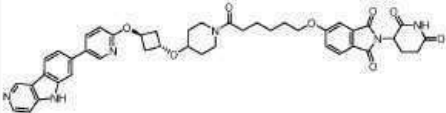
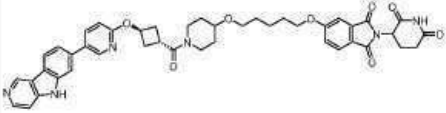


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 4.51-4.58 (m, 3H), 5.10-5.15 (m, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.12 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 159 |    | C | 788.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.99-2.03 (m, 2H), 2.21-2.24 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 4H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.66-4.72 (m, 2H), 5.01-5.08 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).               |
| 160 |  | B | 792.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.88-1.95 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.27 (m, 2H), 4.43-4.48 (m, 1H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = |

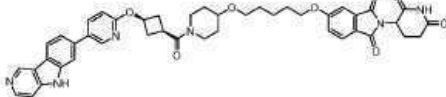
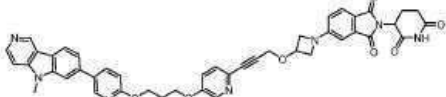
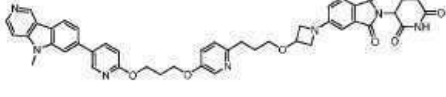
[2281]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 161 |    | C | 789.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.30-2.36 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 10H), 3.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.20-4.25 (m, 3H), 4.48-4.50 (m, 1H), 5.04 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60-7.62 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H). |
| 162 |    | A | 801.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.56 (s, 8H), 1.98-2.01 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 6H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 6H), 3.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.18-4.25 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.29-5.33 (m, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).           |
| 163 |  | C | 745.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.94-2.00 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.57 (s, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 6H), 3.84-3.89 (m, 2H), 4.21-4.29 (m, 3H), 4.52 (s, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (s, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H),                                                                                                                                                                       |

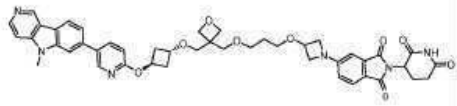
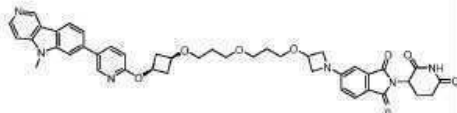
[2282]

|     |                                                                                    |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    |   |       | 7.59-7.66 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 164 |   | C | 785.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 1.52-1.57 (m, 3H), 1.61-1.65 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.47-2.50 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.54-3.72 (m, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.39-4.44 (m, 1H), 4.95 (dd, $J = 5.2, 12.0$ Hz, 1H), 5.31-5.42 (m, 4H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 9.23 (s, 1H).                                                               |
| 165 |  | C | 785.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): $\delta$ 1.35-1.38 (m, 2H), 1.47-1.57 (m, 4H), 1.74-1.81 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 2H), 2.57 (s, 1H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 3H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 2H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.18-5.22 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). |

[2283]

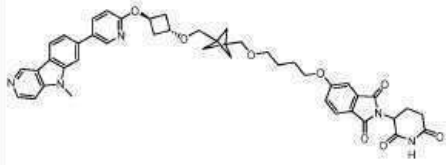
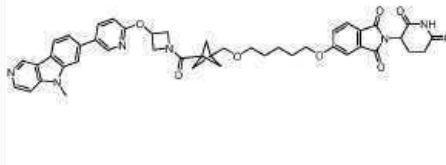
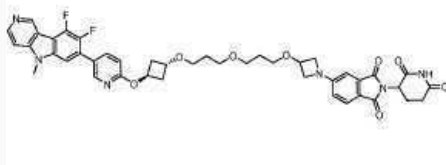
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |    | C | 785.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.31-1.37 (m, 2H), 1.48-1.50 (m, 2H), 1.55-1.57 (m, 2H), 1.76-1.79 (m, 4H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.55-2.70 (m, 3H), 2.85-2.92 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 5.11-5.15 (m, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09-8.12 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). |
| 167 |    | C | 776.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.99-2.03 (m, 2H), 2.23-2.27 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 4H), 4.48-4.52 (m, 4H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.03-5.08 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 3H), 7.97 (s, 3H), 8.16-8.21 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.49-8.50 (m, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                                             |
| 168 |  | B | 780.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.86-1.93 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.81-2.94 (m, 2H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.14-4.28 (m, 4H), 4.41-4.54 (m, 3H), 5.02-5.10 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.80-6.81 (m, 1H), 6.97 (t,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

[2284]

|     |                                                                                    |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    |   |       | $J = 8.0 \text{ Hz}$ , IH), 7.18-7.20 (m, IH), 7.32-7.34 (m, IH), 7.59-7.66 (m, 3H), 7.98 (s, IH), 8.16-8.21 (m, 2H), 8.31-8.34 (m, IH), 8.49-8.50 (m, IH), 8.63-8.64 (m, IH), 9.36 (s, IH), 11.07 (s, IH).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 169 |   | A | 815.6 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1.79-1.84 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, IH), 2.37-2.40 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, IH), 3.48-3.56 (m, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.17-4.30 (m, 3H), 4.35 (s, 3H), 4.43-4.49 (m, IH), 5.00-5.09 (m, IH), 5.31-5.39 (m, IH), 6.56-6.66 (m, IH), 6.76 (s, IH), 6.94 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , IH), 7.52-7.67 (m, 2H), 7.67-7.85 (m, IH), 7.99 (s, IH), 8.13-8.52 (m, 3H), 8.64 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$ , IH), 9.28-9.62 (m, IH), 11.07 (s, IH).                                                                                                                                                                              |
| 170 |  | A | 773.5 | $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 1.71-1.77 (m, 4H), 1.94-1.97 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, IH), 2.86-2.88 (m, 3H), 3.16 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$ , IH), 3.38-3.46 (m, 8H), 3.75 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$ , IH), 3.80-3.84 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.41-4.42 (m, IH), 4.83-4.90 (m, IH), 5.01-5.06 (m, IH), 6.61-6.63 (m, IH), 6.76 (d, $J = 0.8 \text{ Hz}$ , IH), 6.95 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , IH), 7.60 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , IH), 7.71 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$ , IH), 7.88 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$ , IH), 8.08 (s, IH), 8.20-8.22 (m, IH), 8.41 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$ , IH), 8.61 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$ , IH), 8.66 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$ , IH), 9.55 (s, IH), 11.06 (s, IH). |

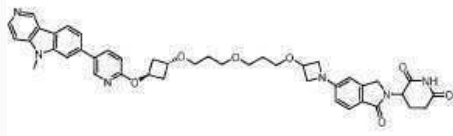
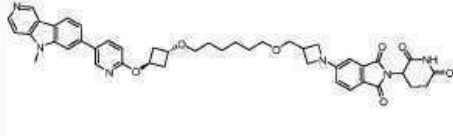
[2285]

- 361 -

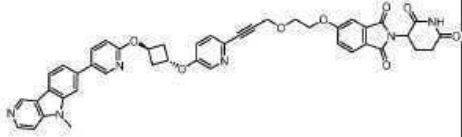
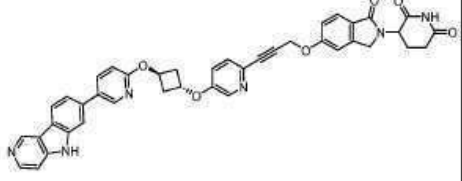
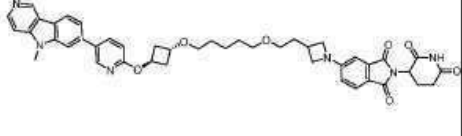
|     |                                                                                     |    |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 174 |    | ND | 784.5 | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.60 (s, 6H), 1.62-1.69 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.30-2.44 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.31 (br, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.20 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 5.11 (dd, J = 12.8 Hz, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                    |
| 175 |    | C  | 797.5 | <sup>1</sup> H-NMR (400 Hz, D <sub>6</sub> -DMSO): δ 1.44-1.58 (m, 5H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.92 (s, 6H), 2.01-2.05 (m, 2H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 5.41-5.43 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H). |
| 176 |  | C  | 809.5 | <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.71-1.81 (m, 4H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.16-4.25 (m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

[2287]

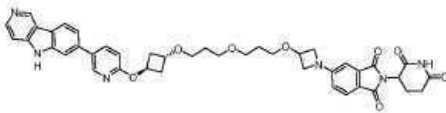
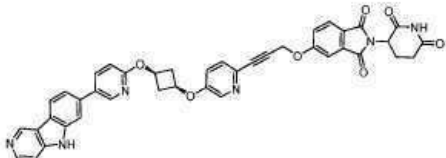


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 5.01-5.06 (m, 1H), 5.30-5.36 (m, 1H), 6.61-6.64 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.72 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 177 |    | A | 759.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.71-1.80 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.28-2.37 (m, 3H), 2.40-2.44 (m, 2H), 2.56-2.57 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.43-3.48 (m, 6H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.99-5.03 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). |
| 178 |  | A | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.32 (s, 4H), 1.50-1.52 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.31-2.44 (m, 5H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 4H), 5.02-5.07 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 6.61-6.63 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.70 (br, 1H), 8.76-8.78 (m, 1H), 9.77 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                               |

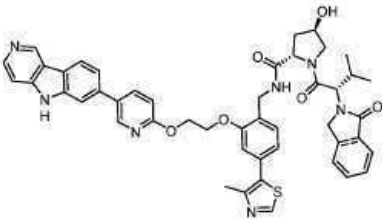
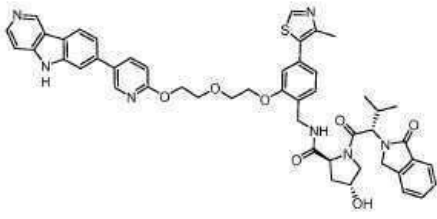
[2288]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 179 |    | A | 777.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.55-2.73 (m, 6H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20-8.25 (m, 2H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                |
| 180 |    | A | 705.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 2H), 2.55-2.67 (m, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 4.29 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.42-5.45 (m, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 9.56 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 12.54 (br, 1H). |
| 181 |  | B | 771.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.34-1.41 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 4H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 5H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.68-3.71 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.11-4.19 (m, 3H), 5.01-5.05 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.30-8.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.0                                                                                                       |

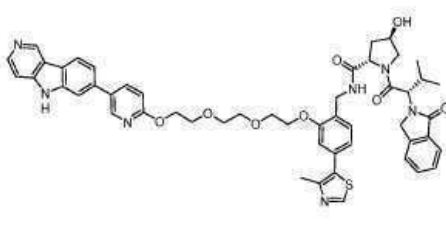
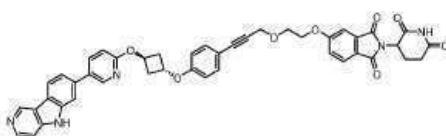
[2289]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | Hz, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 182 |    | A | 759.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.73-1.79 (m, 4H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.33-2.45 (m, 5H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.43-3.49 (m, 6H), 3.81-3.84 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.31-5.34 (m, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.42 (s, 1H). |
| 183 |    | A | 719.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.03-2.07 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 2H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.84-2.94 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 3H), 4.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54-8.55 (m, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.49 (s, 1H).           |
| 184 |  | A | 795.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 Hz, D <sub>6</sub> -DMSO): δ 1.30-1.50 (m, 8H), 1.72-1.79 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.13-4.18 (m, 3H), 4.21-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

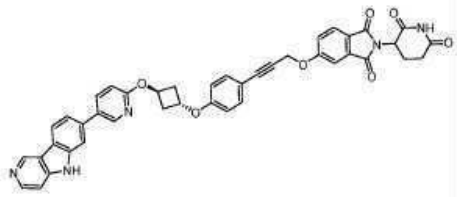
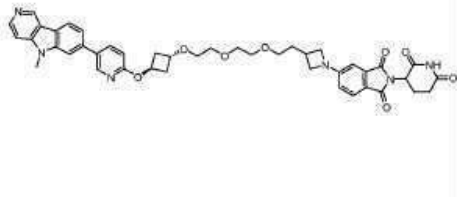
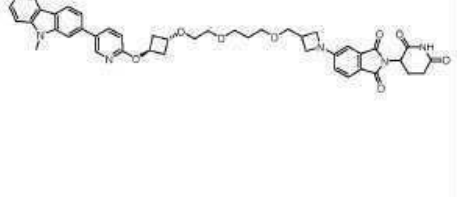
[2290]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 4.24 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.41-5.45 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                           |
| 185 |    | C | 836.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.83-0.88 (m, 3H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.34-4.42 (m, 4H), 4.49-4.51 (m, 2H), 4.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 4H), 7.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.40 (m, 1H), 8.48 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.45 (s, 1H). |
| 186 |  | B | 880.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 4H), 4.20-4.39 (m, 5H), 4.40-4.58 (m, 5H), 4.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz,                                                                                                                         |

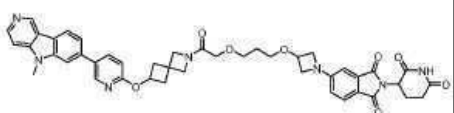
[2291]

|     |                                                                                    |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    |   |       | <sup>1</sup> H), 7.84 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 12.16-12.29 (m, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 187 |   | C | 924.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 5H), 3.75-3.83 (m, 5H), 4.18-4.23 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 3H), 4.39-4.46 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.36-8.39 (m, 1H), 8.45 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H). |
| 188 |  | B | 762.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.02-2.08 (m, 1H), 2.51-2.78 (m, 6H), 2.85-2.94 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.38-4.40 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.98-5.03 (m, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.48 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.22 (br, 1H).                                                                                                                    |

[2292]

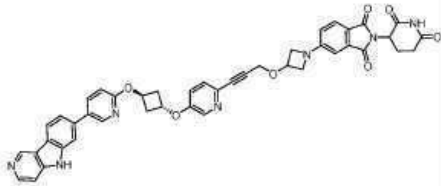
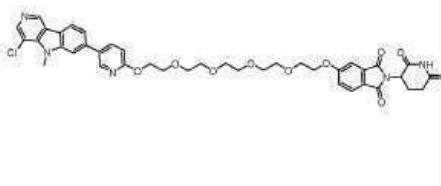
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 189 |    | B | 718.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 2.03-2.08 (m, 1H), 2.54-2.70 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 1H), 4.98-5.03 (m, 1H), 5.10-5.16 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.39-5.45 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.37 (s, 1H).                                       |
| 190 |    | C | 773.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 3H), 2.31-2.39 (m, 4H), 2.81-2.88 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 12H), 3.68 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.24 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 3H), 8.48-8.51 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 2H), 9.69 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                                                                                                                                                           |
| 191 |  | A | 773.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 1.72-1.78 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.31-2.46 (m, 4H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 8H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.07 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.25 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.59-6.61 (m, 1H), 6.74-6.75 (m, 1H), 6.93-6.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.63-8.64 (m, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H). |

[2293]

|     |                                                                                   |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                   |   |       | <sup>1</sup> H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 192 |  | C | 759.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.95-1.99 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 6H), 3.64-3.66 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21-4.23 (m, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 5.30-5.33 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.97 (s, 2H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H), 9.36 (s, 1H), 11.06 (s, 1H).                                                               |
| 193 |  | B | 798.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.07 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 1H), 8.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.18 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.81 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 5.08 - 5.02 (m, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 4.19 (s, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.95 - 3.89 (m, 4H), 3.86 (br s, 3H), 3.49 - 3.48 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.30 - 2.26 (m, 1H), 1.98 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 2H). |

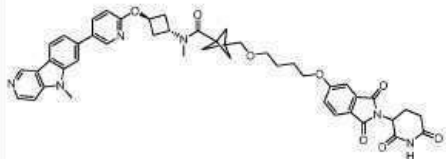
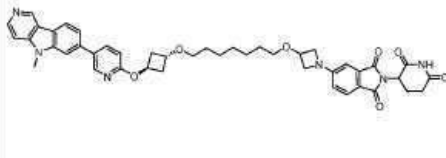
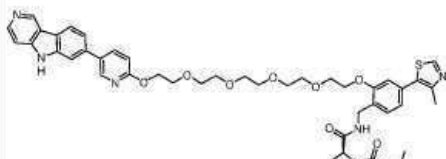
[2294]



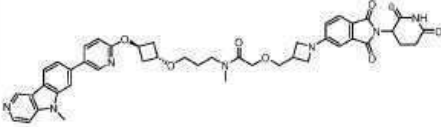
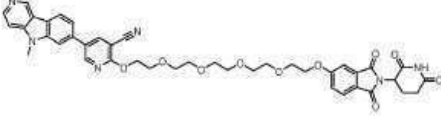
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 194 |    | C | 774.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.93-2.11 (m, 2H), 2.54-2.74 (m, 5H), 2.54-2.93 (m, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 4.31-4.34 (m, 2H), 4.49 (s, 3H), 4.67-4.73 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.88 (s, 3H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                  |
| 195 |    | A | 786.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 2.01-2.04 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 12H), 3.77-3.79 (m, 4H), 4.27-4.28 (m, 5H), 4.43-4.46 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.64-8.65 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).                                                                                 |
| 196 |  | C | 968.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-2.07 (m, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.57-3.58 (m, 5H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.76-3.81 (m, 5H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 3H), 4.39-4.46 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.69-4.72 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 4H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.34- |

[2295]

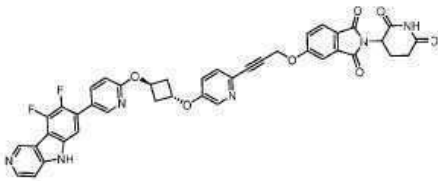
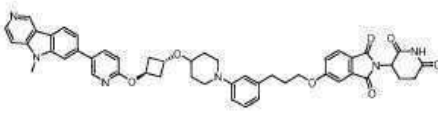
[2296]

|     |                                                                                     |   |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 199 |    | C | 811.6  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.71-1.98 (m, 6H), 2.06-2.15 (m, 8H), 2.46-2.57 (m, 2H), 2.57-2.88 (m, 4H), 2.96-3.10 (m, 2H), 3.43-3.56 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.05-4.20 (m, 2H), 4.91-5.01 (m, 1H), 5.05-5.26 (m, 1H), 5.31-5.42 (m, 1H), 6.82-6.94 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.89-7.99 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 8.38-8.67 (m, 3H), 9.32-9.42 (m, 1H).                                                                                                                                                          |
| 200 |    | A | 711.6  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.23 (s, 4H), 1.50-1.54 (m, 4H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.40-2.46 (m, 2H), 2.54-2.67 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.16-4.26 (m, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 3H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 11.07 (s, 1H). |
| 201 |  | C | 1012.7 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.89-1.95 (m, 1H), 2.03-2.08 (m, 1H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.52-3.58 (m, 10H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.77-3.78 (m, 5H), 4.14-4.21 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 3H), 4.39-4.47 (m, 4H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.70-4.72 (m, 1H), 5.09-5.10 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-                                                                                                                                                                  |

[2297]

|     |                                                                                    |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                    |   |       | 7.62 (m, 2H), 1.65-1.13 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.53 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 202 |   | B | 800.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.66-1.82 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.28-2.47 (m, 6H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 4H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 1H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.19-4.23 (m, 3H), 5.00-5.07 (m, 1H), 5.29-5.35 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.29-8.35 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 1H), 8.60-8.66 (m, 1H), 9.38 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).                                         |
| 203 |  | A | 777.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.13 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 5.19-5.04 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 3.9, 5.4 Hz, 2H), 4.32-4.22 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 12H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H). |

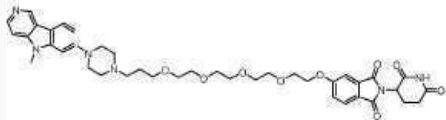
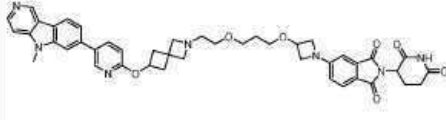
[2298]

|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 204 |    | C | 755.4 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 1.98-2.03 (m, 2H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 4H), 5.33-5.36 (m, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H).                                                                       |
| 205 |    | A | 819.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 1.44-1.58 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.04-2.07 (m, 3H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.62-2.93 (m, 7H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.39-4.42 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.32-5.34 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 6.75-6.78 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.83-7.85 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 11.12 (s, 1H). |
| 206 |  | B | 803.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 1.97-2.00 (m, 1H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.54-2.58 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 10H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 5.02-5.06 (m, 1H), 5.29-5.34 (m, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H).                                                            |

[2299]

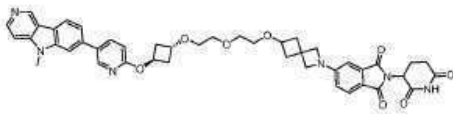
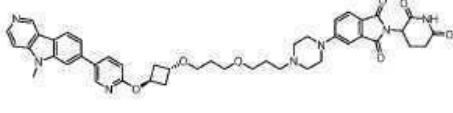
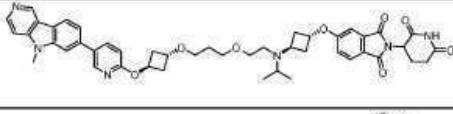
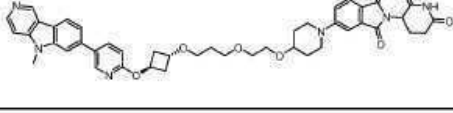
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 7.82-7.84 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.65-8.66 (m, 1H), 9.49 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 207 |    | B | 739.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 11.13 (s, 1H), 9.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 3H), 7.59 - 7.48 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 4H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 3.55 (dd, J = 2.8, 5.5 Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).    |
| 208 |    | A | 763.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 1.99-2.06 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.52-3.63 (m, 12H), 3.76-3.84 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.45-4.50 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). |
| 209 |  | A | 800.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ: 1.70 (s, 6H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 4H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.67-3.69 (m, 2H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 2H), 4.12 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[2300]

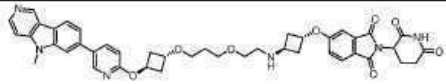
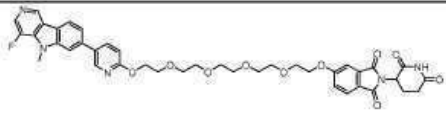
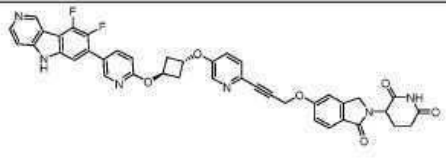
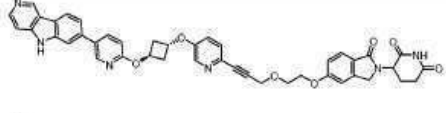
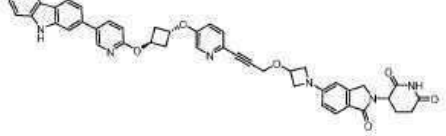
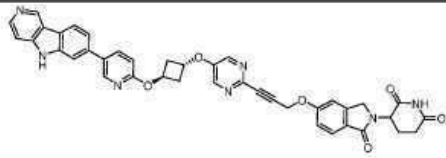
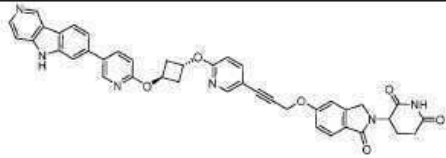
|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | 4.28-4.36 (m, 4H), 4.93-4.99 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 4H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.40 (d, J = 8. Hz, 1H), 8.70-8.72 (m, 2H), 9.61 (s, 1H).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 210 |    | C | 757.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ: 15.03 (br s, 1H), 11.18 - 10.95 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.64 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 8.30 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.09 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.23 (m, 4H), 5.11 (br dd, J=5.0, 12.7 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 4.11 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.78 (br s, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 18H), 3.19 (br s, 3H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 3H), 2.04 (br s, 3H).                                                                                                            |
| 211 |    | C | 784.6 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ: 9.33 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.55 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 5.1, 12.0 Hz, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.25 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 5H), 3.57 - 3.35 (m, 10H), 2.93 - 2.66 (m, 7H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H). |
| 212 |  | A | 769.5 | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ: 9.39 (s, 1H), 8.61 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.52 - 8.43 (m, 2H), 8.32 - 8.04 (m, 2H), 7.93 (dd, J=2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (dd, J=1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.0 Hz,                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

[2301]

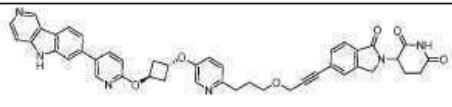
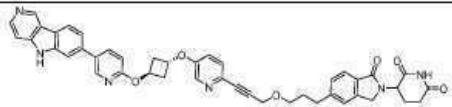
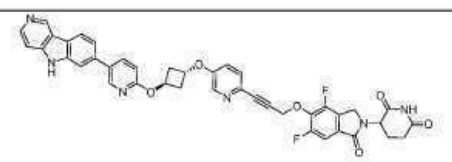
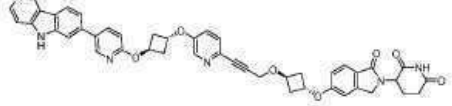
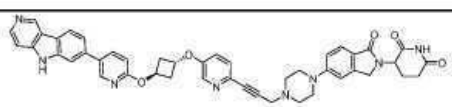
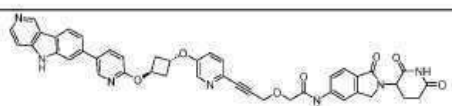
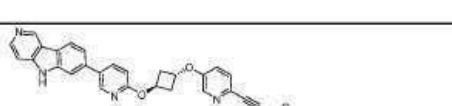


|     |                                                                                     |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                                     |   |       | <p>1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 1H), 4.93 (dd, J=5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.61 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.27 (m, 2H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 5H), 3.78 - 3.63 (m, 4H), 2.92 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.51 (td, J=3.5, 7.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 213 |    | C | 785.5 | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9.38 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.3, 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.57 (ddd, J = 3.7, 5.8, 11.9 Hz, 4H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.59 (ddd, J = 4.0, 6.9, 13.4 Hz, 4H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H).</p> |
| 214 |   |   | 786.6 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 215 |  |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 216 |  |   |       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

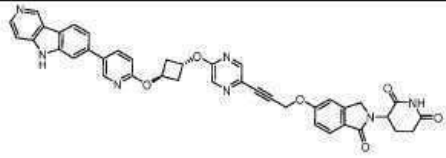
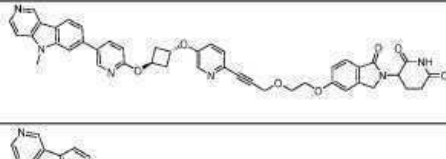
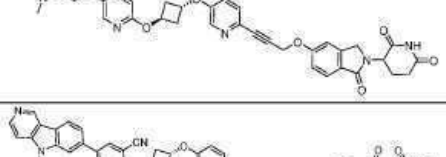
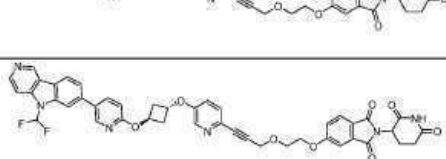
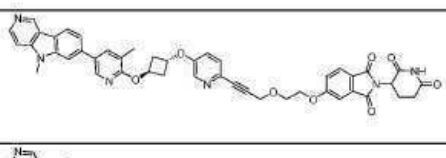
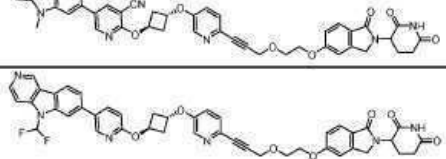
[2302]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 217 |    |  |  |  |
| 218 |    |  |  |  |
| 219 |    |  |  |  |
| 220 |    |  |  |  |
| 221 |    |  |  |  |
| 222 |   |  |  |  |
| 223 |  |  |  |  |

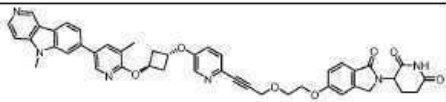
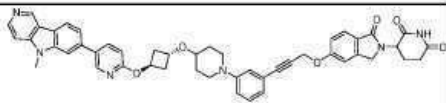
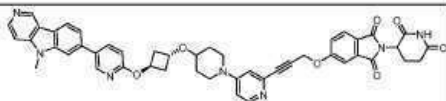
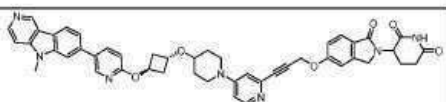
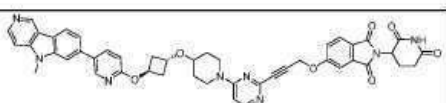
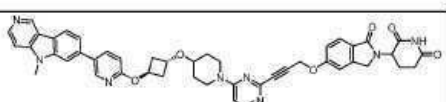
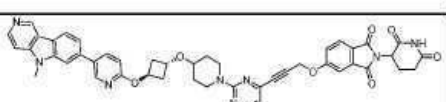
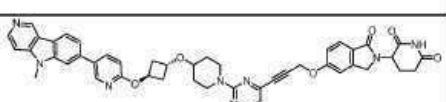
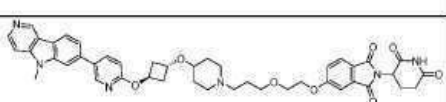
[2303]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 224 |    |  |  |  |
| 225 |    |  |  |  |
| 226 |    |  |  |  |
| 227 |    |  |  |  |
| 228 |    |  |  |  |
| 229 |    |  |  |  |
| 230 |   |  |  |  |
| 231 |  |  |  |  |

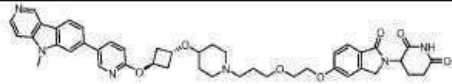
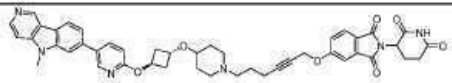
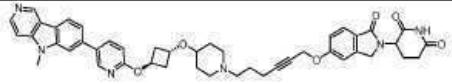
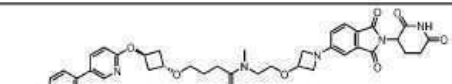
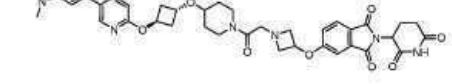
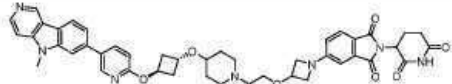
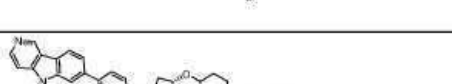
[2304]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 232 |    |  |  |  |
| 233 |    |  |  |  |
| 234 |    |  |  |  |
| 235 |    |  |  |  |
| 236 |   |  |  |  |
| 237 |  |  |  |  |
| 238 |  |  |  |  |
| 239 |  |  |  |  |

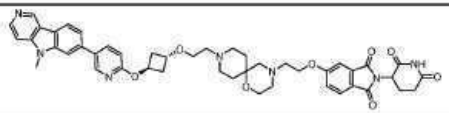
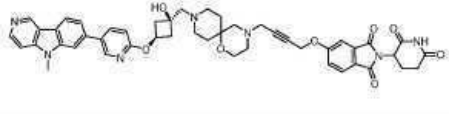
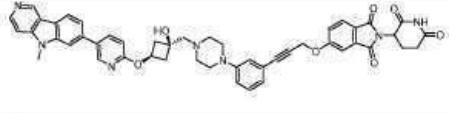
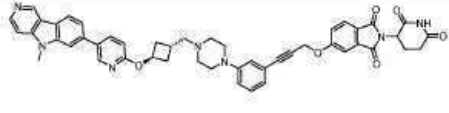
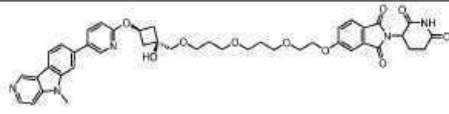
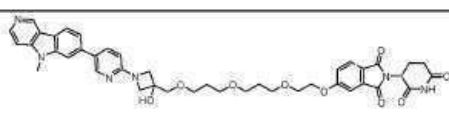
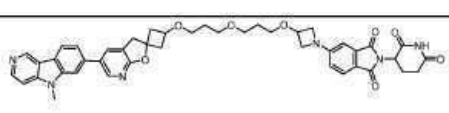
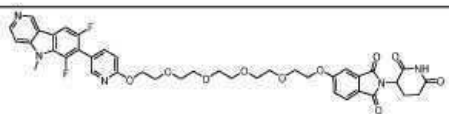
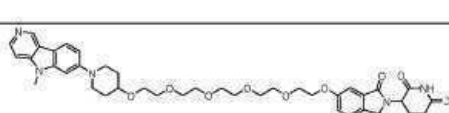
[2305]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 240 |    |  |  |  |
| 241 |    |  |  |  |
| 242 |    |  |  |  |
| 243 |    |  |  |  |
| 244 |    |  |  |  |
| 245 |    |  |  |  |
| 246 |   |  |  |  |
| 247 |  |  |  |  |
| 248 |  |  |  |  |

[2306]

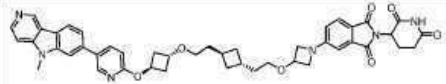
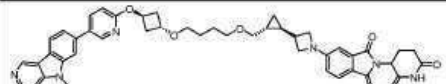
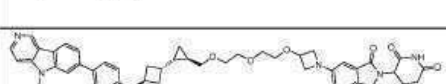
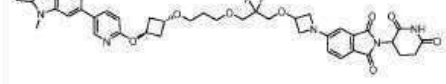
|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 249 |    |  |  |  |
| 250 |    |  |  |  |
| 251 |    |  |  |  |
| 252 |    |  |  |  |
| 253 |    |  |  |  |
| 254 |    |  |  |  |
| 255 |    |  |  |  |
| 256 |    |  |  |  |
| 257 |  |  |  |  |

[2307]

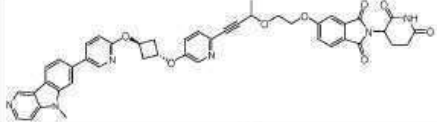
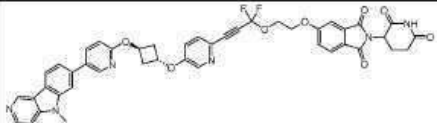
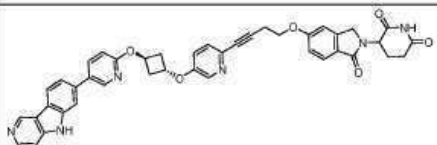
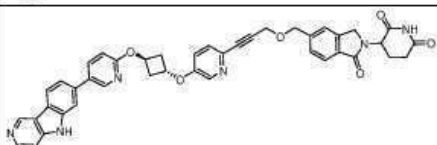
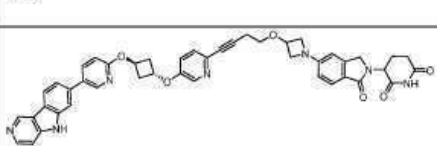
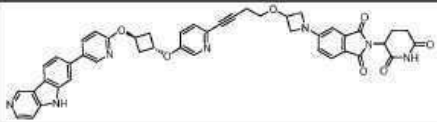
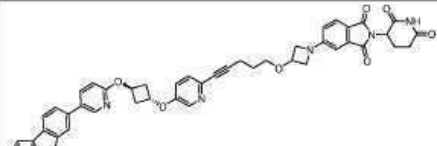
|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 258 |    |  |  |  |
| 259 |    |  |  |  |
| 260 |    |  |  |  |
| 261 |    |  |  |  |
| 262 |    |  |  |  |
| 263 |    |  |  |  |
| 264 |   |  |  |  |
| 265 |  |  |  |  |
| 266 |  |  |  |  |

[2308]

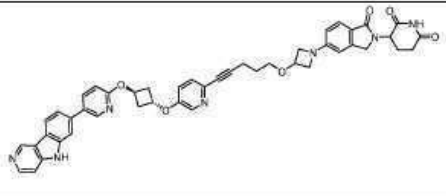
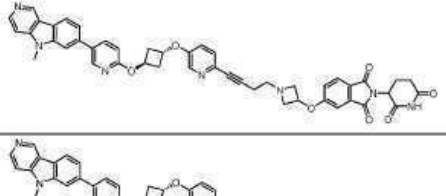
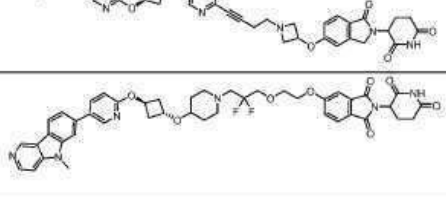
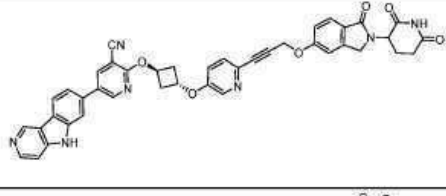
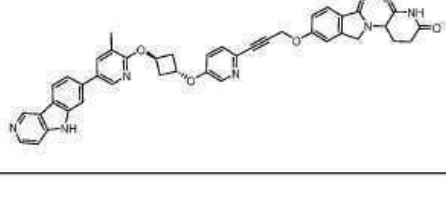


|     |                                                                                    |  |  |  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 267 |   |  |  |  |
| 268 |   |  |  |  |
| 269 |   |  |  |  |
| 270 |   |  |  |  |
| 271 |   |  |  |  |
| 272 |   |  |  |  |
| 273 |   |  |  |  |
| 274 |  |  |  |  |

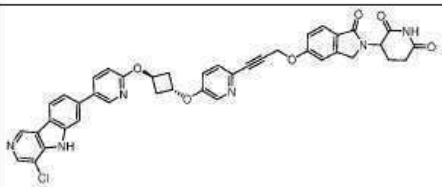
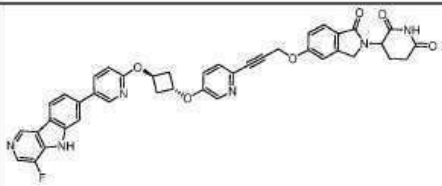
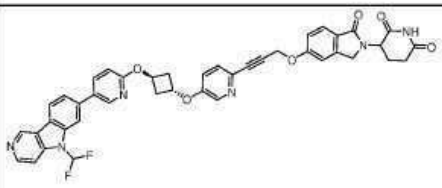
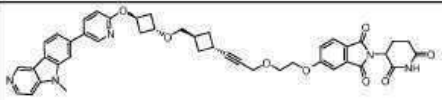
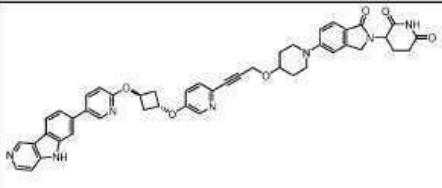
[2309]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 275 |    |  |  |  |
| 276 |    |  |  |  |
| 277 |    |  |  |  |
| 278 |    |  |  |  |
| 279 |    |  |  |  |
| 280 |   |  |  |  |
| 281 |  |  |  |  |

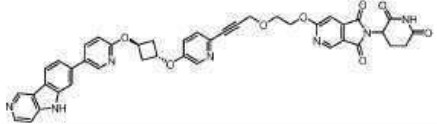
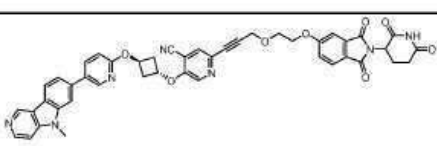
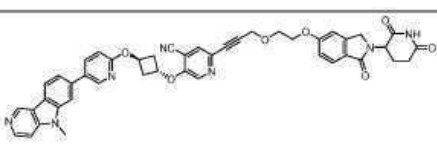
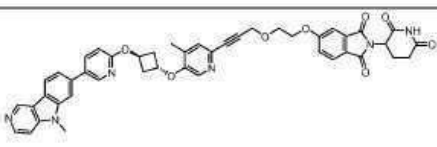
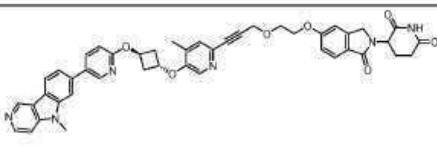
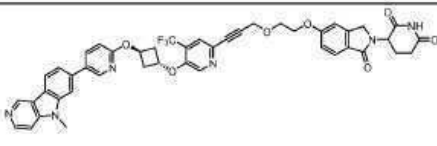
[2310]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 282 |    |  |  |  |
| 283 |    |  |  |  |
| 284 |    |  |  |  |
| 285 |    |  |  |  |
| 286 |   |  |  |  |
| 287 |  |  |  |  |

[2311]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 288 |    |  |  |  |
| 289 |    |  |  |  |
| 290 |    |  |  |  |
| 291 |    |  |  |  |
| 292 |   |  |  |  |
| 293 |  |  |  |  |

[2312]

|     |                                                                                     |  |  |  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 294 |    |  |  |  |
| 295 |    |  |  |  |
| 296 |    |  |  |  |
| 297 |    |  |  |  |
| 298 |    |  |  |  |
| 299 |   |  |  |  |
| 300 |  |  |  |  |

[2313]

|     |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|
| 301 |  |  |  |  |
| 302 |  |  |  |  |
| 303 |  |  |  |  |
| 304 |  |  |  |  |
| 305 |  |  |  |  |
| 306 |  |  |  |  |
| 307 |  |  |  |  |

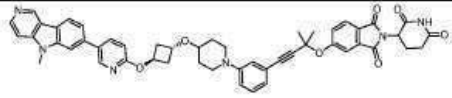
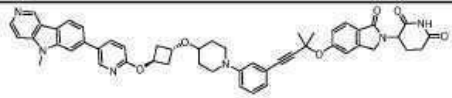
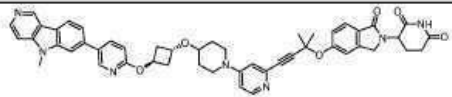
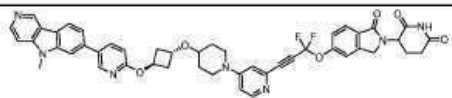
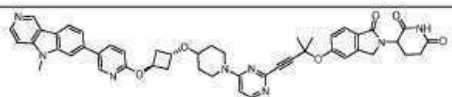
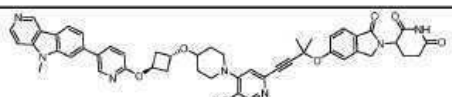
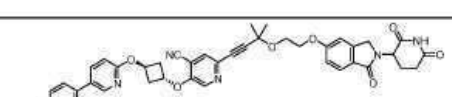
[2314]





|     |  |  |  |  |
|-----|--|--|--|--|
| 316 |  |  |  |  |
| 317 |  |  |  |  |
| 318 |  |  |  |  |
| 319 |  |  |  |  |
| 320 |  |  |  |  |
| 321 |  |  |  |  |
| 322 |  |  |  |  |
| 323 |  |  |  |  |

[2316]

|     |                                                                                   |  |  |  |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| 324 |  |  |  |  |
| 325 |  |  |  |  |
| 326 |  |  |  |  |
| 327 |  |  |  |  |
| 328 |  |  |  |  |
| 329 |  |  |  |  |
| 330 |  |  |  |  |

[2317]

[2318]

\*각각의 화합물은 단락[1162]에 기술된 바와 같이 300 nM, 100 nM, 33 nM, 및 11 nM에서 시험되었다. 각각의 화합물에 대해 임의의 투여량에서 관찰된 가장 높은 분해량은 표 2에 다음과 같이 나타난다: A: = 50% 타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후); B: = 80% 및 > 50%타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후); C: > 80% 타우 단백질(시험 화합물로 72 시간 인큐베이션 후).

[2319]

#### 타우 단백질 시험관 내 분해 분석

[2320]

타우 단백질 분해에 대한 PROTAC의 효과를 결정하기 위해, SK-N-SH 세포를 화합물을 첨가하기 이전, 24-웰 조직 배양-처리 플레이트 내에 적어도 18 시간 동안 시딩하였다. 타우 PROTAC은, 1000 nM, 300 nM과 100 nM에서의(표 1), 및 300 nM, 100 nM, 33 nM과 11 nM에서의(표 2) 타우 PROTAC의 72 시간 인큐베이션 후, 프로테아제 억제제를 함유한 용해 완충액 중의 세포 용해에 의한 타우 분해로서 평가되었다. 세포 용해물은 표준 SDS-PAGE 겔 상에서 운용되었으며, 모든 형태의 인간 타우에 결합하는 아브캄(Abcam)(캠브리지, 영국)으로부터의 타우-13 항체를 사용하는 웨스턴 블로팅(Western blotting)으로 타우 레벨을 검출하였다. 각각의 화합물에 대해 임의의 투여량에서 관찰된 가장 높은 분해량은 전술한 표 1 및 표 2에 나타나 있다.

[2321]

#### 타우 단백질 시험관 내 분해

[2322]

본 연구에서, 각각 3 마리의 7 개 군으로 나누어진 21 마리의 수컷 BI6 야생형 쥐를, 운송체 ECP-1([pH 7.4 인산 완충액 중 5% EtOH 및 5% 크레모포어(Cremophore) RH40]; A군; 도 1 참조) 또는 **화합물 4** 타우 PROTAC([3 μL의 ECP-1 중 1 mg/mL 용액]; B군 내지 G군; 도 1 참조)을 함유한 양측 해마 주사로 1 회 치료하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 시험 화합물 주사 또는 운송체 주사 후 특정 시점에 모든 동물을 희생시키고, 뇌 샘플을 수집하였다. 해마를 절제하고, 총 타우 레벨을 메소 스케일 발견 분석 키트(Meso Scale Discovery assay kit)로 측정하였다. 결과를 도 1에 나타내었다.

[2323]

#### 구체적인 구현예

[2324]

본 발명의 일 양태는 다음의 화학 구조식,

[2325]

ULM-L-PTM을 갖는 이작용성 화합물,

[2326]

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물, 다형체 또는 전구약물을

제공하고,

여기에서,

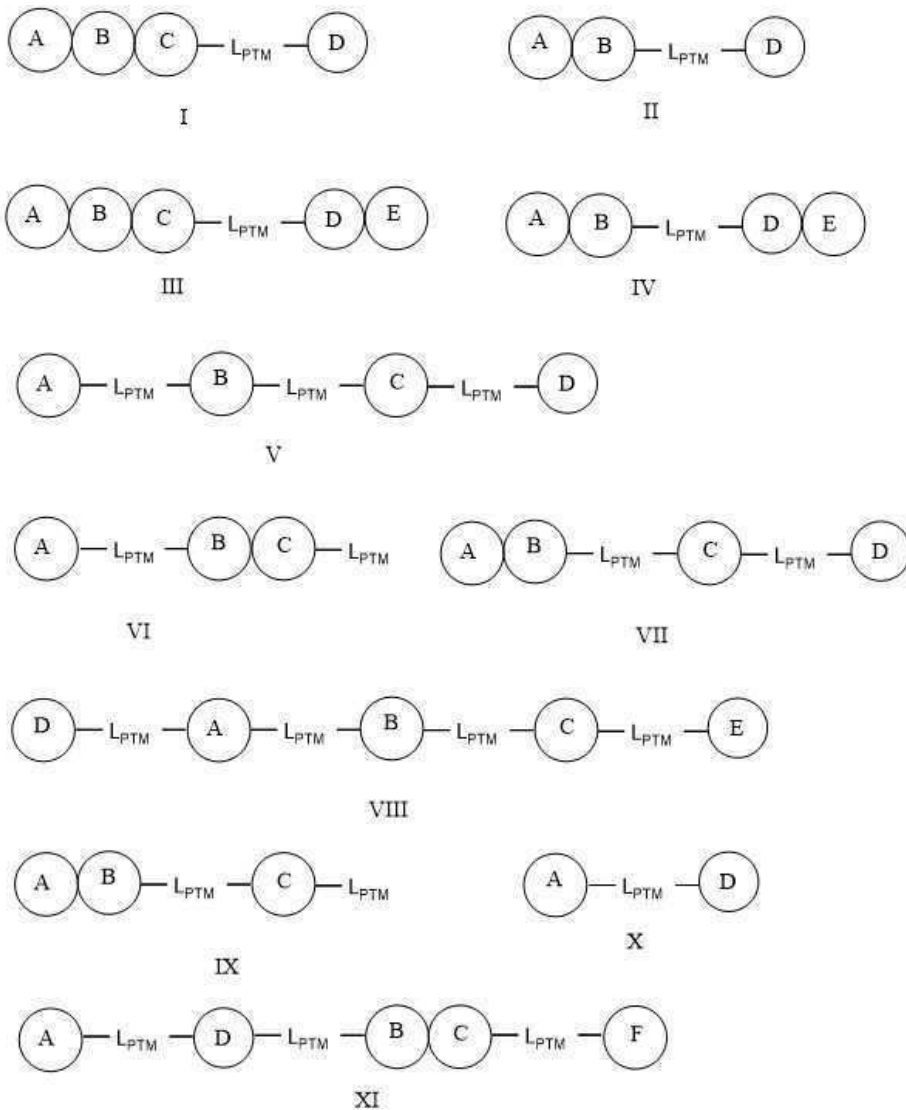
ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고;

PTM은 타우 단백질 표적화 잔기이고;

L은 ULM 및 PTM을 연결하는 결합부 또는 화학적 연결 잔기이다.

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 폰 히펠 린도우(VLM) 및 세레 블론(CLM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제를 표적화한다.

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI, 화학식 VII, 화학식 VIII, 화학식 IX, 화학식 X, 또는 화학식 XI으로 나타내어진다:



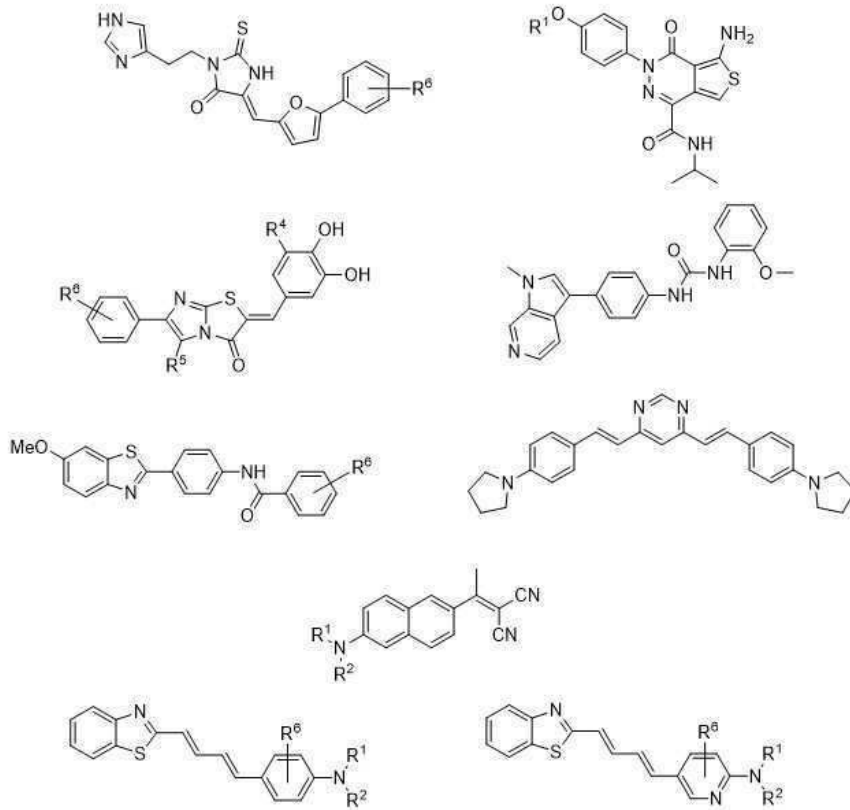
여기에서,

A, B, C, D, E, 및 F는, 고리 사이의 접촉이 고리 융합을 나타내는, 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

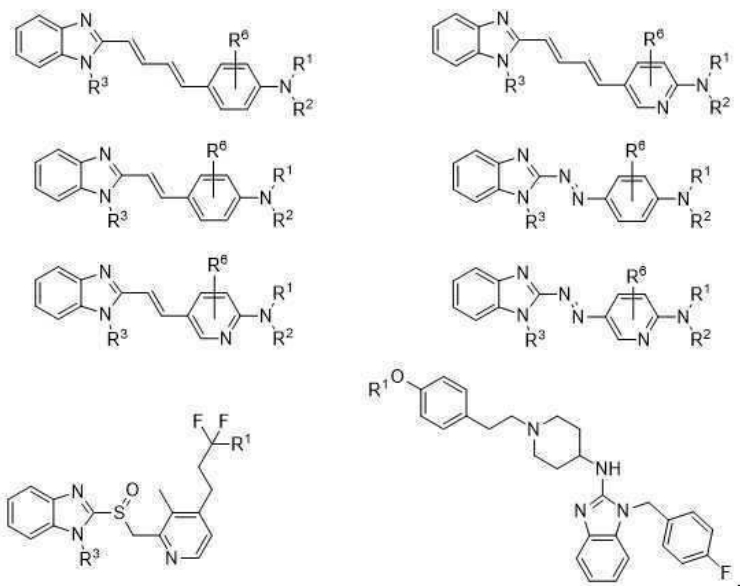
L<sub>PTM</sub>은, 하나 이상의 고리(예를 들어, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴) 또는 -O-, -S-, -NR<sup>1</sup><sub>PTM</sub>- (여기에서, R<sup>1</sup><sub>PTM</sub>은 H 또는 알킬로부터 선택됨), -N=N-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-,

-NHSO<sub>2</sub>-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NH- 기로부터 선택되는 하나 이상의 작용기에 의해 선택적으로 차단된, 결합부, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐로부터 선택되며, 전술한 작용기는 연결기의 양 말단 중 하나에 선택적으로 위치될 수 있다.

- [2337] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, A, B, C, F 또는 이들의 조합 중 적어도 하나는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴 고리로부터 선택된다.
- [2338] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM의 A, B, C, D 및 E의 고리(예를 들어, 아릴 및 헤테로아릴 고리)는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 플루오로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 트리플루오로메틸, 및 시아노로부터 각각 독립적으로 선택되는 1 내지 8개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고, 전술한 알킬 및 알케닐기는 선택적으로 추가로 치환된다.
- [2339] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학식 I이고:
- [2340] A, B 및 C 고리는 독립적으로 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;
- [2341] L<sub>PTM</sub>은 결합부 또는 알킬로부터 선택되며;
- [2342] D는 6-원 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되며,
- [2343] 여기에서, A, B, C 및 D는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로아미노 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.
- [2344] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학식 I이고:
- [2345] A 및 C는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;
- [2346] B는 5-원 헤테로아릴 고리이고;
- [2347] L<sub>PTM</sub>은 결합부이고;
- [2348] D는 6-원 헤테로아릴 또는 6-원 헤테로시클로알킬 고리이며,
- [2349] 여기에서, A, B, C 및 D는 선택적으로 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로 독립적으로 치환되고, A, B, C 및 D 고리 중 임의의 것 중의 하나의 질소 원자는 헤테로원자 또는 다른 헤테로원자가 직접적으로 부착되는 탄소 원자에 직접적으로 연결되지 않는다.
- [2350] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학식 III 또는 화학식 IV이고:
- [2351] A, B 및 C는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이고;
- [2352] L<sub>PTM</sub>은 결합부 또는 알킬로부터 선택되고;
- [2353] D 및 E는 5- 또는 6-원 융합 아릴 또는 헤테로아릴 고리이며;
- [2354] 여기에서, A, B, C, D 및 E는 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로 선택적으로 치환된다.
- [2355] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식으로 나타내어진다:



[2356]



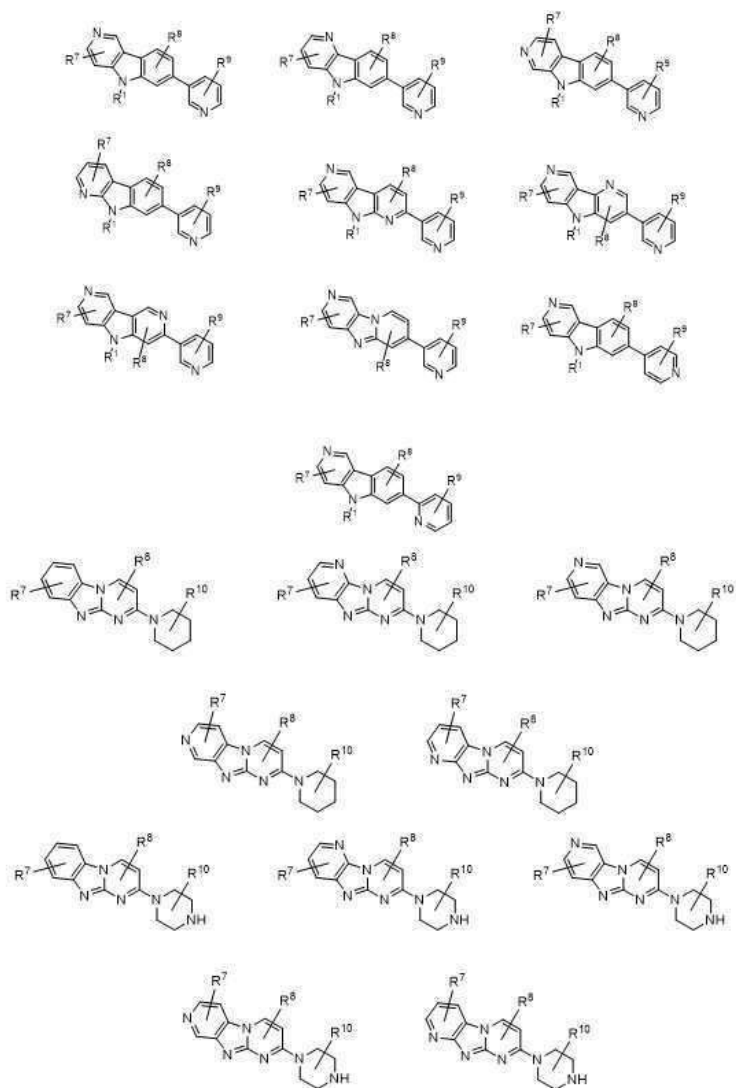
[2357]

[2358] 여기에서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 H, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

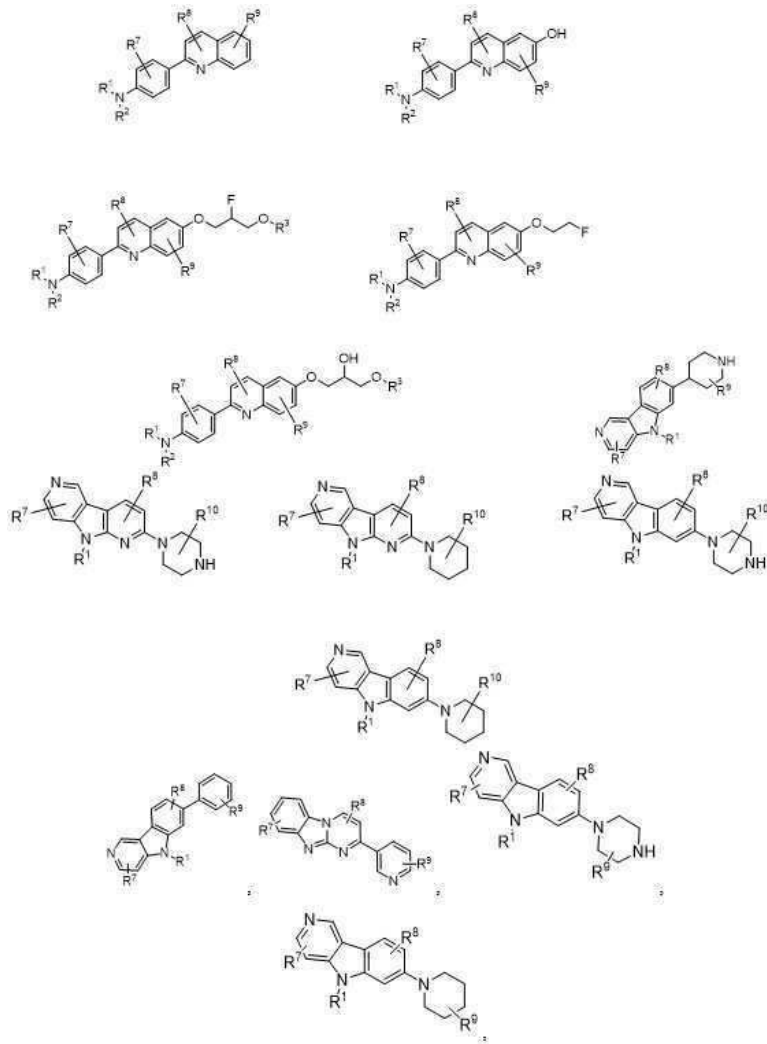
[2359]  $R^4$  및  $R^5$ 는 H, 메틸, 에틸 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고;

[2360]  $R^6$ 은 H, 메틸, 에틸 및 할로젠으로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이다.

[2361] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식으로 나타내어진다:



[2362]



[2363]

[2364]

여기에서,

[2365]

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 에틸, 2-플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸로부터 독립적으로 선택되고;

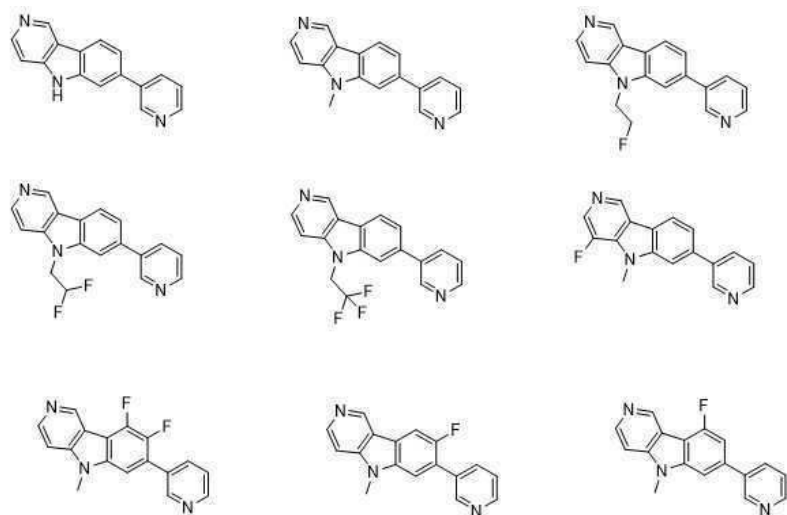
[2366]

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로젠, 히드록실, 알콕시, 아미노, 디알킬아미노, 아세틸아미노, 트리플루오로메틸 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 8개의 치환기이다.

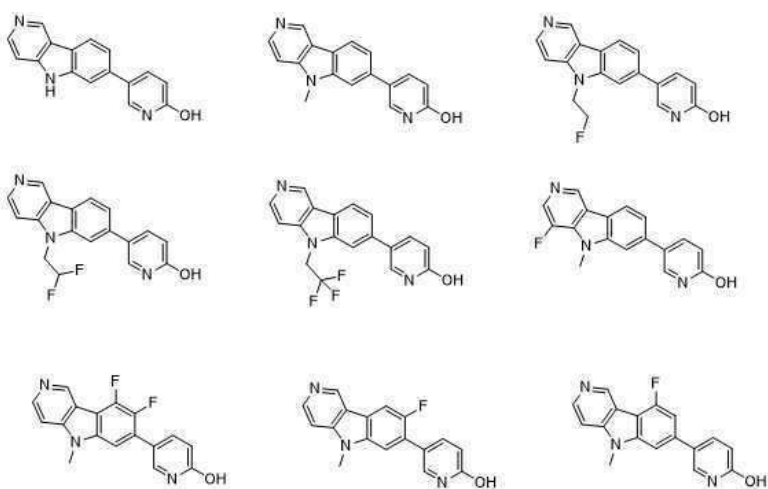
[2367]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식으로 나타내어진다:

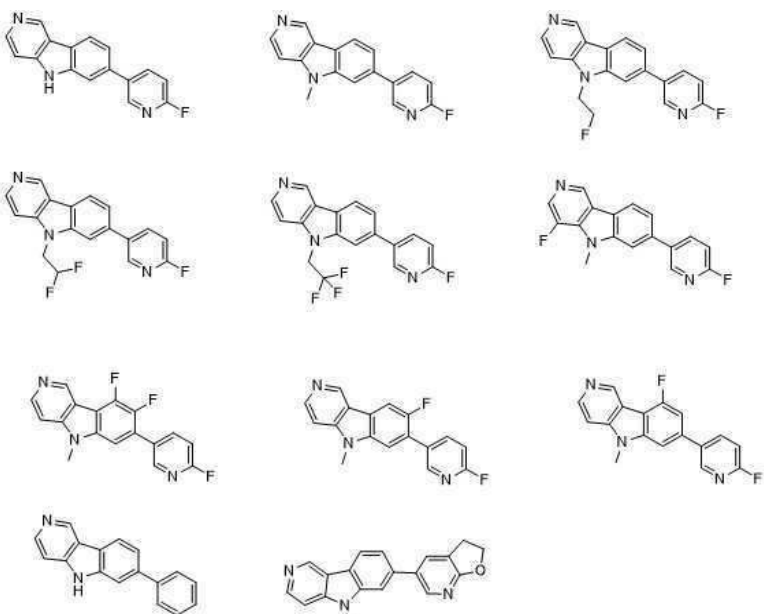




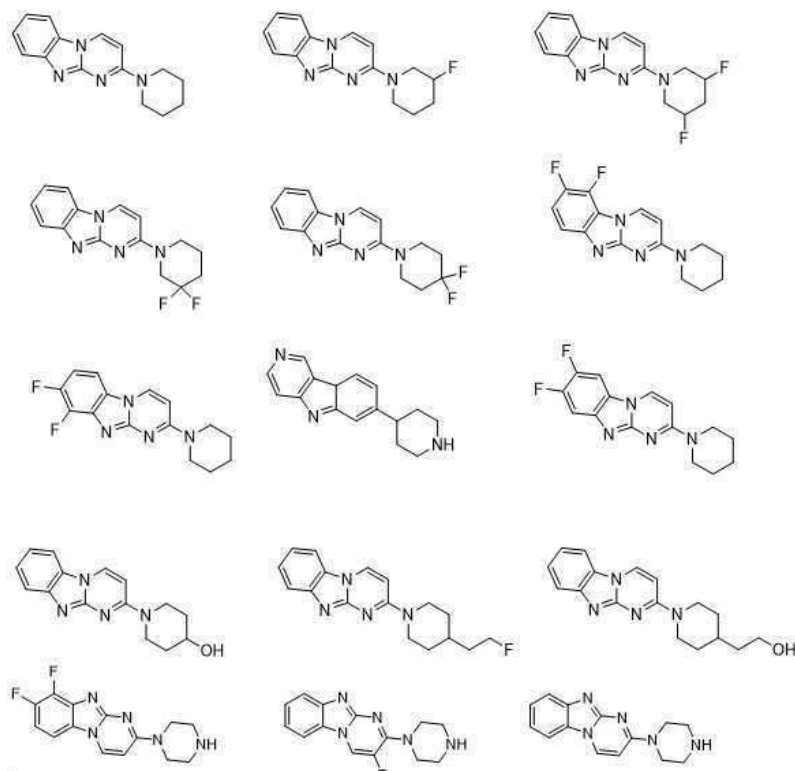
[2368]



[2369]



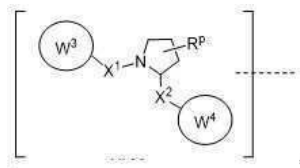
[2370]



[2371]

[2372]

본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, ULM은 다음의 구조식으로 나타내어지는 폰 하펠 린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)이다:



[2373]

[2374]

여기에서,

[2375]

$X^1$ ,  $X^2$ 는, 결합부, O,  $NR^{Y3}$ ,  $CR^{Y3, Y4}$ , C=O, C=S, SO, 및  $SO_2$ 의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2376]

$R^{Y3}$ ,  $R^{Y4}$ 는 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕실이고;

[2377]

$R^P$ 는 H, 할로, -OH,  $C_{1-3}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 기이고;

[2378]

$W^3$ 는, 선택적으로 치환된  $-T-N(R^{1a}, R^{1b})$ , 선택적으로 치환된  $-T-N(R^{1a}, R^{1b})X^3$ , -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된  $-NR^1$ -T-아릴, 선택적으로 치환된  $-NR^1$ -T-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된  $-NR^1$ -T-헤테로고리이고;

[2379]

$X^3$ 는 C=O,  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ 이고;

[2380]

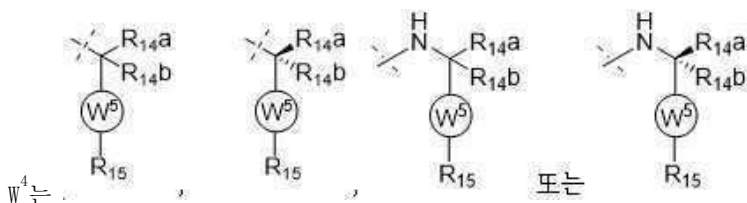
$R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ 는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬기,  $R^{Y3}C=O$ ,  $R^{Y3}C=S$ ,  $R^{Y3}SO$ ,  $R^{Y3}SO_2$ ,  $N(R^{Y3}, R^{Y4})C=O$ ,  $N(R^{Y3}, R^{Y4})C=S$ ,  $N(R^{Y3}, R^{Y4})SO$ , 및  $N(R^{Y3}, R^{Y4})SO_2$ 로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2381]

T는 선택적으로 치환된 알킬,  $-(CH_2)_n-$  기로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 메틸렌기는 할로젠, 메틸, 1개 이상의 할로젠 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형  $C_{1-6}$  알킬기 또는 선택적으로 치환된 아미

노산 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[2382] n은 0 내지 6이고;



[2383]  $W^4$ 는 이고;

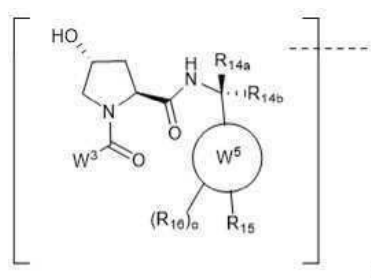
[2384]  $R_{14a}$ ,  $R_{14b}$ 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2385]  $W^5$ 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[2386]  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, CN, OH,  $NO_2$ , N  $R_{14a}R_{14b}$ ,  $OR_{14a}$ ,  $CONR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}COR_{14b}$ ,  $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ , 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬의 군으로부터 선택되고,

[2387] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[2388] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, ULM은 다음의 구조식으로 나타내어지는 폰 하펠 린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)이다:



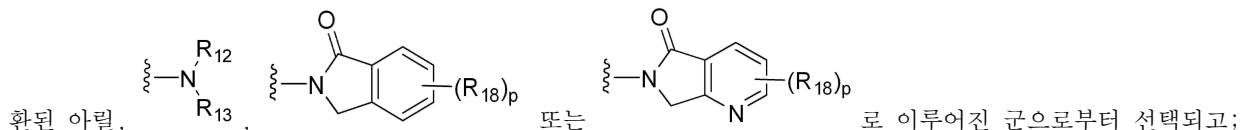
[2389]

[2390] 여기에서,

[2391]  $W^3$ 는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2392]  $R_9$  및  $R_{10}$  독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나,  $R_9$ ,  $R_{10}$  및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[2393]  $R_{11}$ 은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치

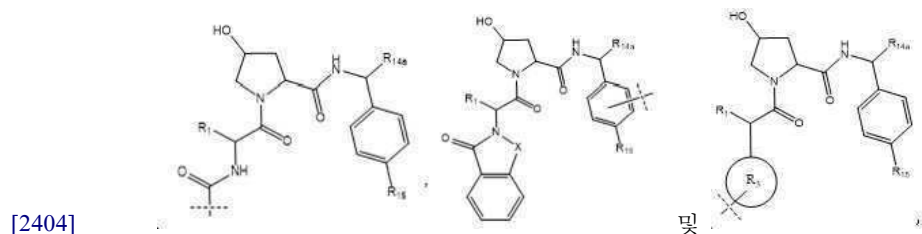


[2394]  $R_{12}$ 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

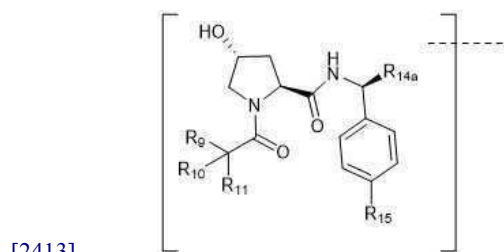
[2395]  $R_{13}$ 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2396]  $R_{14a}$ ,  $R_{14b}$ 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

- [2397]  $W^5$ 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2398]  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, CN, OH,  $NO_2$ , N  $R_{14a}R_{14b}$ ,  $OR_{14a}$ ,  $CONR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}COR_{14b}$ ,  $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ ,  $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ , 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬(각각 독립적으로, 선택적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2399]  $R_{16}$ 는 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2400] o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;
- [2401]  $R_{18}$ 는 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [2402] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.
- [2403] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 가진다:



- [2405] 여기에서,
- [2406]  $R_1$ 은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;
- [2407]  $R_{14a}$ 는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;
- [2408]  $R_{15}$ 는 H, 할로젠, CN, OH,  $NO_2$ , 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [2409] X는 C,  $CH_2$ , 또는  $C=O$ 이고;
- [2410]  $R_3$ 는 결합부 또는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이며;
- [2411] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.
- [2412] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:

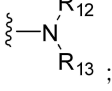
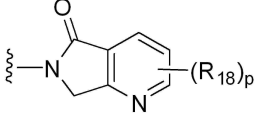
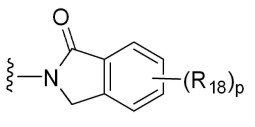
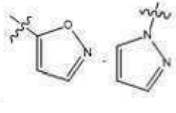


- [2414] 여기에서,

[2415]  $R_{14a}$ 는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[2416]  $R_9$ 는 H이고;

[2417]  $R_{10}$ 은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[2418]  $R_{11}$ 는  ;  ;  ;  또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

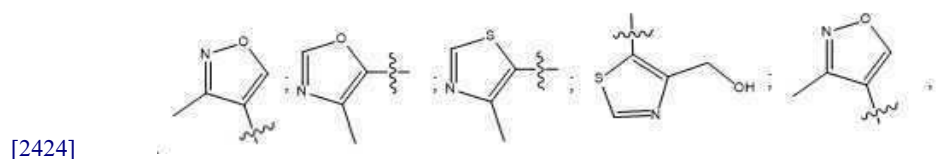
[2419] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[2420] 각각의  $R_{18}$ 은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

[2421]  $R_{12}$ 는 H, C=O이고;

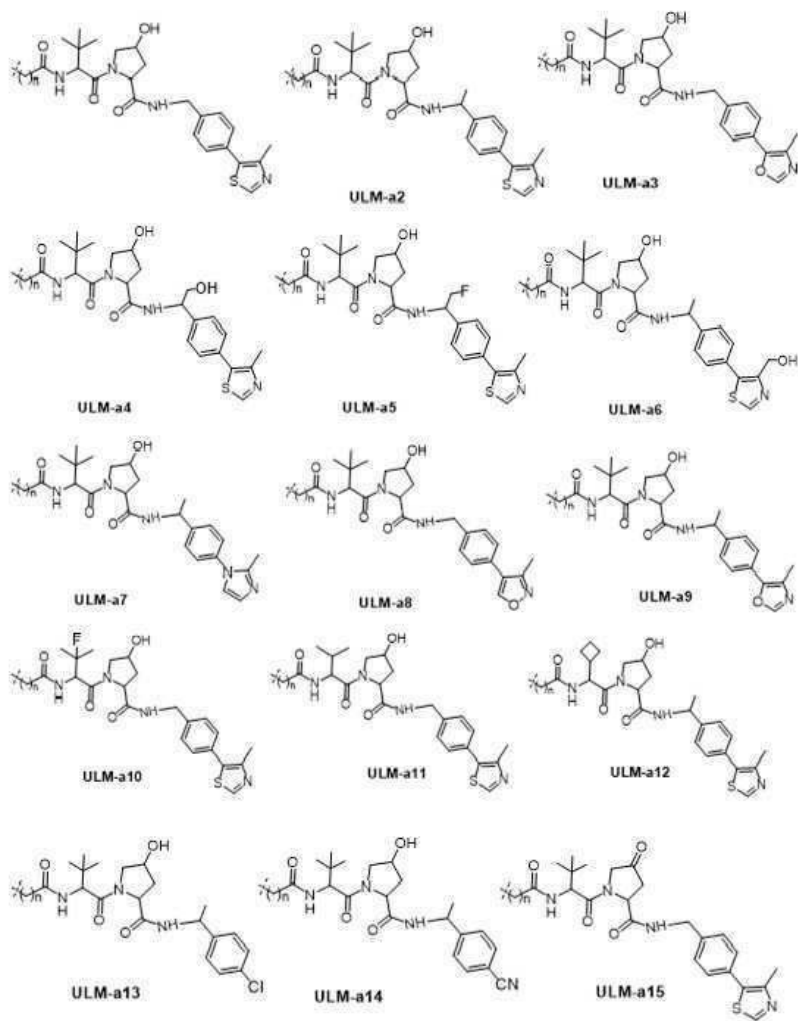
[2422]  $R_{13}$ 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

[2423]  $R_{15}$ 는 H, 할로겐, Cl, CN, OH, NO<sub>2</sub>, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

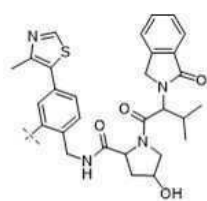


[2425] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

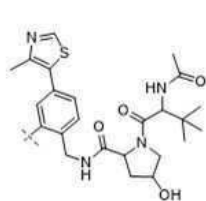
[2426] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 구조식으로부터 선택되는 군을 포함한다:



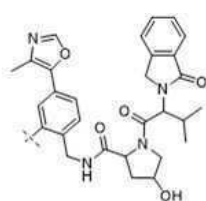
[2427]



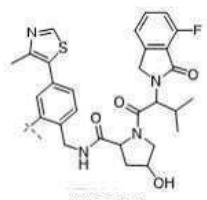
ULM-b1



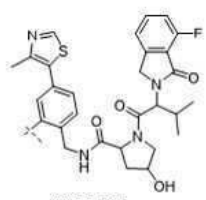
ULM-b2



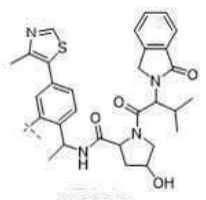
ULM-b3



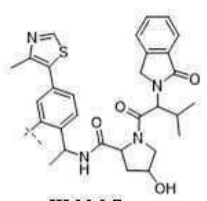
ULM-b4



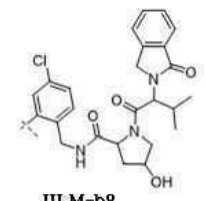
ULM-b5



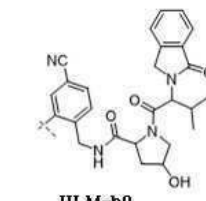
ULM-b6



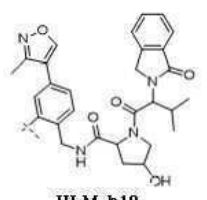
ULM-b7



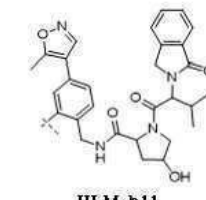
ULM-b8



ULM-b9



ULM-b10



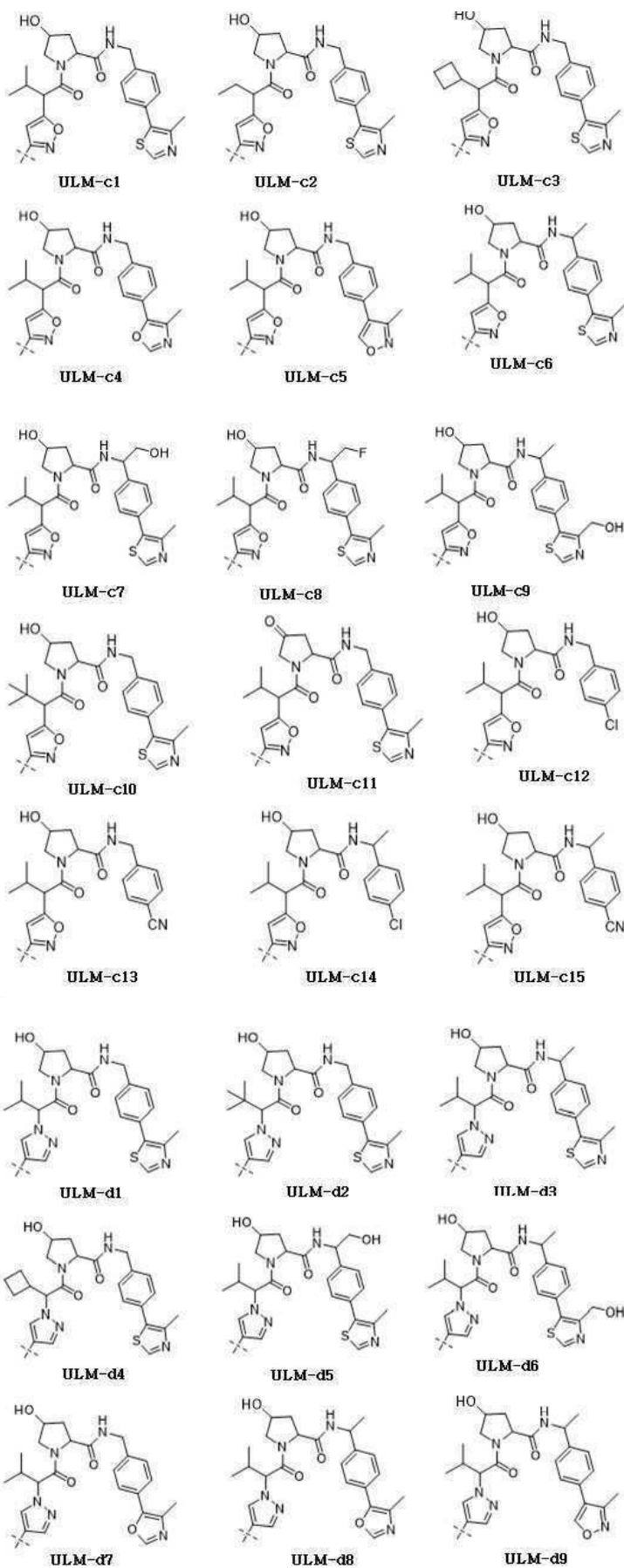
ULM-b11



ULM-b12

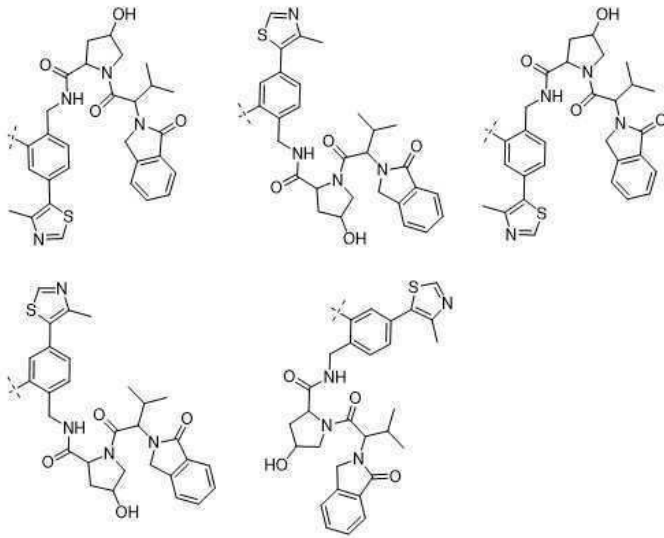
[2428]





[2429]

[2430]

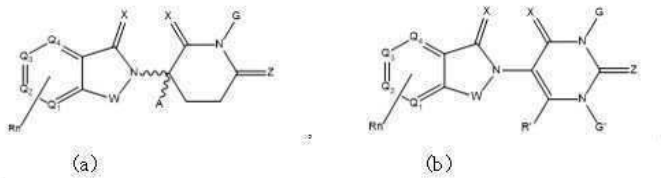


[2431]

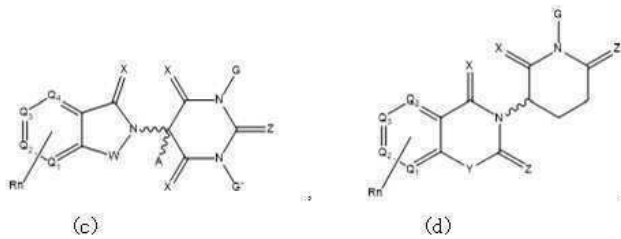
[2432] 여기에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 불소, 저급 알킬 및 알콕시기로 선택적으로 치환되고, 여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM') 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM-a에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[2433] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 이소체, 또는 이들의 유도체인 세레블론 리가아제-결합 잔기(CLM)이다.

[2434] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:



[2435]



[2436]

[2437] 여기에서,

[2438] W는 CH<sub>2</sub>, CHR, C=O, SO<sub>2</sub>, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2439] 각각의 X는 O, S, 및 H<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2440] Y는 CH<sub>2</sub>, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S로 이루어진 군으로부터

터 선택되고;

[2441] Z는 O, S, 및 H<sub>2</sub>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2442] G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형, R'로 선택적으로 치환된 형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'로 선택적으로 치환된 CH<sub>2</sub>-헤테로시클릴, 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2443] Q<sub>1</sub>, Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub> 및 Q<sub>4</sub>는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[2444] A는 H, 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2445] R은, -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO<sub>2</sub>R', -SO<sub>2</sub>NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤테릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형태), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NR'SO<sub>2</sub>NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO<sub>2</sub>)NR'R", -SO<sub>2</sub>NR'COR", -NO<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF<sub>5</sub> 또는 -OCF<sub>3</sub>를 포함하고;

[2446] R' 및 R"은, 결합부, H, N, N-산화물, 알킬(선형, 분지형), 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 또는 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

[2447] ~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

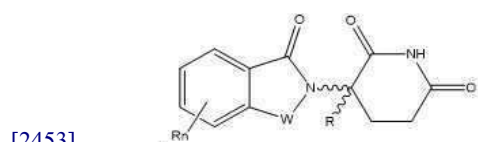
[2448] R<sub>n</sub>은 작용기 또는 원자를 포함하고,

[2449] 여기에서 n은 1 내지 4의 정수이고,

[2450] n이 1인 경우, R<sub>n</sub>은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고,

[2451] n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R<sub>n</sub>은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고, 임의의 다른 R<sub>n</sub>은 CLM, CLM', 제 2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[2452] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:



[2454] 여기에서,

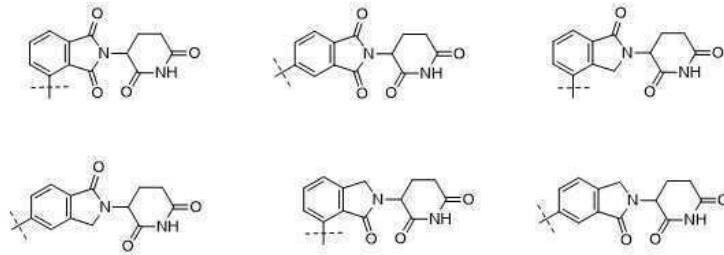
[2455] W는 CH<sub>2</sub>, C=O, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2456] R은 독립적으로 H, 메틸, 알킬로부터 선택되고;

[2457] ~~~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

[2458] R<sub>n</sub>은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기 또는 원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, PTM, 화학적 연결기(L), CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[2459] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:



[2460]

[2461] 여기에서, 점선은 연결기 부착 지점을 나타낸다.

[2462] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학식으로 나타내어지는 화학적 구조 유닛을 포함한다:

[2463]  $-(A)_q-$ ,

[2464] 여기에서,

[2465] A는 ULM 또는 PTM 잔기에 연결된 기이고;

[2466] q는 1 이상의 정수이고,

[2467] 여기에서 A는, 결합부,  $CR^{L1}R^{L2}$ , O, S, SO,  $SO_2$ ,  $NR^{L3}$ ,  $SO_2NR^{L3}$ ,  $SONR^{L3}$ ,  $CONR^{L3}$ ,  $NR^{L3}CONR^{L4}$ ,  $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ , CO,  $CR^{L1}=CR^{L2}$ ,  $C\equiv C$ ,  $SiR^{L1}R^{L2}$ ,  $P(O)R^{L1}$ ,  $P(O)OR^{L1}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ ,  $NR^{L3}C(=NCN)$ ,  $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ , 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된  $C_{3-11}$ 시클로알킬, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된  $C_{3-11}$ 헤테로시클릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의  $R^{L1}$  및/또는  $R^{L2}$ 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서,  $R^{L1}$  또는  $R^{L2}$  각각은 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, 0 내지 4개의  $R^{L5}$ 기로 선택적으로 치환됨);

[2468]  $R^{L1}$ ,  $R^{L2}$ ,  $R^{L3}$ ,  $R^{L4}$  및  $R^{L5}$ 은 각각 독립적으로, H, 할로,  $C_{1-8}$ 알킬,  $OC_{1-8}$ 알킬,  $SC_{1-8}$ 알킬,  $NHC_{1-8}$ 알킬,  $N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $C_{3-11}$ 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-11}$ 헤테로시클릴,  $OC_{1-8}$ 시클로알킬,  $SC_{1-8}$ 시클로알킬,  $NHC_{1-8}$ 시클로알킬,  $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 시클로알킬)( $C_{1-8}$ 알킬), OH,  $NH_2$ , SH,  $SO_2C_{1-8}$ 알킬,  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)( $C_{1-8}$ 알킬),  $P(O)(OC_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CC-C_{1-8}$ 알킬, CCH,  $CH=CH(C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)=CH( $C_{1-8}$ 알킬),  $C(C_{1-8}$ 알킬)=C( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $Si(OH)_3$ ,  $Si(C_{1-8}$ 알킬)<sub>3</sub>,  $Si(OH)(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $COC_{1-8}$ 알킬,  $CO_2H$ , 할로젠, CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $NO_2$ ,  $SF_5$ ,  $SO_2NHC_{1-8}$ 알킬,  $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $SONHC_{1-8}$ 알킬,  $SON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $CONHC_{1-8}$ 알킬,  $CON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $N(C_{1-8}$ 알킬)CONH( $C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬)CON( $C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH(C_{1-8}$ 알킬),  $NHCON(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NHCONH_2$ ,  $N(C_{1-8}$ 알킬) $SO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $N(C_{1-8}$ 알킬) $SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NH SO_2NH(C_{1-8}$ 알킬),  $NH SO_2N(C_{1-8}$ 알킬)<sub>2</sub>,  $NH SO_2NH_2$ 이다.

[2469] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

[2470]  $-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ,

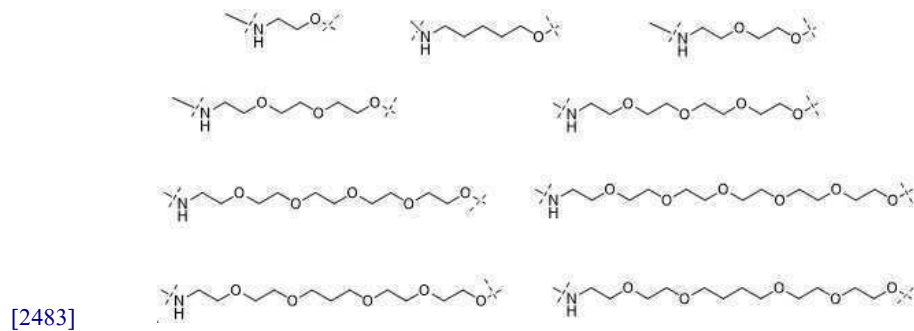
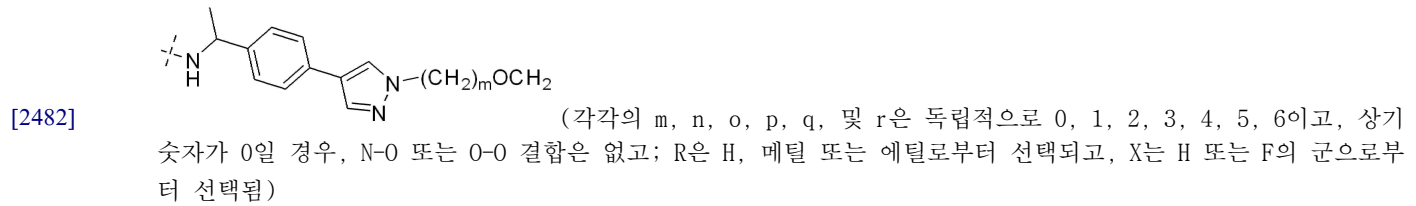
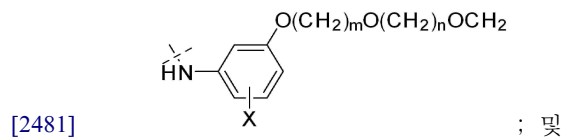
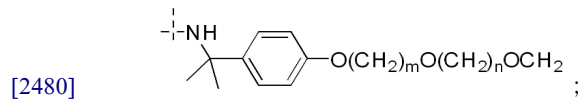
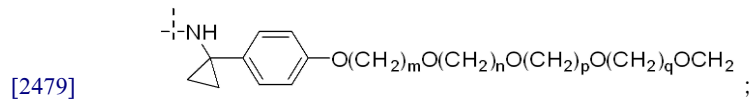
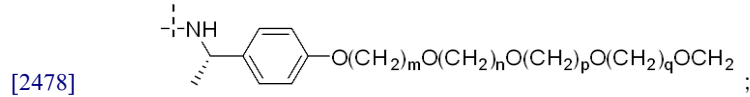
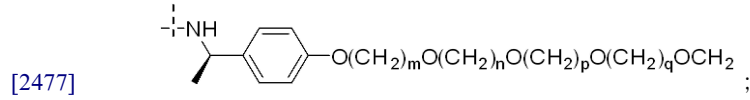
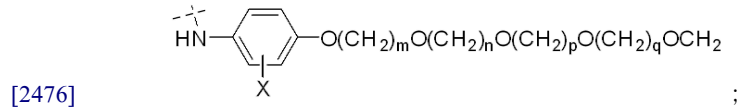
[2471]  $-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ,

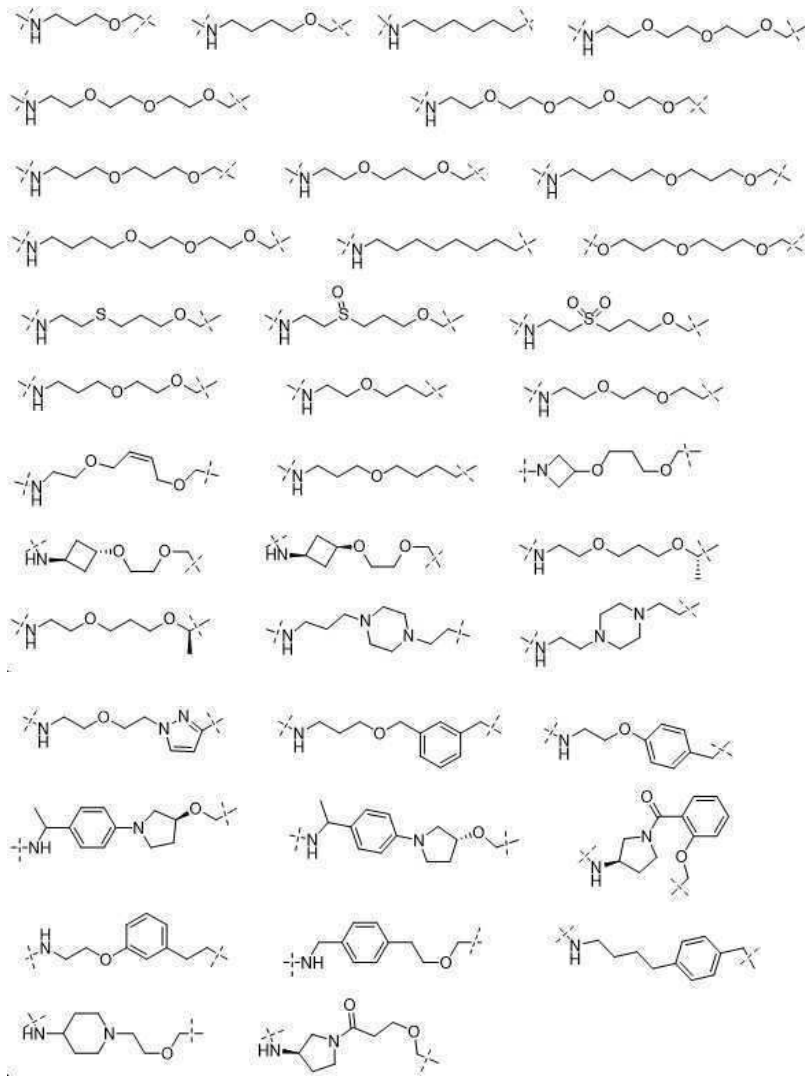
[2472]  $-O-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

[2473]  $-N(R)-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

[2474]  $-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-O-$ ;

[2475]  $-(CH_2)_m-O(CH_2)_n-O(CH_2)_o-O(CH_2)_p-O(CH_2)_q-O(CH_2)_r-OCH_2-$ ;





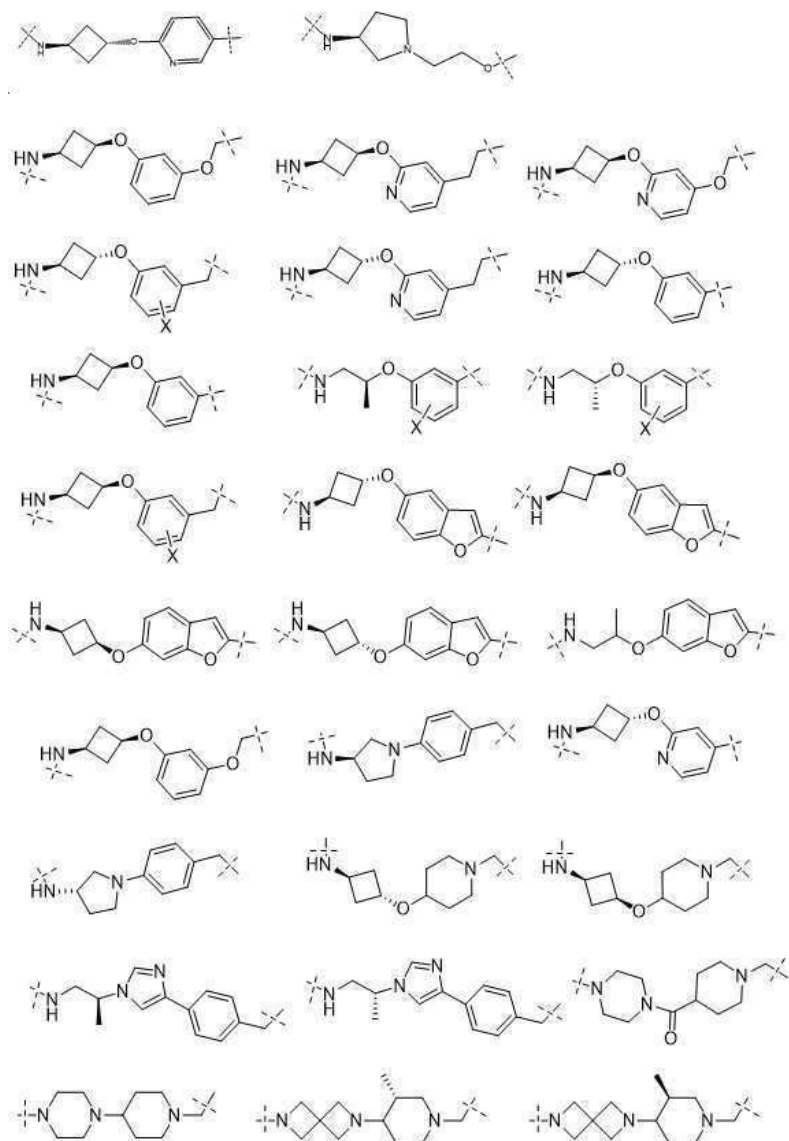
The figure displays twelve chemical structures of poly(ether amine)s, each represented by a repeating unit with terminal amine groups. The structures are arranged in four rows of three. The first row shows a poly(ether amine) with a 4-isopropylphenyl group and a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group. The second row shows a poly(ether amine) with a 4-isopropylphenyl group and a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group. The third row shows a poly(ether amine) with a 4-isopropylphenyl group and a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group. The fourth row shows a poly(ether amine) with a 4-isopropylphenyl group and a 2-(2-methoxyethoxy)ethyl group.

Chemical structures of various ligands (L1-L10) used in the synthesis of complexes 1-10. The structures are arranged in two rows. The first row shows L1, L2, and L3. The second row shows L4, L5, L6, L7, L8, L9, and L10. Each structure consists of a central ligand core (a cyclobutane ring with an amine group) connected to a phenyl or pyridine ring, which is further substituted with various functional groups. The ligands are labeled L1 through L10.

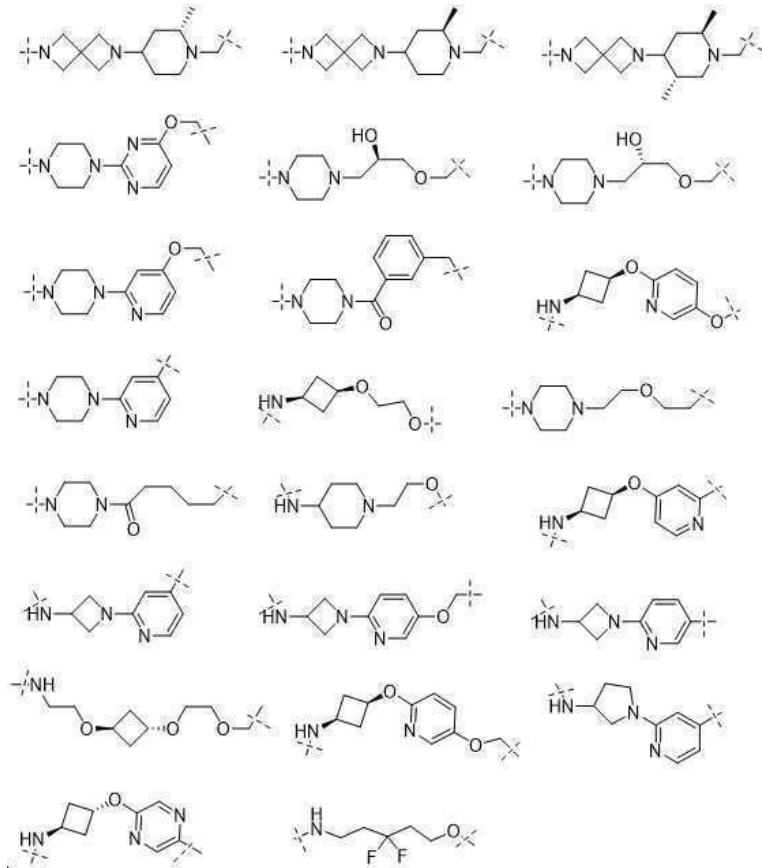
- 411 -



[2490]



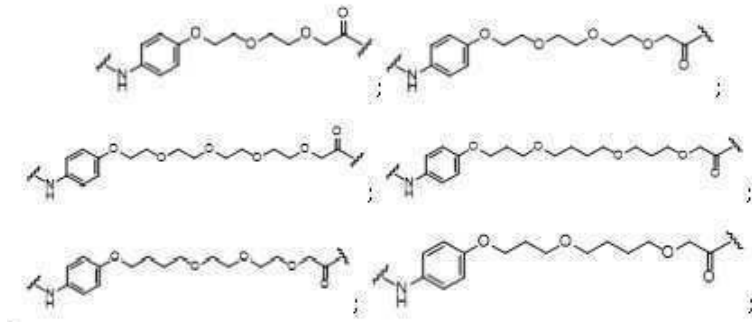
[2491]



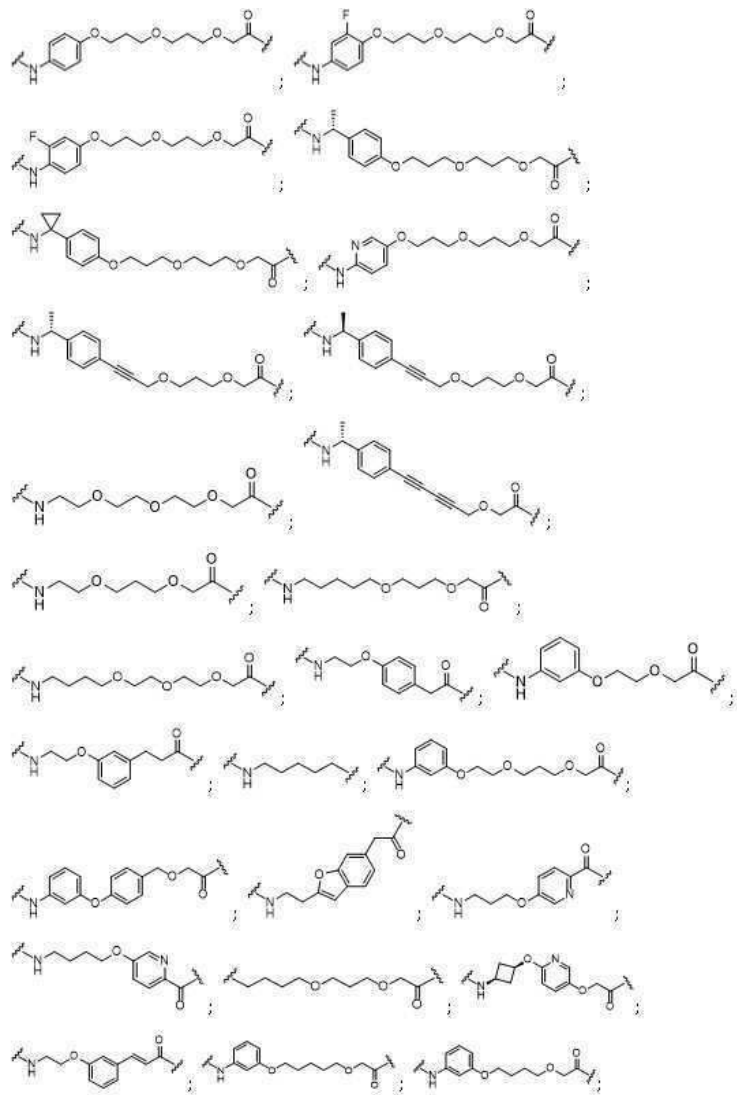
[2492]

[2493]

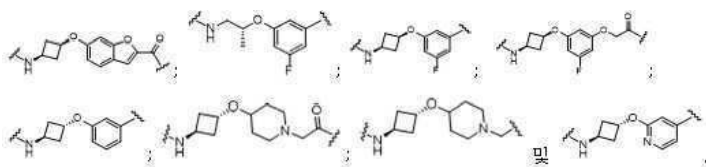
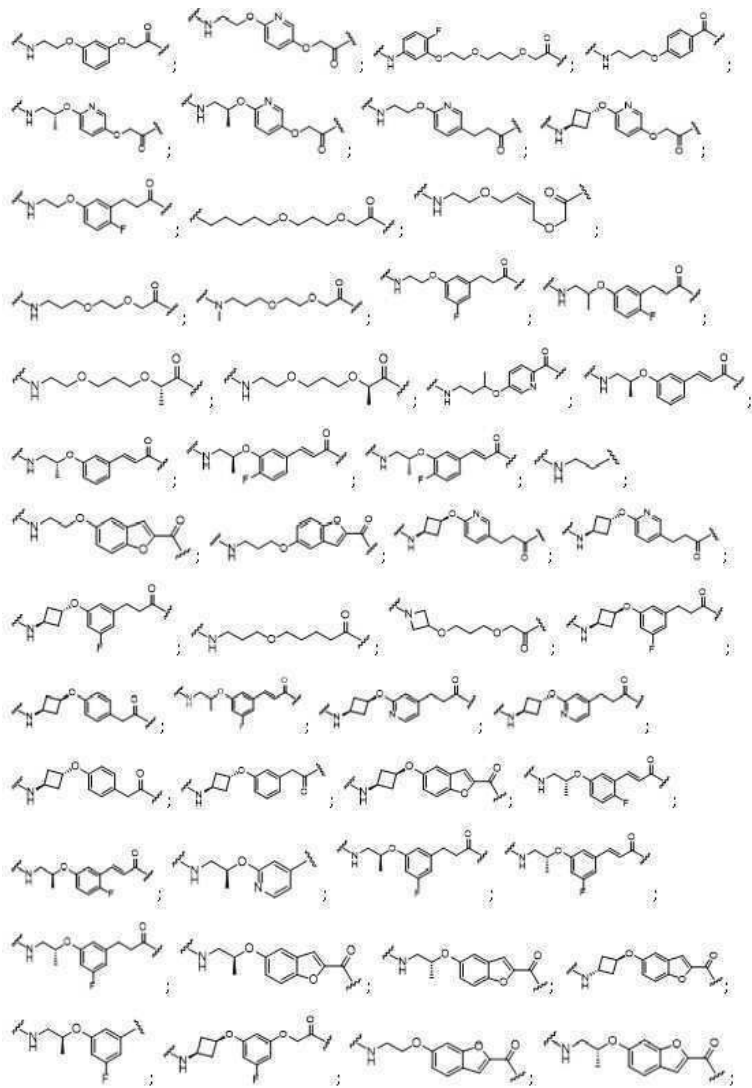
본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



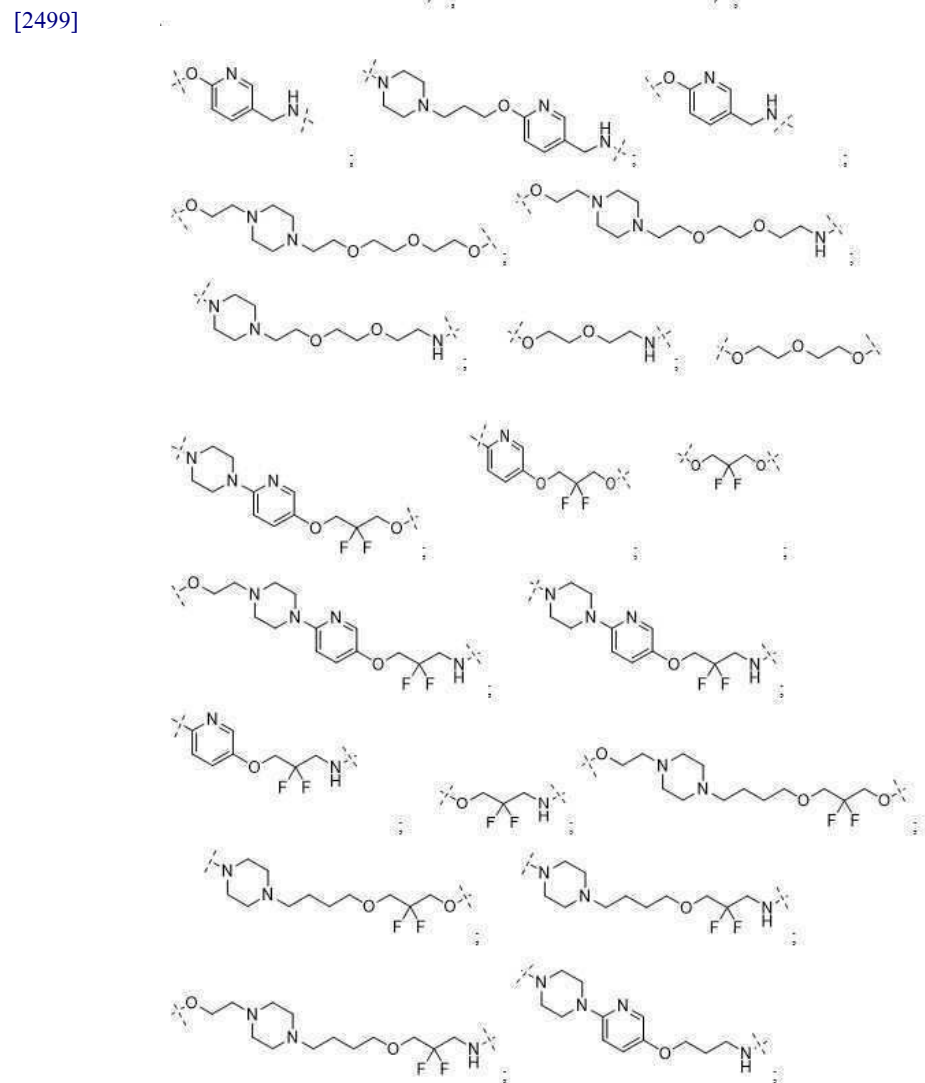
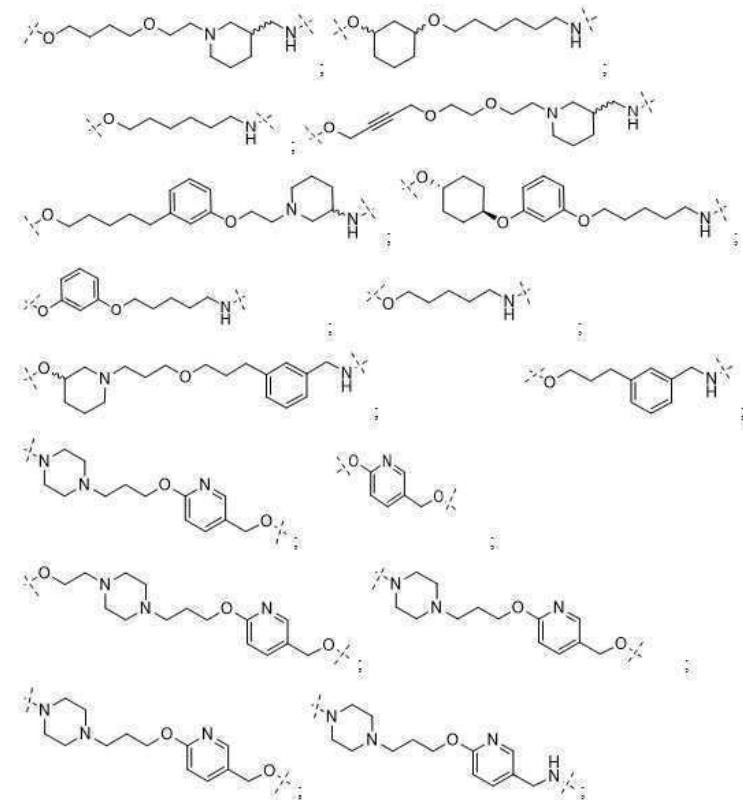
[2494]

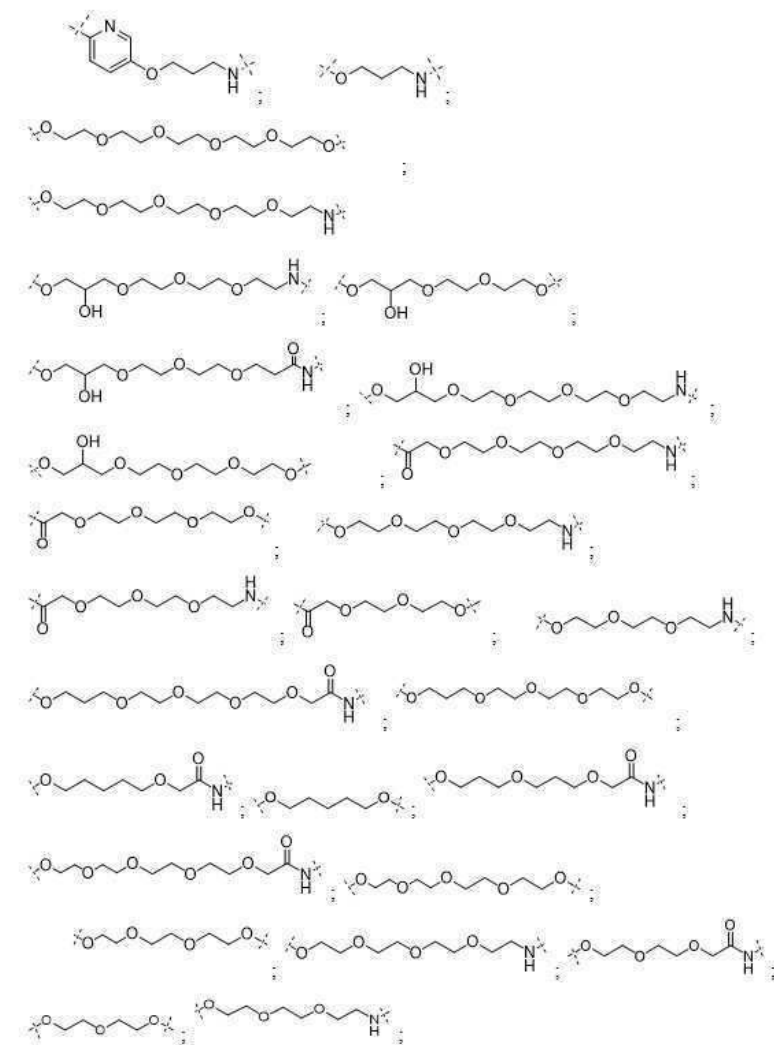


[2495]

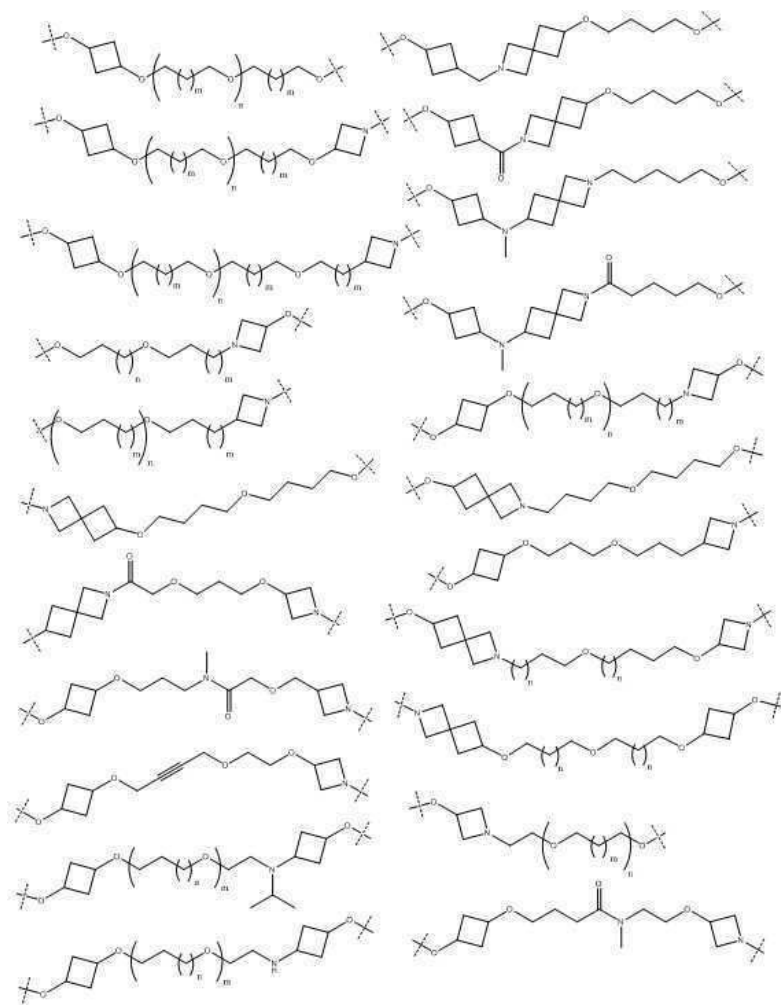


[2498] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



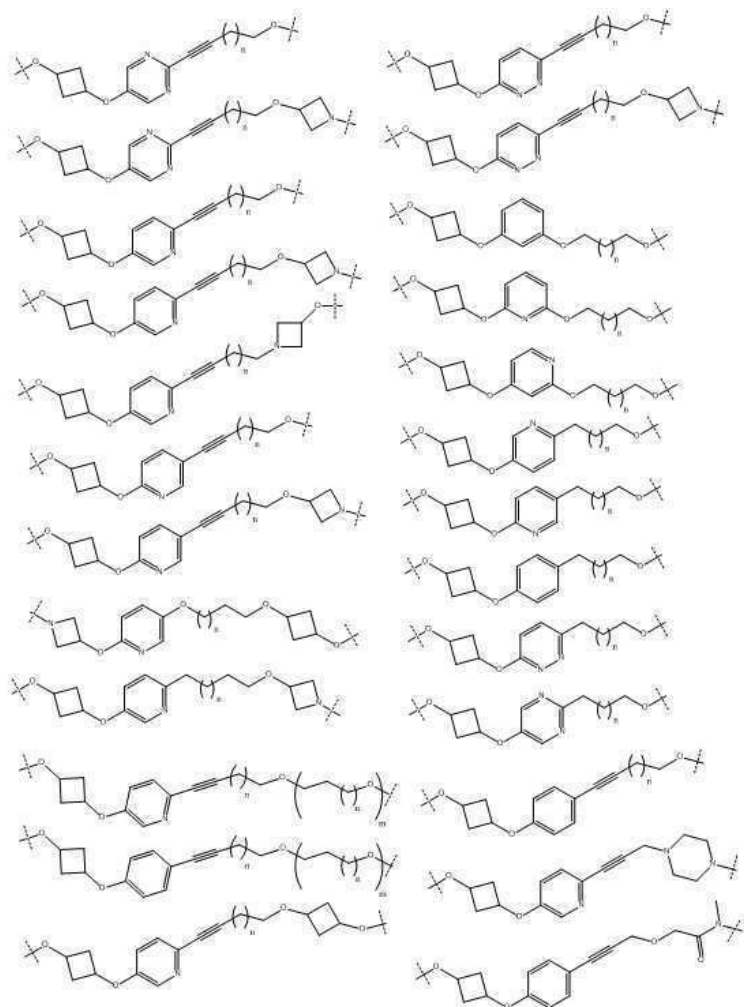


[2501]

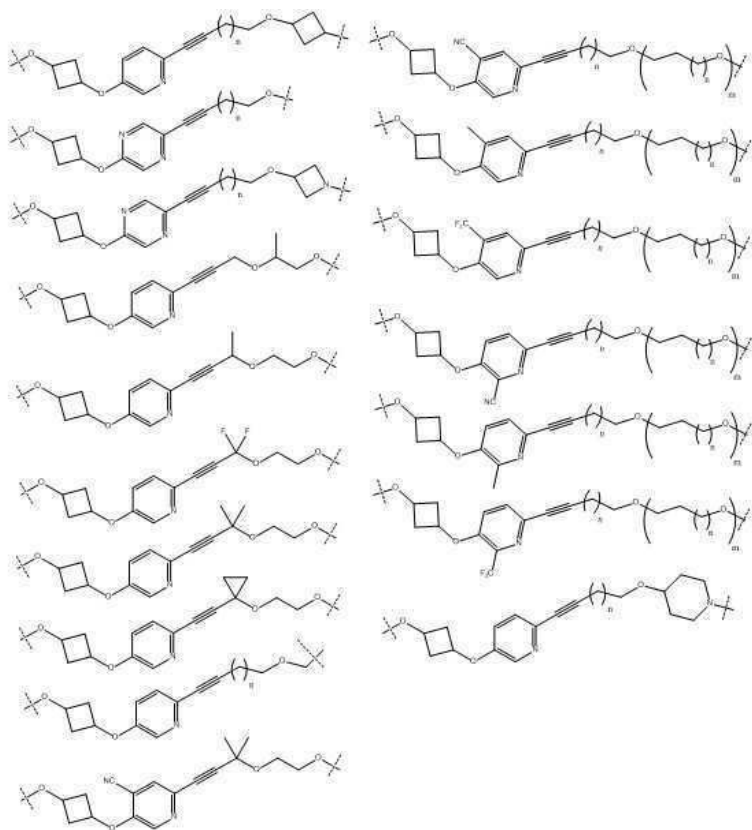


[2502]

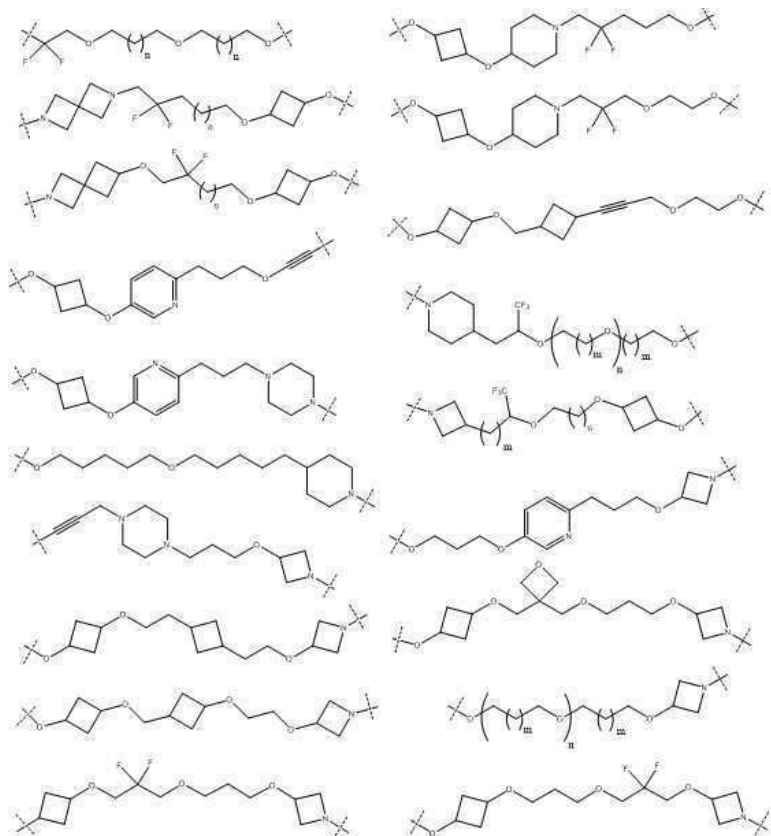




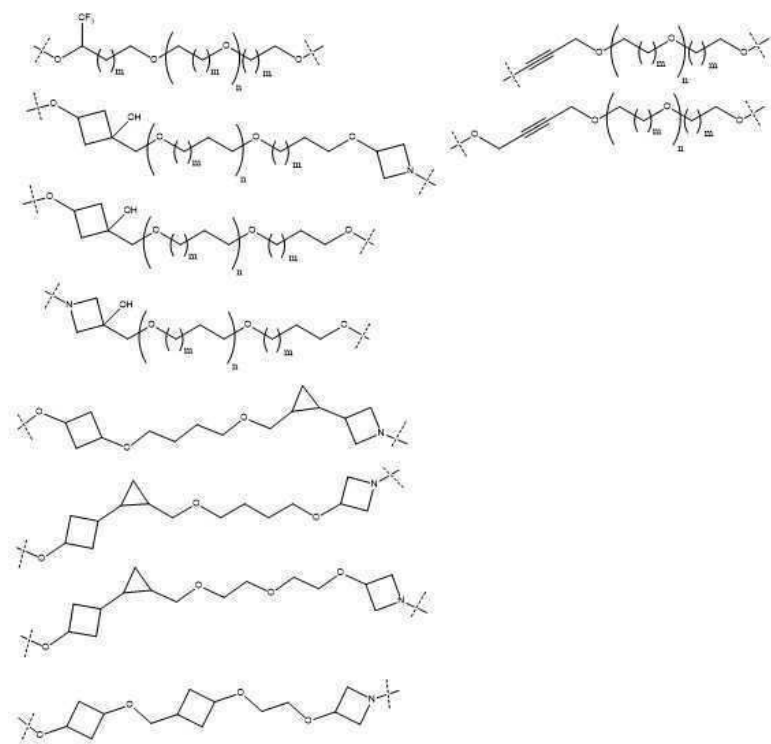
[2503]



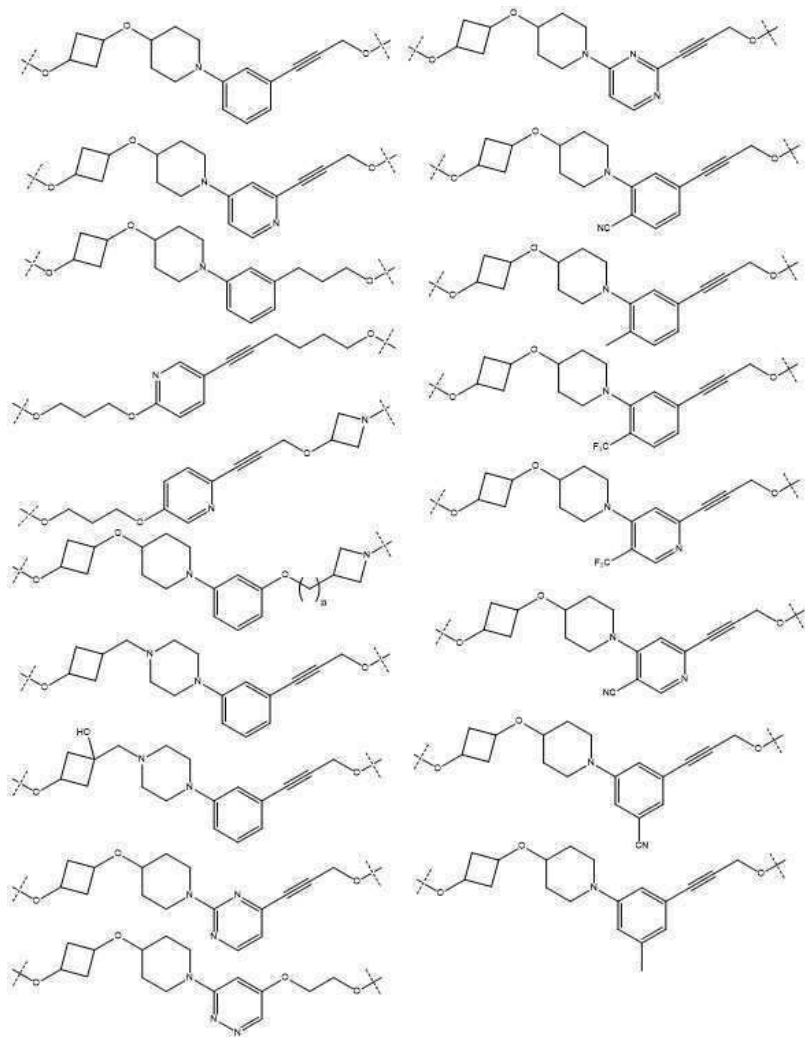
[2504]



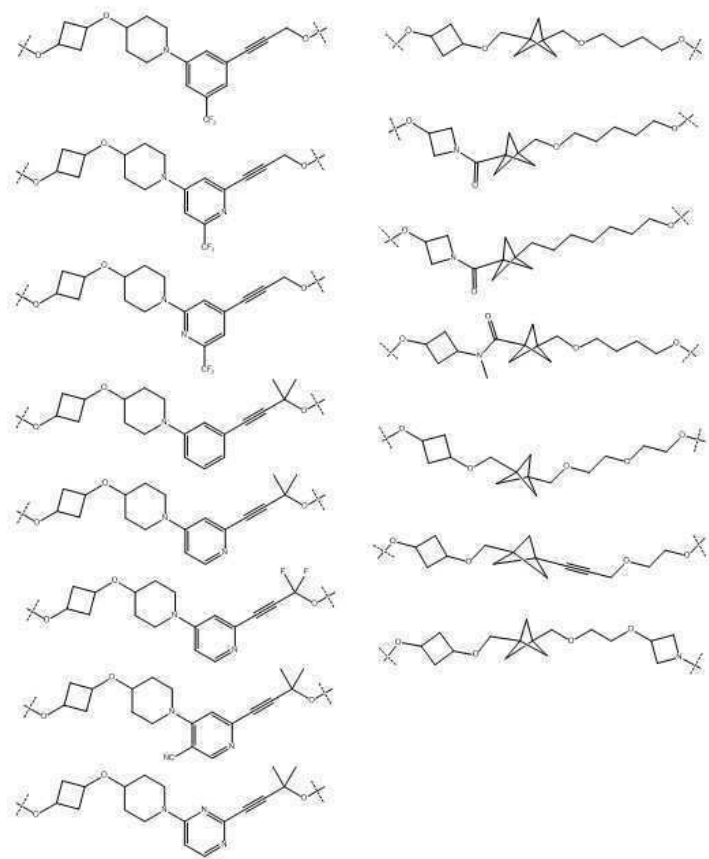
[2505]



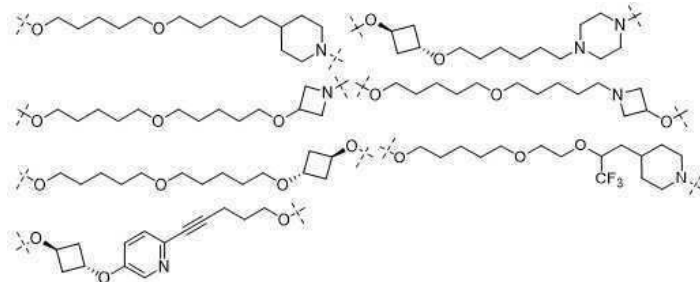
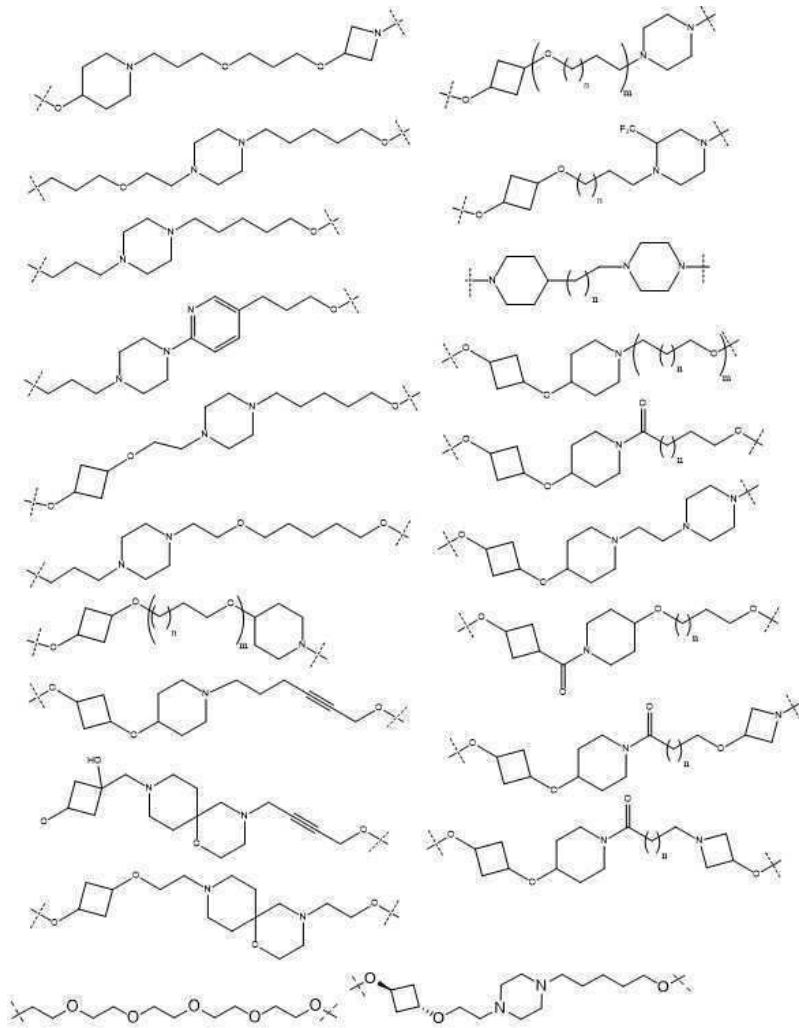
[2506]



[2507]

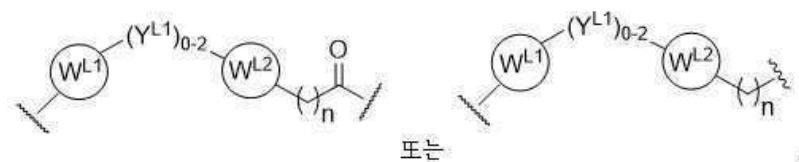


[2508]



(여기에서, 각각의  $n$  및  $m$ 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임).

[2511] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, L은 다음의 화학 구조식을 포함한다:



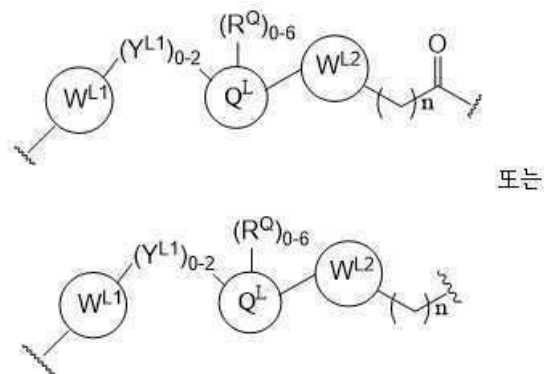
[2513] 여기에서,

[2514]  $W^{L1}$  및  $W^{L2}$  각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 RQ로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리로서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고(각각의 RQ는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF<sub>3</sub>, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 RQ기임);

[2515]  $Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로, 결합부, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시로 치환되며;

[2516] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

[2517] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, L은 다음의 화학 구조식을 포함한다:



[2518]

[2519] 여기에서,

[2520]  $W^{L1}$  및  $W^{L2}$ 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C<sub>1-6</sub> 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각  $R^Q$ 로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의  $R^Q$ 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF<sub>3</sub>, 히드록실, 니트로, C≡CH, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC<sub>1-3</sub>알킬, OH, NH<sub>2</sub>,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ , CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의  $R^Q$ 기이고;

[2521]  $Y^{L1}$ 은 각각 독립적으로 결합부,  $NR^{YL1}$ , O, S,  $NR^{YL2}$ ,  $CR^{YL1}R^{YL2}$ , C=O, C=S, SO, SO<sub>2</sub>, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알콕시로 치환되고;

[2522]  $Q^L$ 은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의  $R^Q$ 와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의  $R^Q$ 는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의  $R^Q$ 기이고;

[2523]  $R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$ 는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C<sub>1-6</sub> 알콕실로 선택적으로 치환된) C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진  $R^1$ ,  $R^2$ 로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[2524] n은 0 내지 10이고;

[2525] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

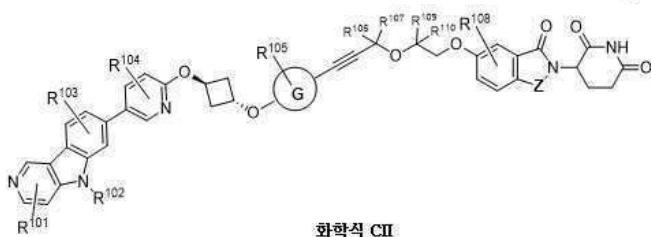
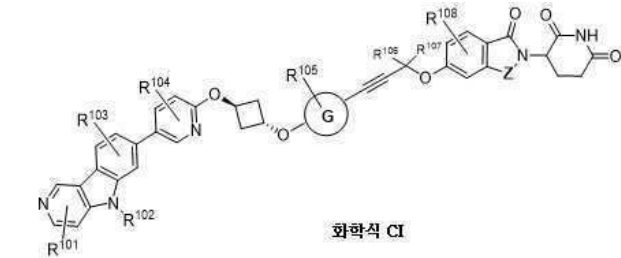
[2526] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, L은 1개 내지 10개의 에틸렌 글리콜 유닛을 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌기이다.

[2527] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, 화합물은 다수의 ULM, 다수의 PTM, 다수의 연결기 또는 이들의 조합을 포함한다.

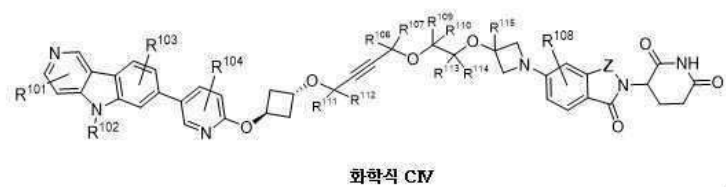
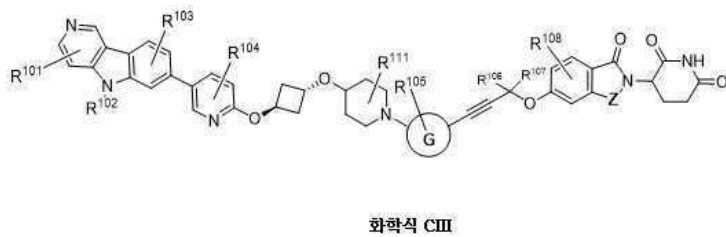
[2528] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 화합물 1 내지 화합물 330(표 1 또는 표 2)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[2529] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 표 1 또는 표 2(즉, 화합물 1 내지 화합물 330)로부터 선택된다.

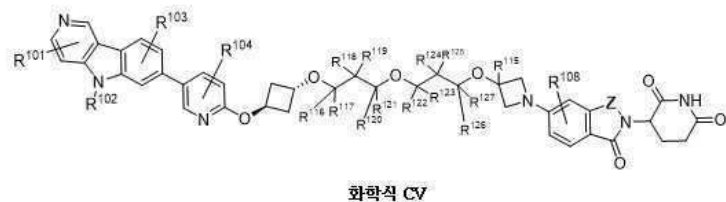
[2530] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 화학식 CI 내지 화학식 CV로부터 선택되는 화학 구조식을 가진다:



[2531]



또는



[2532]

[2533] 여기에서,

[2534]  $R^{101}$ 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[2535]  $R^{102}$ 은 H, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[2536]  $R^{103}$ 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

[2537]  $R^{104}$ 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;



- [2538]  $R^{105}$ 는 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;
- [2539]  $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{109}$ ,  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{113}$ ,  $R^{114}$ ,  $R^{116}$ ,  $R^{117}$ ,  $R^{120}$ ,  $R^{121}$ ,  $R^{126}$ ,  $R^{127}$ ,  $R^{122}$  및  $R^{123}$  각각은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [2540]  $R^{108}$ 은 H, 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노 또는 메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1 개 또는 2 개의 치환기이고;
- [2541]  $R^{115}$ 는 H, 알킬 및 할로알킬로부터 선택되고;
- [2542]  $R^{118}$  및  $R^{119}$ 은 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진  $R^{118}$  및  $R^{119}$ 은 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;
- [2543]  $R^{124}$  및  $R^{125}$ 는 H, 알킬, 할로젠 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 취해진  $R^{124}$  및  $R^{125}$ 는 시클로프로판 또는 옥세탄과 같은 3- 내지 6-원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고;
- [2544] **G**는 페닐 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고;
- [2545] **Z**는  $CH_2$  또는  $C=O$ 이다.
- [2546] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 이작용성 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [2547] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 조성물은 추가적인 생리활성제, 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항의 또 다른 이작용성 화합물, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 추가로 포함한다.
- [2548] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 항-신경퇴행제이다.
- [2549] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 P-gp 억제제이다.
- [2550] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, P-gp 억제제는 아미오다론, 아지스로마이신, 카프토프릴, 클라리트로마이신, 시클로스포린, 피페린, 케르세틴, 퀴니딘, 퀴닌, 레세르핀, 리토나비르, 타리퀴다르, 엘라크리다르 또는 베라파밀이다.
- [2551] 본 발명의 또 다른 양태는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 대상체 내에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 제공하며, 방법은 조성물을 필요로 하는 대상체에게 이를 투여하는 단계를 포함하되, 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적이다.
- [2552] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 타우 축적 및 응집과 연관된다.
- [2553] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 타우 축적 및 응집과 연관된 신경퇴행성 질환이다.
- [2554] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 질병은, 투명중격 부재증, 획득 간질성 실어증, 급성 파종뇌척수염, ADHD, 에이디 동공, 에이디 증후군, 부신백질이영양증, 뇌량 무발생증, 에카르디 증후군, AIDS-신경학상 합병증, 알렉산더병, 알파병, 교대성 편마비, 알츠하이머병, 근위축성측색경화증, 무뇌증, 동맥류, 안젤만증후군, 혈관중증, 산소결핍증, 실어증, 행위상실증, 거미막낭종, 지주막염, 아놀드키아리 기형, 뇌동정맥 기형, 아스퍼거 증후군, 운동실조, 모세혈관확장증, 운동실조 및 소뇌/척수소뇌변성증, 주의력결핍 과다행동장애, 자폐증, 자율신경 실조증, 요통, 바쓰 증후군, 바덴병, 베커 근육긴장증, 베체트병, 벨마비, 양성본태성안검경련, 양성국소근위축증, 양성두개내고혈압, 베른하르트-로스 증후군, 빈스완거병, 본태성 안검연축, 블로크 슬츠베르거 증후군, 완신경총 출산 손상, 완신경총 손상, 브래드부리-글리스턴 증후군, 뇌 및 척추 종양, 뇌동맥류, 뇌 손상, 브라운 세커드 증후군, 연수척수 근위축증, 카나반병, 수근관 증후군 작열통, 해면종, 해면상 혈관종, 해면상 혈관기형, 중심척수 경추 증후군, 중심척수 증후군, 중추통증 증후군, 두부장애, 소뇌장애, 소뇌저형성, 뇌동맥 파리, 뇌동맥 경화증, 뇌 위축, 뇌각기형, 대뇌성거인증, 뇌저산소증, 뇌성마비, 뇌-눈-얼굴-

골격 증후군, 샤르코마리투스병, 키아리 기형, 무도병, 가시세포증가무도병, 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경 병증(CIDP), 만성 기립성조절장애, 만성 통증 코케인 증후군(Type II), 코핀-로우리 증후군, COFS, 거대후두각, 뇌사 및 지속성식물상태, 복합부위 통증 증후군, 선천성 안면마비, 선천성 근무력증, 선천성 근육병증, 선천성 혈관성 동맥류, 기형, 피질기저핵변성, 두개동맥염, 두개골 조기유합증, 크로이츠펔트-야콥병, 누적외상성장애, 쿠싱 증후군, 거대세포포방입체증, 거대세포바이러스 감염, 춤추는 눈-춤추는 발 증후군, 덴디-워커 증후군, 도슨 병, 안구신경형성부전, 파킨슨 병으로 인한 뇌 심부 자극, 데저린-클럼케 마비, 치매, 다발경색성 치매, 의미 치매, 피질하 치매, 루이소체 치매, 치아상 소뇌성 운동 실조증, 치열 돌기 위축, 피부근염, 발달적 실행장애, 데빅 증후군, 당뇨병성말초신경염, 광범위경화증, 자율신경실조증, 난필증, 난독증, 연하곤란, 통합운동장애, 마이오글로누스성 소뇌근실조증, 진행성 소뇌근실조증, 근육 긴장 이상, 조기 유아기 간질, 뇌병증, 빈안장 증후군, 기면성 뇌염, 뇌류, 뇌병증, 뇌척수막 혈관 종증, 뇌전증, 에르브-뒤시엔느 및 데저린-클럼케 마비, 에르브 마비, 파브리병, 파르 증후군, 실신발작, 가족성 자율신경이상증, 가족성 간혈관종, 가족성 특발성 기저핵 석회화, 가족성 주기성 마비, 가족성 경련성 마비, 열선 경련, 피셔 증후군, 영아 저긴장 증후군, 프리드라이히 실조증, 전두측두엽 치매, 고세병, 게르스트만 증후군, 게르스트만-슈트라우슬러-샤인커병, 거대세포 동맥염, 거대세포 포함 질환, 공세포백색질장애, 설인신경통, 갈랭-바레 증후군, 할러포르텐-스파츠병, 두부 외상, 두통, 지속성 편두통, 반측 안면경련, 편측 마비, 유전성 신경병증, 유전성 연속성대마비, 레프섬병, 대상 포진, 귀 대상포진, 히라야마 증후군, 홀메스-아디 증후군, 전전뇌증, HTLV-1 관련 척수증, 헌팅턴병, 수두무 뇌증, 수두증, 정상뇌압 수두증, 척수공동증, 과잉행동증, 고코르티솔증, 수면과다증, 고긴장증, 영아 근긴장저하, 저산소증, 면역매개성 뇌척수염, 포함체 근육염, 색소실조증, 영아 긴장감퇴, 영아 신경축삭 퇴행위축, 영아 피탄산축적병, 영아 레프섬병, 영아 경련, 염증성 근육병증, 대후두공뇌 탈출기형, 장내 지방영양장애, 두개 낭종, 두개내 고혈압, 이삭 증후군, 주버트 증후군, 컨스-세이어 증후군, 케네디병, 킨스번 증후군, 클라인-레빈 증후군, 클리펠-파일 증후군, 클리펠-트레노네이 증후군(KTS), 클뤼바-뷰시 증후군, 코르사코프 기억상실 증후군, 크라베병, 쿠젤베르그-웰란더병, 쿠루, 람베르트-이튼 근무력 증후군, 랜도-크레프너 증후군, 외측 대퇴부 피부신경 포착증, 연수외측 증후군, 학습장애, 라이병, 레눅스가스토 증후군, 레쉬 니한 증후군, 대뇌백질위축증, 레빈-크리클리 증후군, 루이체 치매, 지질축적병, 무뇌이랑증, 락트-인 증후군, 루게릭병, 신경계 루푸스 후유증, 라임병-신경계 합병증, 마카도 조셉병, 대뇌증, 조광증, 거뇌증, 멜케르손-로젠탈 증후군, 뇌수막염, 수막염 및 뇌염, 멘케스병, 지각이상성 대퇴신경통, 변색성 백혈구 감소증, 수두증, 편두통, 밀러-피셔 증후군, 미니스트로크, 미토콘드리아 근병증, 피비우스 증후군, 단일사지 근위축증, 운동 뉴런증, 모야모야병, 점액지질증, 뮤코다당증, 다초점성 운동신경병증, 다경색치매, 다발성 경화증, 다계통위축, 기립성 저혈압성 다계통위축, 근위축증, 선천성 근무력증, 중증 근무력증, 골수강직성 확산성 경화증, 영아 근간대성 뇌병증, 근육간대경련, 근육병, 선천성 근육병, 갑상샘중독성 근질환, 근육긴장증, 선천성 근육긴장증, 기면증, 유극적혈구신경증, 뇌내 철분 축적성 신경퇴화, 신경섬유종증, 신경이완제 악성 증후군, AIDS의 신경학상 합병증, 라임병의 신경학상 합병증, 거대세포바이러스 감염의 신경학상 결과, 폼페병의 신경학상 증상, 루푸스의 신경학상 후유증, 시속척수염, 신경근긴장증, 신경세포 연쇄구균증, 신경세포 이동장애, 유전성 신경장애, 신경독증, 해면모반증, 니만피크병, 정상압수두증, 후두부 신경통, 비만증, 잠재 척추 파열증 단계, 오타하라 증후군, 올리브교소뇌 위축증, 안구간대경련 근간대경련, 기립성 저혈압, 오설리반-맥러드 증후군, 운동과다 증후군, 만성통증, 통증, 판토텐레이트 키나아제 결함 신경퇴화, 부수종양성 증후군, 지각이상증, 파킨슨병, 발작성 무도무정 위운동, 발작성 편두통, 패리-롬버그병, 펠리제우스-메르츠바하병, 페나-쇼키어 II 증후군, 척추주위 낭종, 주기성 마비, 말초신경병증, 뇌실주위 백질연화증, 지속성 식물상태, 전반적 발달장애, 피탄산축적병, 피크병, 신경근병증, 이상근증후군, 뇌하수체선종, 다발성근염, 폼페병, 공뇌증, 대상포진 후 신경통, 급성파종성 뇌척수염, 폴리오 후 증후군, 체위성 저혈압, 체위성 기립 빈맥증후군, 체위성 빈맥증후군, 일차성 치아위축증, 일차성 측삭경화증, 일차성 진행성 실어증, 프리온병, 진행성 안면위축증, 진행성 보행성 운동실조증, 진행성 다초점백질 뇌병증, 진행성 경화성 회백질위축증, 진행성 핵상성 마비, 안면실인증, 가성뇌종양, 람세이 헌트 증후군 I(이전 명칭), 람세이 헌트 증후군 II(이전 명칭), 라스무센 뇌염, 복합부위 통증 증후군, 레프섬병, 영아 레프섬병, 반복성 운동 장애, 반복성 긴장 장애, 하지불안 증후군, 레트로바이러스 관련 골수증, 레트 증후군, 라이 증후군, 릴리-데이 증후군, 천골신경 뿌리 낭종, 성 비투스병, 침샘질환, 잔트호프병, 쉴더병, 분열뇌증, 자이텔버거병, 발작장애, 의미적 치매, 중격-시신경 형성이상, 혼들린아이 증후군, 대상포진 샤이-드래거 증후군, 쇼그렌 증후군, 수면무호흡증, 수면병, 소토스 증후군, 강직증, 이분척추, 척수경색, 척수손상, 척수종양, 척수성 근위축증, 척수소뇌 위축증, 척수소뇌 변성증, 스틸-리처드슨-울스제브스키 증후군, 강직인간 증후군, 강직성 변성증, 뇌일혈, 스티지-웨버 증후군, 아급성 경화성 범뇌염, 뇌피질 동맥경화성 뇌증, 돌발성 편측 신경통 유사 결막 충혈 눈물 두통(SUNCT) 삼킴장애, 시데남 무도병, 실신, 매독성 척수경화증, 뇌 호중구 감소증, 동결혈류증, 전신 흥반 루푸스, 척수 매독성 지연운동이상증, 탈로프 낭종, 테이-삭스병, 측두동맥염, 묶인 척

수 증후군, 톱센 근육긴장증, 흉곽출구 증후군, 갑상선중독 근질환, 동통성 틱, 토트 마비, 투렛 증후군, 일과성 허혈성 발작, 전달성 해면상 뇌증, 횡단성 척수염, 외상성 뇌손상, 수전증, 삼차 신경통, 열대성 경성대마비, 결절성 경화증, 혈관성 발기 장애, 일시적 동맥염을 포함하는 혈관염, 폰 에코노병, 폰 히펠-린다우병(VHL), 폰 레클링하우젠병, 발렌버그 증후군, 베르드니히-호프만병, 베르니케-코르사코프 증후군, 웨스트 증후군, 편타증, 휘플씨병, 윌리엄스 증후군, 윌슨병, X-연관성 척수구근 위축증, 또는 젤웨거 증후군이다.

[2555] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는, 헌팅톤병, 근육위축증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 바텐병, 척수 및 뇌에 대한 상해, 경련장애, 간질, 뇌종양, 뇌수막염, 다발성 경화증과 같은 자가면역질환, 신경섬유종증, 우울증, 근위축성 측삭경화증, 동정맥 기형, 뇌동맥류, 경질동정맥루, 두통, 기억 장애, 말초신경증, 포진후 신경통, 척수 종양 및 뇌졸중 중 적어도 하나의 신경장애이다.

[2556] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다.

## 도면

### 도면1

