(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0097222
(43) 공개일자 2020년08월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0015266
(22) 출원일자 2020년02월07일
심사청구일자 없음
(30) 우선권주장
1020190014633 2019년02월07일 대한민국(KR)

(71) 출원인
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
한국생명공학연구원
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
(72) 발명자
황종연
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
하재두
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필앤온지

전체 청구항 수 : 총 14 항

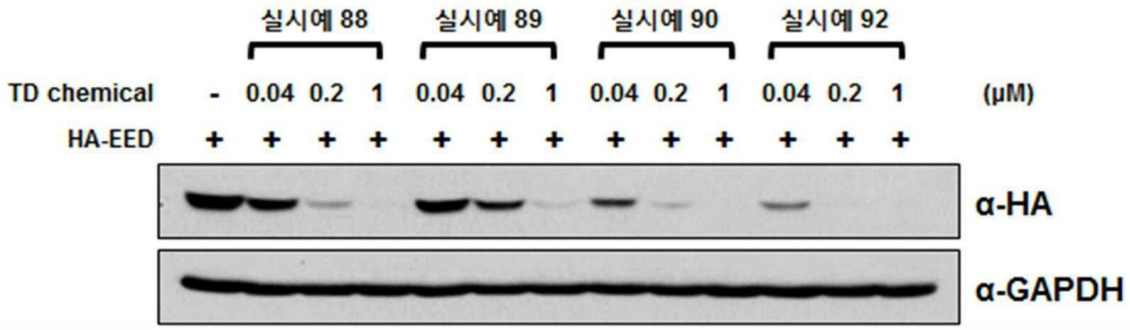
(54) 발명의 명칭 **표적 단백질 ＥＥＤ 분해 유도 데그라듀서, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 ＥＥＤ, ＥＺＨ2, 또는 ＰＲＣ2 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 표적 단백질 분해 유도 데그라듀서, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은, 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제, VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도2



제, MDM2(Mouse double minute 2 homolog) E3 유비퀴틴 리가제, cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) E3 유비퀴틴 리가제를 활용한, 타깃 단백질, 즉, EED(embryonic ectoderm development) 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2)의 분해를 유도하는 데그라듀서 (Degraducer) 화합물로서, UPS(Ubiquitin Proteasome System)을 통하여 타깃 단백질 분해 유도 활성을 현저하게 달성하는 측면이 있는 바, 이를 유효성분으로 함유하는 타깃 단백질 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공할 수 있는 유용한 효과가 있다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)

(72) 발명자
조성윤
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
김필호
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
윤창수
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
김현진
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
박성구
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
박병철
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
김정훈
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)
김선홍
대전광역시 유성구 과학로 125 (어은동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 CAP-15-11-KRICT
부처명 국가과학기술연구회
연구관리전문기관 한국화학연구원
연구사업명 융합연구사업
연구과제명 신개념 질병유발 단백질 파괴 치료기술 플랫폼 구축연구
기 여 율 60/100
주관기관 한국화학연구원
연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 NTC12351813
부처명 국가과학기술연구회
연구관리전문기관 국가과학기술연구회
연구사업명 창조적 융합연구사업(CAP)
연구과제명 멀티오믹스 검증 및 신규 E3 ligase/binder 도출연구
기 여 율 40/100
주관기관 한국생명공학연구원
연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

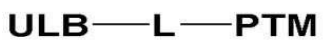
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

PTM은 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자이고,

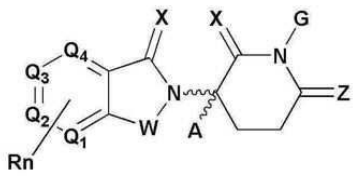
L(Linker)은 단일 결합 또는 화학 연결기(chemical linker)이고,

ULB는 세레브론(cereblon), MDM2(Mouse double minute 2 homolog), cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) 또는 VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더이다).

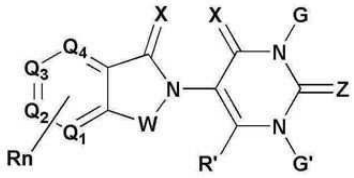
청구항 2

제1항에 있어서,

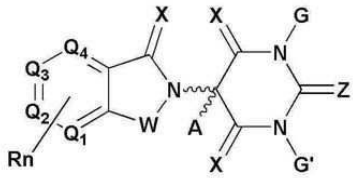
상기 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더는 하기 (a) 내지 (g)로 표시되는 화학식 중 하나로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



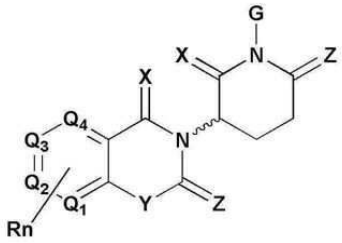
(a),



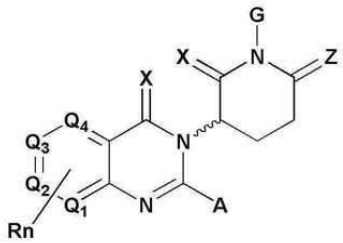
(b),



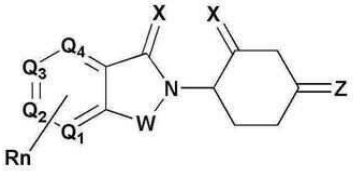
(c),



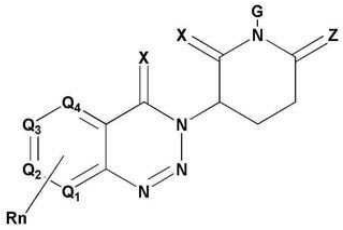
(d),



(e),



(f), 또는



(g)

(상기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), 및 (g)에 있어서,

W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 또는 N-C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

각각의 X는 독립적으로 O, S, 또는 H_2이고,

Y는 NH, N-C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, N-C_{6-10} 아릴, N-헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), N-C_{3-10} 사이클로알킬, N-헤테로사이클로알킬(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클로알킬), O, 또는 S이고,

Z는 O, S, 또는 H_2이고,

G 및 G'는 각각 독립적으로 H, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, OH, R'로 치환 또는 비치환된 CH_2-헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴), 또는 R'로 치환 또는 비치환된 벤질이고,

Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4는 각각 독립적으로 R'로 치환된 탄소, 또는 N 이고,

A는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 할로젠이고,

R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $-C_{6-10}$아릴, -헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), $-C_{1-10}$의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, $-C_{3-10}$사이클로알킬, -헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴), -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=CNO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ 또는 $-OCF_3$이고,

R' 및 R"는 H, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-10}사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), 헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴)로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되고,

〰 는 입체특이적(R 또는 S) 또는 비-입체특이적인 결합을 나타내고; 및

R_n은 $-(CH_2)_m$-NA-, $-(CH_2)_m$-O-, -O-$(CH_2)_m$-(C=O)-NA- 또는-NA-$(CH_2)_m$-(C=O)-NA-이고,

다시 여기서, m은 0 내지 5의 정수이고,

상기 A는 각각 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환되고, R_n은 상기 L(Linker)와 공유결합한다).

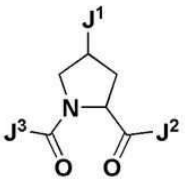
청구항 3

제1항에 있어서,

상기 VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더는 하기 화학식 h로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

하기 화학식 h로 표시되는 화합물이되,

[화학식 h]



(상기 화학식 h에 있어서,

J^1은 OJ^4이고,

J^2는 선택적으로 치환 또는 비치환된-NJ^5-(CH_2)o-C_{6-10}아릴-N, O, 및 S로이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10원자 헤테로아릴이되,

상기 치환된-NJ^5-(CH_2)o-C_{6-10}아릴-N, O, 및 S로이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되고,

여기서, 상기 J^5는 H 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, 상기 o는 0-5이고, 및

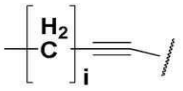
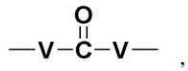
J^3은 $-CJ^6-NJ^7-$이되,

여기서, J^6는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, J^7는 H 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, J^3은 상기 L(Linker)와 공유결합한다).

청구항 4

제1항에 있어서,

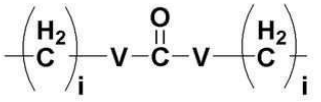
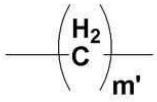
상기 L(Linker)은 단일 결합, $-(CH_2)_i-$, 페닐렌, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2-CH_2-O)_i-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-NR-$, $-(CH_2)_i-W_1U_1-$,

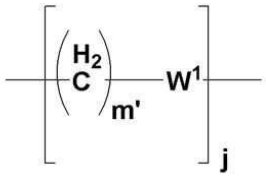

, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이되,

여기서,

D는 각각 독립적으로 단일 결합,

, 또는



이고,

각각의 i, m' 또는 j는 각각 독립적으로 0 내지 100이고,

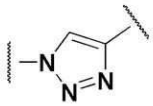
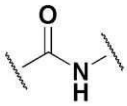
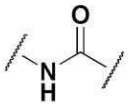
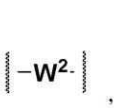
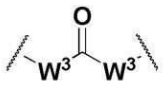
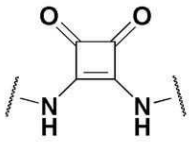
V는 독립적으로 단일결합, O, S, 또는 N-R이고,

W_1U_1은 아미드 기, 우레탄 기, 에스테르 또는 싸이오에스테르 기를 형성하고,

W^1은 O, S, 또는 N-R이고,

R은 H, C_{1-3} 알킬, 알칸올 기, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬이고,

CON은 단일 결합, 피페라진일 기, 치환 또는 비치환된 알킬렌, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬렌,

다시 여기서, W^2는 O, S, NR', S(O), $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, 또는 $-OS(O)_2O$이고,

W^3은 O, S, CHR^6, 또는 NR^6이고, 및

R'는 H, 또는 하나 또는 두개의 히드록시로 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬인 것을 특징으로 하는,

화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 L(Linker)은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 2 내지 20개의 조합인 것을 특징으로 하는, 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



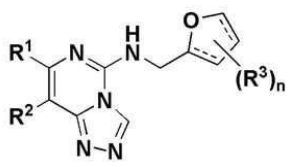
, C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌, 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌, 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐렌, 페닐렌, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원자의 헤테로아릴렌, C_{3-10}의 사이클로알킬렌, 및 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10원자의 헤테로사이클로알킬렌.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자는 하기 (i) 내지 (j) 및 (i') 내지 (j')로 표시되는 화학식 중 하나로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 i]



(상기 화학식 i에 있어서,

$\overline{---}$ 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

R^1은 독립적으로 H, 할로겐 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

R^2는 독립적으로 할로겐, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-3개의 R^{2A}로 치환되고;

각각의 R^{2A}는 독립적으로 할로겐, CN, $-(O)_m$-(0-1개의 R^{2B}로 치환된 C1-C6 알킬), C1-C6 할로알킬, C1-C6 할로알콕시, R^{2C}, $-OR^{2C}$, $-C(=O)R^{2D}$, $NR^{2E}R^{2F}$, $-C(=O)NR^{2E}R^{2F}$, $-NHC(=O)R^{2D}$, $-S(=O)_2R^{2D}$, $-S(=O)_2NR^{2E}R^{2F}$, $-NHS(=O)_2$(C1-C4알킬), 및 $-CR^{2C}R^{2E}R^{2G}$로부터 선택되고;

R^{2B}는 독립적으로 OH, NR^eR^f, C1-C4 알콕시, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2$(C1-C4 알킬), -NHC(=O)(C1-C4 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 0-2개의 R^c로 치환되고;

각각의 R^{2C}는 독립적으로 C3-C6 사이클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 각각의 모이어티는 0-2개의 R^c로 치환되고;

각각의 R^{2D}는 독립적으로 C1-C4 알킬 및 R^{2C}로부터 선택되고;

R^{2E} 및 R^{2G}는 각 경우에 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{2F}는 독립적으로 H 및 0-1개의 R^d로 치환된 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

R^3는 독립적으로 OH 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, O, 0-1개의 R^b로 치환된 C1-C4 알킬, -C(=O)H, -C(=O)(C1-C4 알킬), $-CO_2$(C1-C4 알킬), C3-C6 사이클로알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

R^b는 독립적으로 할로겐, OH 및 C1-C4 알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^c는 독립적으로 =O, 할로겐, OH, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬, C1-C4 알콕시, 및 C1-C4 할로알콕시로부터 선택되고;

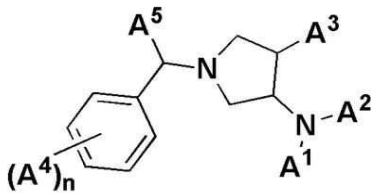
R^d는 독립적으로 OH 및 NR^eR^f로부터 선택되고;

R^e 및 R^f는 각 경우에 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

m 및 n은 각 경우에 독립적으로 0 및 1로부터 선택된다);

[화학식 j]



(상기 화학식 j에 있어서,

A^1 및 A^2는 독립적으로 C1-C2 알킬이고;

A^3는 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이되,

여기서 상기 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로사이클로알킬은 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $CO(O)R^1$, $OC(O)R^1$, $OC(O)OR^1$, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHS(O)_2R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, NR1C(O)NHR^1, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(O)NR^1SO_2R^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고;

A^4는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고, n은 0 내지 5이고;

A^5는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

R^1은 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

여기서, R^1이 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, R^2, OR^2, SR^2, $S(O)R^2$, SO_2R^2, $C(O)R^2$, $CO(O)R^2$, $OC(O)R^2$, $OC(O)OR^2$, NH_2, NHR^2, $N(R^2)^2$, $NHC(O)R^2$, $NR^2C(O)R^2$, $NHS(O)_2R^2$, $NR^2S(O)_2R^2$, $NHC(O)OR^2$, $NR^2C(O)OR^2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^2$, $NHC(O)N(R^2)_2$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^2$, $C(O)N(R^2)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR_2$, $C(O)NHSO_2R^2$, $C(O)NR^2SO_2R^2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^2, $SO_2N(R^2)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

한편, R^1이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, R^3, OR^3, SR^3, $S(O)R^3$, SO_2R^3, $C(O)R^3$, $CO(O)R^3$, $OC(O)R^3$, $OC(O)OR^3$, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, $NHC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^3$, $NHS(O)_2R^3$, $NR^3S(O)_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, $NR^3C(O)OR^3$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^3$, $NHC(O)N(R^3)_2$, $NR^3C(O)NHR^3$, $NR^3C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^3$, $C(O)NHSO_2R^3$, $C(O)NR^3SO_2R^3$, SO_2NH_2, SO_2NHR^3, $SO_2N(R^3)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(O)C(O)NH_2$, $C(O)C(O)NHR^3$, $C(O)C(O)N(R^3)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^3$, $C(N)N(R^3)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

R^2는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

여기서, R^2가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

한편, R^2가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

R^3는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

여기서, R^3가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, R^4, OR^4, SR^4, $S(O)R^4$, SO_2R^4, $C(O)R^4$, $CO(O)R^4$, $OC(O)R^4$, $OC(O)OR^4$, NH_2, NHR^4, $N(R^4)_2$, $NHC(O)R^4$, $NR^4C(O)R^4$, $NHS(O)_2R^4$, $NR^4S(O)_2R^4$, $NHC(O)OR_4$, $NR^4C(O)OR^4$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^4$, $NHC(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)NHR^4$, $NR^4C(O)N(R^4)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^4$, $C(O)N(R^4)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^4$, $C(O)NHSO_2R^4$, $C(O)NR^4SO_2R^4$, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, $SO_2N(R^4)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

한편, R^3가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^5$, $C(N)N(R^5)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF^3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

R^4는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

여기서, R^4가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

한편, R^4가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

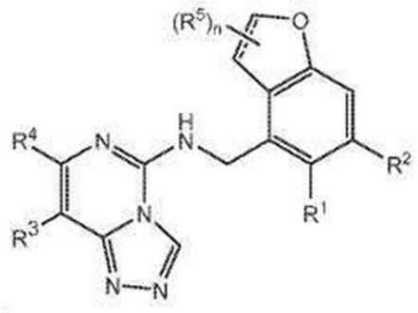
R^5가 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의

C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

여기서, R^5가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

한편, R^5가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다);

[화학식 i']



(상기 화학식 i'에 있어서,

---- 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 H 또는 할로겐이고;

R^3은 독립적으로 할로겐, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-3개의 R^{3A}로 치환되고;

각각의 R^{3A}는 독립적으로 할로겐, CN, $-(O)_m$-(0-1개의 R^{3B}로 치환된 C_1-C_6 알킬), C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, R^{3C}, $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2$(C_1-C_4 알킬), 및 $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$로부터 선택되고;

R^{3B}는 독립적으로 OH, NR^eR^f, C1-C4 알콕시, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2$(C_1-C_4 알킬), $-NHC(=O)$(C_1-C_4 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 0-2개의 R^c로 치환되고;

각각의 R^{3C}는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 각각의 모이어티는 0-2개의 R^c로 치환되고;

각각의 R^{3D}는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 및 R^{3C}로부터 선택되고;

R^{3E} 및 R^{3G}는 각 경우에 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^{3F}는 독립적으로 H 및 0-1개의 R^d로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

R^4는 독립적으로 H, 할로겐 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

R^5는 독립적으로 OH 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

각각의 R^a는 독립적으로 H, →O, 0-1개의 R^b로 치환된 C_1-C_4 알킬, -C(=O)H, -C(=O)(C_1-C_4 알킬), -CO_2(C_1-C_4 알킬), C_3-C_6 사이클로알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

R^b는 독립적으로 할로겐, OH 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택되고;

각각의 R^c는 독립적으로 =O, 할로겐, OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_1-C_4 할로알콕시로부터 선택되고;

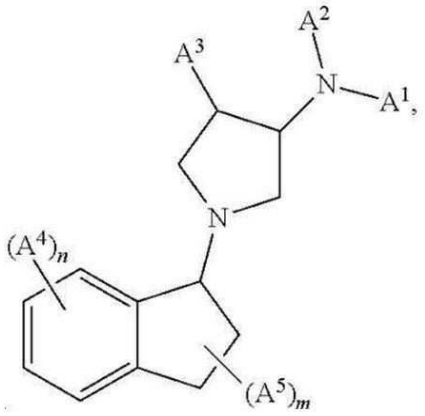
R^d는 독립적으로 OH 및 NR^eR^f로부터 선택되고;

R^e 및 R^f는 각 경우에 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

각각의 p는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

m 및 n은 각 경우에 독립적으로 0 및 1로부터 선택된다); 및

[화학식 j']



(상기 화학식 j'에 있어서,

A^1 및 A^2는 각각 독립적으로 C_1-C_2 알킬이고;

A^3은 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 A^3의 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $CO(O)R^1$, $OC(O)R^1$, $OC(O)OR^1$, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHS(O)_2R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(O)NR^1SO_2R^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

A^4는 각각 C_1-C_6 알킬, OH, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이되, 이는 인단

(indane)의 벤젠 고리의 치환 가능한 위치상의 치환기이고;

A^5는 각각 C_1-C_6 알킬, OH, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이되, 인단의 사이클로펜탄 고리의 치환 가능한 위치상의 치환기이고;

R^1은 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^1의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 R^2, OR^2, SR^2, $S(O)R^2$, SO_2R^2, $C(O)R^2$, $CO(O)R^2$, $OC(O)R^2$, $OC(O)OR^2$, NH_2, NHR^2, $N(R^2)_2$, $NHC(O)R^2$, $NR^2C(O)R^2$, $NHS(O)_2R^2$, $NR^2S(O)_2R^2$, $NHC(O)OR^2$, $NR^2C(O)OR^2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^2$, $NHC(O)N(R^2)_2$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^2$, $C(O)NHSO_2R^2$, $C(O)NR^2SO_2R^2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^2, $SO_2N(R^2)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^1의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 R^3, OR^3, SR^3, $S(O)R^3$, SO_2R^3, $C(O)R^3$, $CO(O)R^3$, $OC(O)R^3$, $OC(O)OR^3$, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, $NHC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^3$, $NHS(O)_2R^3$, $NR^3S(O)_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, $NR^3C(O)OR^3$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^3$, $NHC(O)N(R^3)_2$, $NR^3C(O)NHR^3$, $NR^3C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^3$, $C(O)NHSO_2R^3$, $C(O)NR^3SO_2R^3$, SO_2NH_2, SO_2NHR^3, $SO_2N(R^3)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(O)C(O)NH_2$, $C(O)C(O)NHR^3$, $C(O)C(O)N(R^3)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^3$, $C(N)N(R^3)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^2는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^2의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^3은 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 R^4, OR^4, SR^4, $S(O)R^4$, SO_2R^4, $C(O)R^4$, $CO(O)R^4$, $OC(O)R^4$, $OC(O)OR^4$, NH_2, NHR^4, $N(R^4)_2$, $NHC(O)R^4$, $NR^4C(O)R^4$, $NHS(O)_2R^4$, $NR^4S(O)_2R^4$, $NHC(O)OR^4$, $NR^4C(O)OR^4$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^4$, $NHC(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)NHR^4$, $NR^4C(O)N(R^4)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^4$, $C(O)N(R^4)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^4$, $C(O)NHSO_2R^4$, $C(O)NR^4SO_2R^4$, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, $SO_2N(R^4)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^3의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^5$,

$C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^5$, $C(N)N(R^5)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

R^4는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^4의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^4의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및

R^5는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^5의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

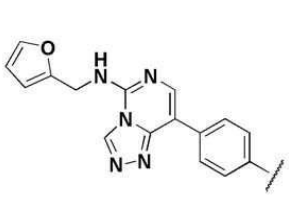
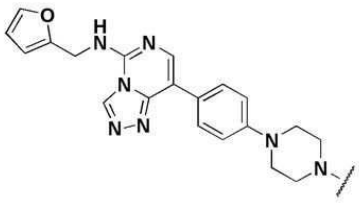
n은 0, 1 또는 2이고; 및

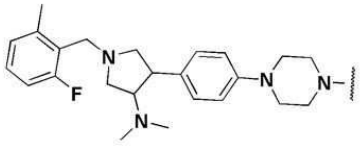
m은 0 또는 1이다).

청구항 7

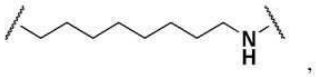
제1항에 있어서,

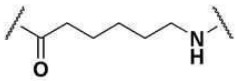
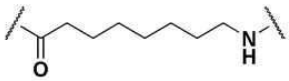
상기 PTM은

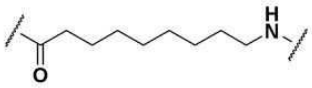
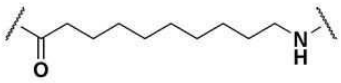

,

, 또는

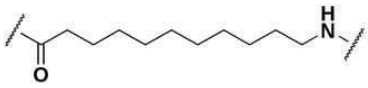
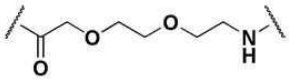

이고;

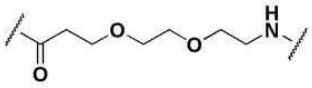
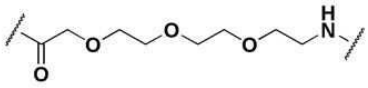
상기 L(Linker)은

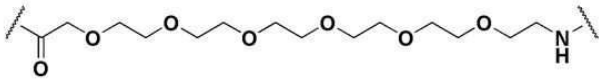

,

,

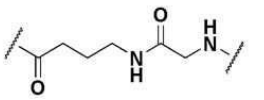
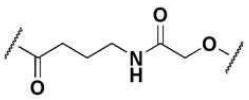

,

,

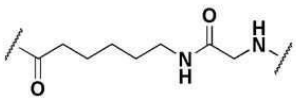
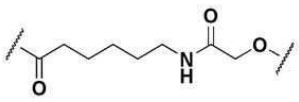

,

,

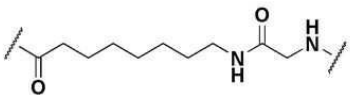
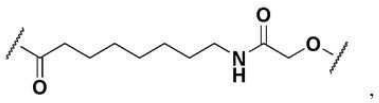

,

,

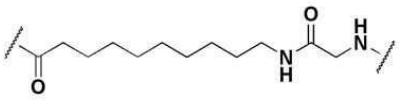
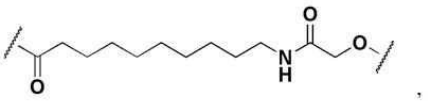

,

,

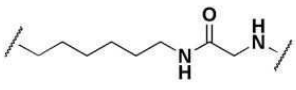
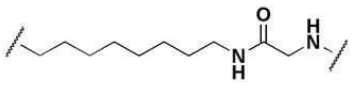

,

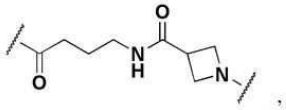

,

,

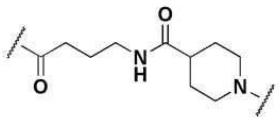
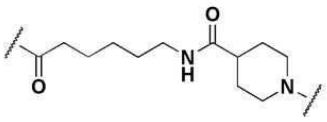

,

,

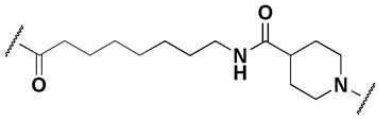
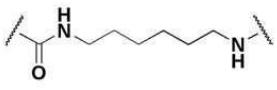

,

,

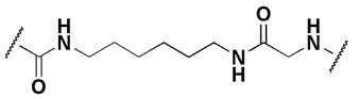
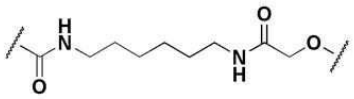

,

,

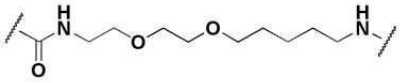

,

,

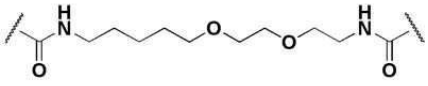

,

,

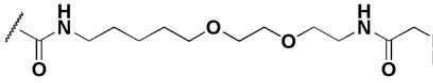

,

,


,

,

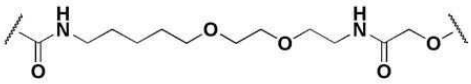

,

,


,

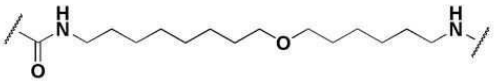

,


,

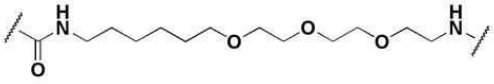
,



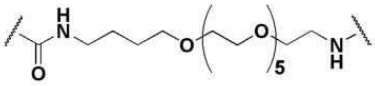
,



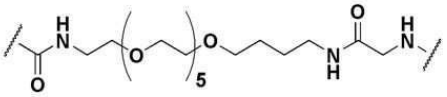
,



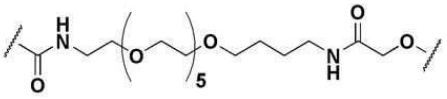
,



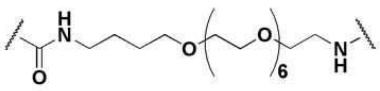
,

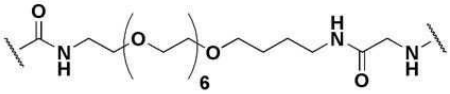


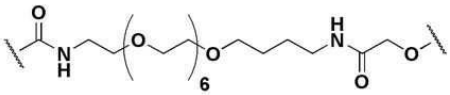
,

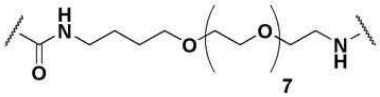


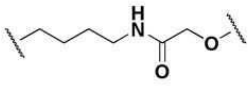
,

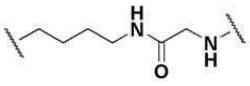


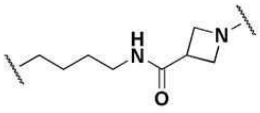


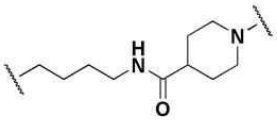


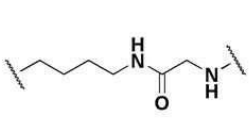


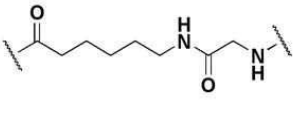


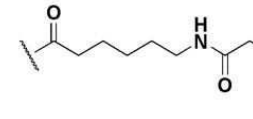


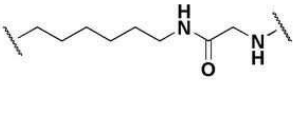


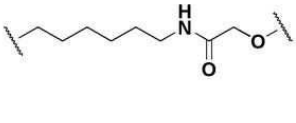


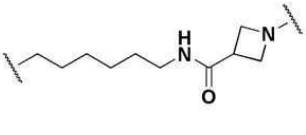


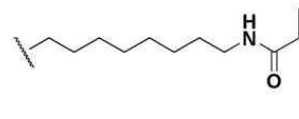




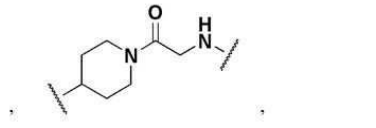


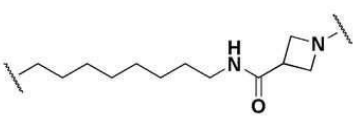


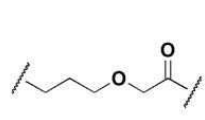




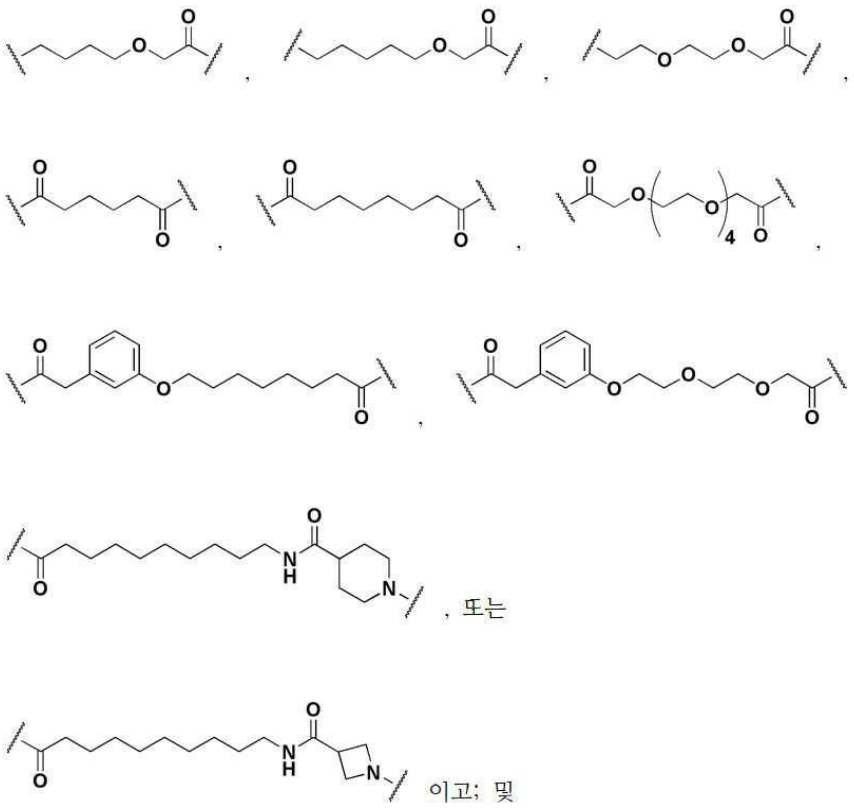




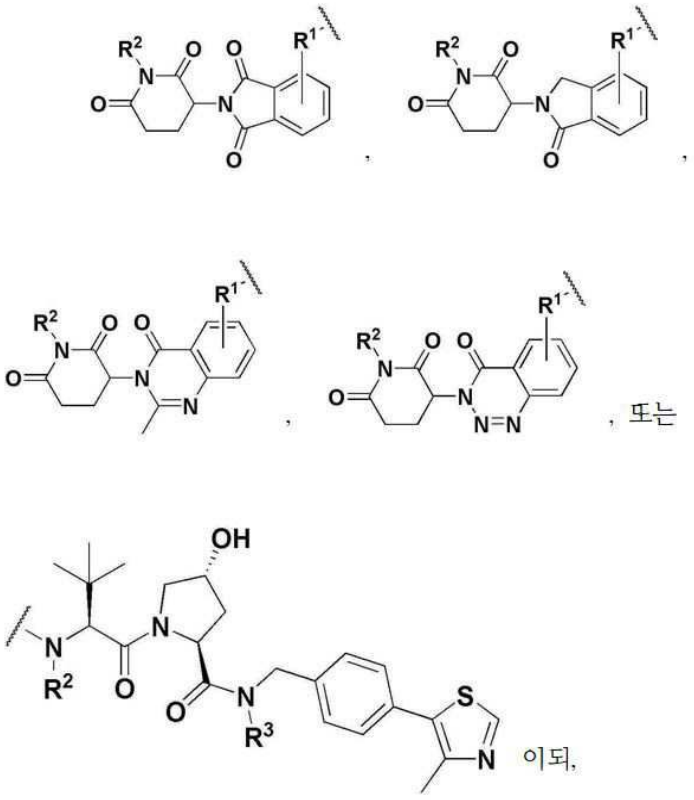








상기 ULB는



여기서 상기 R^1은 $-(CH_2)_n-NR^3-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$ 또는 $-NR^3-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$이고,

다시 여기서, n은 0 내지 5의 정수이고,

상기 R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

(1) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(2) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(3) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(4) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(5) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(9-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-9-옥소노닐아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(6) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(7) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(11-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-11-옥소운데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(8) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(9) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(10) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(11) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(20-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(12)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

(13) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

(14)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

(15) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

(16)

2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드:

(17) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

(18) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

(19) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

(20)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)아세트아미드;

(21)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)아세트아미드;

(22) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(23) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(24)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

(25)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

(26)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

(27) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

(28) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아제티딘-3-카복스아미드;

(29) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스아미드;

(30) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)피페리딘-4-카복스아미드;

(31) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드;

(32) N-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(33) N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(34) N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(35) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)피페리딘-4-카복스아미드;

(36) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아제티딘-3-카복스아미드;

(37) N-(2-(2-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)펜틸옥시)에톡시)에틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(38) N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(39)
N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(40) N-(8-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실옥시)옥틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(41) N-(6-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(42) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(43) N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(44) N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(45) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(46) N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(47) N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(48) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

(49) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

(50) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

(51) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드;

(52) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(53) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트아미드;

(54) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(55) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-

옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

(56) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

(57) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

(58) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

(59) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드;

(60) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(61) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드의;

(62) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(63) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(64) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(65)
4-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(66) 4-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(67) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(68) 3-(6-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(69) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(70)
3-(5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(71)
3-(6-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(72) 3-(6-(2-(4-((4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(73) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

(74) 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스

아미드;

(75) 3-(5-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(76) 3-(6-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(77) 3-(5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(78) 3-(6-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(79) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

(80) 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드;

(81) 3-(5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(82) 3-(6-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(83) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

(84) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

(85) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

(86) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(87) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

(88) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(89) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

(90) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

(91) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

(92) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(93) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드;

(94) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

(95) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(96) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(97) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(98) (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(99) (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(100) (2S,4R)-1-((S)-2-tert-부틸-23-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4,23-디옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코산-1-oyl)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(101) (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페녹시)옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(102) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(103)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(104)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

(105) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(106) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

(107) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-

6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(108) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

(109) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드(carboxamide);

(110) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(111) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

(112) 5-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(113) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소hex일)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(114) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(115)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드;

(116)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

(117)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(118)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(119) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

(120) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(121) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(122) N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(123) 4-((4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(124) 5-((4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-

4-옥소부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(125) 4-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(126) 5-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(127) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온;

(128) 3-(6-((2-(4-((4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(129) 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드;

(130) 2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드;

(131) 5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(132)
5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(133)
5-(4-(3-(4-(4-((3S,4S)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(134) 5-(4-((4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(135) N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(136) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(137) 4-((6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(138) 5-((6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(139) 4-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(140) 5-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(141)
4-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(142)

4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(143) 4-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(144) 4-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(145) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(146) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(147) 5-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(148) 4-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(149) 4-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(150) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(151) 4-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(152) 4-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(153)
4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(154)
5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(155) 5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(156) 5-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(157)
5-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(158) 5-(4-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(159) 5-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(160)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

(161)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

(162)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

(163) 5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(164) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(165) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(166) 5-(4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(167) 5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(168) 5-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(169) 5-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(170) 5-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(171) 5-(4-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

(172) 3-(6-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(173) 3-(6-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(174) 3-(6-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(175) 3-(6-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(176) 3-(6-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(177) 3-(6-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-

일)피페리딘-2,6-디온;

(178) 3-(6-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

(179) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온; 및

(180) 3-(6-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온.

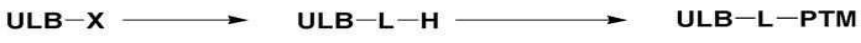
청구항 9

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

ULB-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 ULB-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 제조된 ULB-L-H로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에 있어서,

ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

X는 H 또는 F이다).

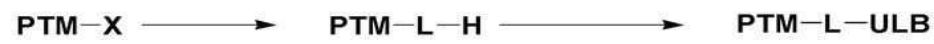
청구항 10

하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

PTM-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 PTM-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

상기 제조된 PTM-L-H로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

[반응식 2]



(상기 반응식 2에 있어서,

ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

X는 H이다).

청구항 11

제1항의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2) 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 질환 또는 병태는, 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 중피종, 위암, 악성 횡문근양 종양, 간세포성 암종, 전립선암, 유방 암종, 담관 및 담낭암, 방광암, 신경모세포종, 슈반세포종, 신경교종, 교모세포종 및 성상세포종을 포함한 뇌 종양, 자궁경부암, 결장암, 흑색종, 자궁내막암, 식도암, 두경부암, 폐암, 비인두 암종, 난소암, 췌장암, 신세포 암종, 직장암, 갑상선암, 부갑상선 종양, 자궁 종양, 및 연부 조직 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 13

제1항의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 14

제1항의 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2) 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 표적 단백질 분해 유도 데그라듀서, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 유효성분으로 투여하는 것을 특징으로 하는 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환의 예방 또는 치료 방법, 즉, 본 발명 화합물들의 의약 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 폴리콤 군 (PcG) 단백질은 많은 인간 암에서 이상 조절되는 염색질 변형 효소이다. SUZ12 (제스트 억제자 12), EED (배아 외배엽 발생), RbAp46/48 (알비 결합 단백질 46/48) 및 촉매 서브유닛인 EZH2 (제스트 인핸서 상동체 2)를 포함하는 폴리콤 억제 복합체 2 (PRC2)는 표적 유전자의 프로모터 영역에서 및 그 주위에서 코어 히스톤 H3 리신 27을 메틸화함으로써 (H3K27me3) 유전자 발현을 억제한다.

[0004] PRC2는 유전자 전사의 후성 조절에 수반되는 세포 기구의 결정적 성분이고, 발생 및 조직 분화 및 재생에 있어서 결정적 기능을 한다. EZH2가 촉매 서브유닛이지만, PRC2는 그의 메틸트랜스퍼라제 활성을 위해 적어도 EED 및 SUZ12를 요구한다. EED, SUZ12 및 EZH2는 유방암, 전립선암, 간세포성, 혈액암 암종 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 많은 암에서 과다 발현된다.

[0005] 최근, EZH2의 티로신 641(Y641F, Y641N, Y641S 및 Y641H)의 체세포 돌연변이가 여포성 림프종(FL) 및 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)의 배중심 B 세포-유사(GCB) 서브타입과 연관됨이 보고되었다(Morin et al.(2010) Nat Genet 42:181-5).

[0006] 또한, 전립선 및 유방암 세포주 및 조직에 있어서의 연구는, EZH2 및 SUZ12의 수준과 이들 암의 침입성 간의 강한 상관성을 보여주었고, 이는 PRC2 복합체의 이상기능이 암에 기여할 수 있음을 나타낸다 (Bracken et al. (2003) EMBO J 22:5323-35; Kirmizis et al. (2003) Mol Cancer Ther 2:113-21; Kleer et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100: 11606-11; 및 Varambally et al. (2002) Nature 419:624-9).

[0007] 모든 경우들에서, 돌연변이체 EZH2 유전자의 발생은 이형성인 것으로 나타났고, 야생형 및 돌연변이체 대립유전

자 모두의 발현은 전사체 시퀀싱에 의해 분석되는 돌연변이체 샘플에서 검출되었다. 또한, 모든 EZH2의 돌연변이형들은 다중-단백질 PRC2 복합체 내로 도입될 수 있으나, 생성되는 복합체는 펩티드성 기질의 H3-K27 상당 잔기의 메틸화를 촉진하는 능력이 더 향상되어 있음도 입증되었다. 또한 이런 돌연변이체 EZH2를 가진 특정 림프종에서 EZH2 활성억제나 EDD 활성억제에 의해 세포성장이 억제되었다. 따라서, EZH2의 Tyr641 변이에 의해 증가된 H3-K27 메틸화는 암의 발생 및 진행과 밀접한 연관이 있음이 보고되었다.

[0009] 한편, 위버 증후군이 의심되는 환자에서 EZH2와 NSD1에서 돌연변이를 배제하고 EZH2의 파트너 단백질 EED에서 이전에 알려지지 않은 de novo 돌연변이를 확인했다. EZH2의 de novo 돌연변이 및 마우스 EED hypomorphs를 비롯한 다른 증거에 의해 야기된 위버 증후군에 대한 환자의 표현형과의 유사성을 토대로 이 돌연변이를 위버와 같은 증식 증후군에서 병원성이 있는 것으로 간주된다. 이것은 인간의 EED의 돌연변이와 관련된 과증식과 관련된 표현형의 첫 번째 보고이다(AS Cohen et al. (2015) Journal of Human Genetics 60: 339-342).

[0010] 이러한 배경하에, 본 발명자들의, UPS(Ubiquitin Proteasome System)를 활용한, 데그라듀서 (Degraducer, 표적 단백질 분해제) 기술을 통하여(한국 등록특허 10-1825065호), 보다 개선된 약효와 감소된 부작용의 이점을 달성할 수 있는, 약물 개발을 노력하였고, 놀랍게도 본 발명에서 제공하는 화학식 1로 표시되는 화합물이 EED를 타깃한 우수한 분해 유도 활성 및 억제 활성을 나타낼 수 있는 데그라듀서 (Degraducer)로 사용할 수 있음을 규명하였고, 또한 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환에 대한 신규 치료제로서 유용함을 확인한 바, 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 한국 등록특허 10-1825065호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명의 목적은 타깃 단백질인, EED 분해 유도를 통하여 보다 개선된 약효를 나타내고, 동시에 단백질 분해 유도 약물이 아닌, 기존 치료제가 가지는 부작용을 줄일 수 있는 신규한 데그라듀서 (Degraducer) 약물 및 이의 유효성분 화합물을 제공하는 것이다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 유효성분 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은, EED, EZH2, 또는 PRC과 관련된 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다. 즉, 본 발명의 다른 목적은 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은, EED, EZH2, 또는 PRC과 관련된 질환 또는 병태의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

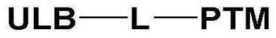
과제의 해결 수단

[0021] 상기 목적을 해결하기 위해,

[0022] 본 발명의 일 측면에서,

[0023] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0024] [화학식 1]

[0025] 

[0026] (상기 화학식 1에 있어서,

[0027] PTM은 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자이고,

[0028] L(Linker)은 단일 결합 또는 화학 연결기(chemical linker)이고,

[0029] ULB는 세레브론(cereblon), MDM2(Mouse double minute 2 homolog), cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) 또는 VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더이다).

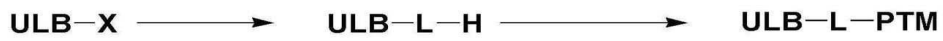
[0031] 또한, 본 발명의 다른 측면에서,

[0032] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0033] ULB-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 ULB-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0034] 상기 제조된 ULB-L-H로 표시되는 화합불로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0035] [반응식 1]

[0036] 

[0037] (상기 반응식 1에 있어서,

[0038] ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

[0039] X는 H 또는 F이다).

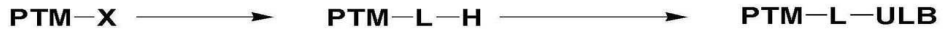
[0041] 또한, 본 발명의 다른 측면에서,

[0042] 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0043] PTM-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 PTM-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0044] 상기 제조된 PTM-L-H로 표시되는 화합불로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0045] [반응식 2]

[0046] 

[0047] (상기 반응식 2에 있어서,

[0048] ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

[0049] X는 H이다).

[0051] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면에서,

[0052] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2) 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0054] 또한, 본 발명의 또 다른 측면에서,

[0055] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2) 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0057] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은, 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제, VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제, MDM2(Mouse double minute 2 homolog) E3 유비퀴틴 리가제, cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) E3 유비퀴틴 리가제를 활용한, 타깃 단백질, 즉, EED(embryonic ectoderm development) 또는 PRC2 (polycomb repressive complex 2)의 분해를 유도하는 데그라듀서 (Degraducer) 화합물로서, UPS(Ubiquitin Proteasome System)을 통하여 타깃 단백질 분해 유도 활성을 현저하게 달성하는 측면이 있는 바, 이를 유효성분으로 함유하는 타깃 단백질 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공할 수 있는 유용한 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0059] 도 1은 본 발명 실시예 58, 85, 86 화합물을 각각 농도별(0.04, 0.2, 1 μM) 처리에 따른, α-HA, α-GAPDH의 단백질 분석 결과를 나타낸 웨스턴블롯이다.

도 2는 본 발명 실시예 88, 89, 90, 92 화합물을 각각 농도별(0.04, 0.2, 1 μM) 처리에 따른, α-HA, α-GAPDH의 단백질 분석 결과를 나타낸 웨스턴블롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0061] 이하의 설명은 본 발명의 이해를 돕기 위한 예시로서 이해되어야 하며, 본 발명의 사상 또는 범주가 하기의 설명으로부터 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본 발명의 일 측면에서,

[0064] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

[0065] [화학식 1]

[0066] **ULB—L—PTM**

[0067] (상기 화학식 1에 있어서,

[0068] PTM은 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자이고,

[0069] L(Linker)은 단일 결합 또는 화학 연결기(chemical linker)이고,

[0070] ULB는 세레브론(cereblon), MDM2(Mouse double minute 2 homolog), cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) 또는 VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더이다).

[0072] 여기서, 상기 PTM은 단백질 타켓팅 분자를 지칭하되, 본 발명이 표적하는 단백질은 EED(embryonic ectoderm development)인 것으로 이해될 수 있고, 상기 PTM은 상기 단백질에 인접하거나, 결합하거나, 또는 일련의 상호작용을 할 수 있는 위치에 올 수 있다.

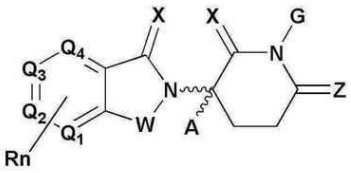
[0073] 따라서, 상기 PTM은 현재까지 알려진 EED(embryonic ectoderm development)와 바인딩할 수 있는 화학 구조를 가지는 화합물인 것으로 이해될 수 있고, 이는 본 발명에 포함되는 것으로 이해될 수 있다.

[0074] 한편, 상기 L(Linker)은 상기 PTM과 ULB를 연결하는 제한 없는 화학적 결합을 의미하는 것으로 이해될 수 있고, 특별히 제한되지 않는다.

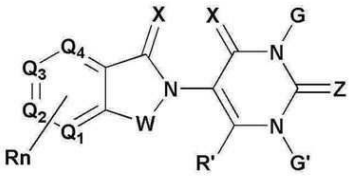
[0075] 다른 한편, 상기 ULB는 E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더로서, 구체적으로 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제에 인접하거나, 결합하거나, 또는 일련의 상호작용을 할 수 있는 화학 구조의 화합물이거나, 또는, VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제에 인접하거나, 결합하거나, 또는 일련의 상호작용을 할 수 있는 화학 구조의 화합물, 또는, MDM2(Mouse double minute 2 homolog) E3 유비퀴틴 리가제에 인접하거나, 결합하거나, 또는 일련의 상호작용을 할 수 있는 화학 구조의 화합물, 또는, cIAP(Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1) E3 유비퀴틴 리가제에 인접하거나, 결합하거나, 또는 일련의 상호작용을 할 수 있는 화학 구조의 화합물을 의미하는 것으로 이해될 수 있다.

[0077] 본 발명의 다른 측면에서,

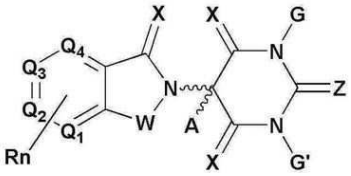
[0078] 상기 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더는 하기 (a) 내지 (g)로 표시되는 화학식 중 하나로 표시되는 것일 수 있다.



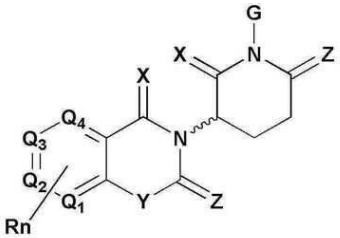
(a) ,



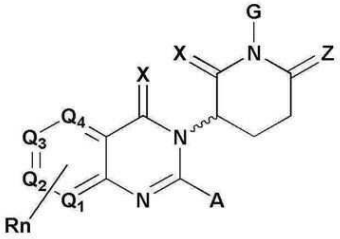
(b) ,



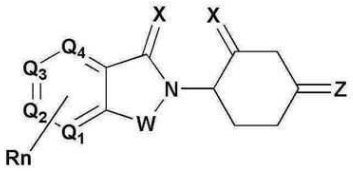
(c) ,



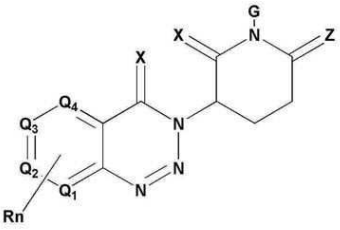
(d) ,



(e) ,



(f) , 또는



(g)

[0079] .

[0080] 상기 화학식 (a), (b), (c), (d), (e), (f), 및 (g)에 있어서,

[0081] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 또는 N-C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

[0082] 각각의 X는 독립적으로 O, S, 또는 H_2이고,

[0083] Y는 NH, N-C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, N-C_{6-10} 아릴, N-헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), N-C_{3-10} 사이클로알킬, N-헤테로사이클로알킬(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클로알킬), O, 또는 S이고,

[0084] Z는 O, S, 또는 H_2이고,

[0085] G 및 G'는 각각 독립적으로 H, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, OH, R'로 치환 또는 비치환된 CH_2-헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴), 또는 R'로 치환 또는 비치환된 벤질이고,

[0086] Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4는 각각 독립적으로 R'로 치환된 탄소, 또는 N 이고,

[0087] A는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 할로겐이고,

[0088] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -C_{6-10}아릴, -헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), -C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, -C_{3-10}사이클로알킬, -헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴), -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=CNO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 또는-OCF_3이고,

[0089] R' 및 R"는 H, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{3-10}사이클로알킬, C_{6-10}아릴, 헤테로아릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10각환의 헤테로아릴), 헤테로사이클릴(N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-10각환의 헤테로사이클릴)로 구성된 군에서 각각 독립적으로 선택되고,

[0090] 〰 는 입체특이적(R 또는 S) 또는 비-입체특이적인 결합을 나타내고; 및

[0091] R_n은 -$(CH_2)_m$-NA-, -$(CH_2)_m$-O-, -O-$(CH_2)_m$-(C=O)-NA-또는-NA-$(CH_2)_m$-(C=O)-NA-이고,

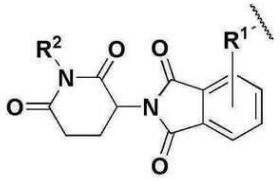
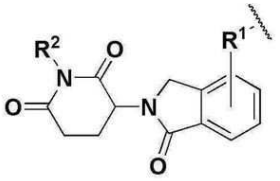
[0092] 다시 여기서, m은 0 내지 5의 정수이고,

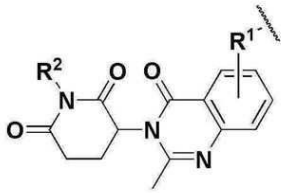
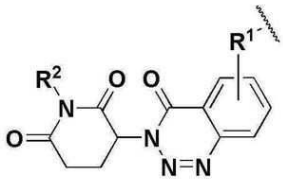
[0093] 상기 A는 각각 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

[0094] 다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환되고, R_n은 상기 L(Linker)와 공유결합한다.

[0096] 본 발명의 일 구체예에서,

[0097] 상기 ULB는


,

,


, 또는

이되,

[0098]

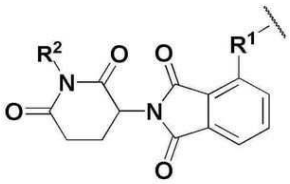
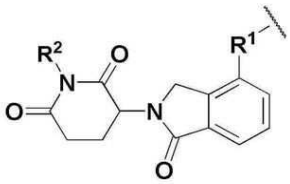
[0099] 여기서 상기 R^1은 $-(CH_2)_n-NR^3-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$ 또는 $-NR^3-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$이고,

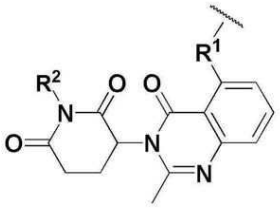
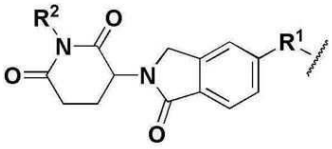
[0100] 다시 여기서, n은 0 내지 5의 정수이고,

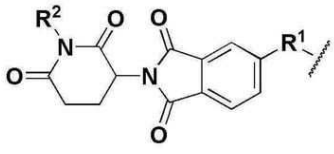
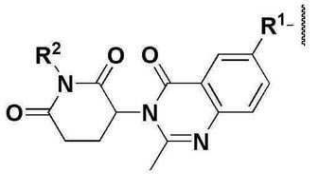
[0101] 상기 R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

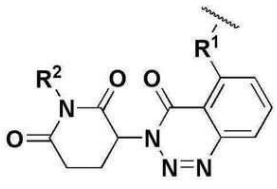
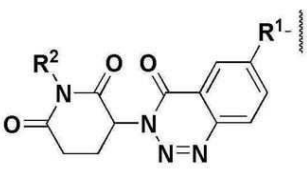
[0102] 다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환된다.

[0104] 바람직하게 상기 ULB는,


,

,


,

,


,

,


, 또는

이되,

[0105]

[0106] 여기서 상기 R^1은 $-(CH_2)_n-NR^3-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$ 또는 $-NR^3-(CH_2)_n-(C=O)-NR^3-$이고,

[0107] 다시 여기서, n은 0 내지 5의 정수이고,

[0108] 상기 R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

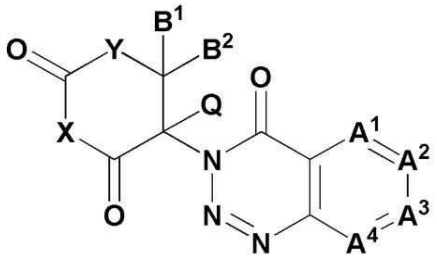
[0109] 다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환된다.

[0111] 본 발명의 또 다른 구체예에서,

[0112] 상기 ULB는 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더이되,

[0113] 여기서, 상기 ULB는 하기 화학식 1'로 표시되고:

[0114] [화학식 1']

[0115] 

[0116] (상기 화학식 1'에 있어서,

[0117] X 및 Y는 각각 독립적으로 CR^1R^2, NR^1, 또는 O이되,

[0118] 여기서, 상기 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, OH, 할로겐, 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이고,

[0119] 여기서, 상기 치환된 알킬 또는 치환된 알콕시는, 할로겐, 옥소, $-NR^4R^5$, 시아노, 니트로, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[0120] 다시 여기서, 상기 R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고, 상기 치환된 알킬 또는 치환된 알콕시는, 할로겐, 옥소, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시, 치환 또는 비치환된 C_{3-10}의 사이클로알킬, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬 및 치환 또는 비치환된 C_{6-10}의 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[0121] 또 다시 여기서, 상기 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 아릴은 -Boc, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고;

[0123] B^1, B^2는 및 Q는 각각 독립적으로 H, OH, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이되,

[0124] 여기서, 상기 치환된 알킬 또는 치환된 알콕시는, 할로겐, 아미노, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고;

[0126] A^1, A^2, A^3, 및 A^4는 각각 독립적으로, N 또는 CR^3이되,

[0127] 여기서, 상기 R^3는 H, OH, 할로젠, 아미노, 시아노, 니트로, 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시이되,

[0128] 여기서, 상기 치환된 알킬 또는 치환된 알콕시는, 할로젠, 옥소, $-NR^4R^5$, 시아노, 니트로, 히드록시, C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

[0129] 다시 여기서, 상기 R^4 및 R^5는 각각 독립적으로 H, 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬이고); 및

[0131] 상기 X, Y, B^1, B^2, Q, A^1, A^2, A^3, 및 A^4 중 적어도 하나는,

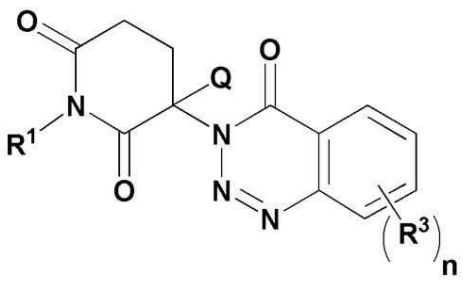
[0132] 상기 L이 단일결합인 경우, 상기 PTM과 공유 결합하여 직접 연결되거나, 또는

[0133] 상기 L이 화학 연결기(chemical linker)인 경우, 상기 L과 공유 결합하여 연결되도록 변형된다).

[0135] 본 발명의 일 구체예에서,

[0136] 상기 ULB는 하기 화학식 1''로 표시되는 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 분자일 수 있다.

[0137] [화학식 1'']



[0138]

[0139] (상기 화학식 1''에 있어서,

[0140] Q, R^1 및 R^3는 제1항에서 정의한 바와 같고,

[0141] n은 0 내지 4의 정수이되, n이 2 내지 4인 경우, 각각의 R^3는 독립적으로 제1항에서 정의한 바로부터 선택되고), 및

[0143] 상기 Q, R^1 및 R^3 중 적어도 하나는,

[0144] 상기 화학식 1에서의 L이 단일결합인 경우, 상기 PTM과 공유 결합하여 직접 연결되거나, 또는

[0145] 상기 화학식 1에서의 L이 화학 연결기(chemical linker)인 경우, 상기 L과 공유 결합하여 연결된다).

[0147] 본 발명의 일 구체예에서,

[0148] 상기 ULB는 하기로 이루어진 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나인 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 결합 분자이되, 하기 화합물의 구조 중, 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같이, 상기 X, Y, B^1, B^2, Q, A^1, A^2,

A^3, 및 A^4 중 적어도 하나는, 상기 L이 단일결합인 경우, 상기 PTM과 공유 결합하여 직접 연결되거나, 또는 상기 L이 화학 연결기(chemical linker)인 경우, 상기 L과 공유 결합하여 연결되도록 변형된다:

[0149] (1) 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0150] (2) 3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0151] (3) 3-(5-니트로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0152] (4) 3-(5-클로로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0153] (5) 3-(5-메틸-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0154] (6) 3-(6-클로로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0155] (7) 3-(6-브로모-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0156] (8) 3-(6-아이오도-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0157] (9) 3-(8-브로모-6-메틸-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0158] (10) 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-카보나이트릴;

[0159] (11) 3-(5-아이오도-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0160] (12) 3-(4-옥소-6-(트리플루오로메톡시)벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0161] (13) 3-(6-메톡시-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0162] (14) N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아세트아미드;

[0163] (15) 3-(8-니트로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0164] (16) 3-(8-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0165] (17) N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아세트아미드;

[0166] (18) 3-(5-히드록시-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0167] (19) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 피발레이트;

[0168] (20) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 벤조에이트;

[0169] (21) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 피페리딘-4-카보실레이트 염산염;

[0170] (22) 2-((3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸) 1-(tert-부틸) (2R)-피롤리딘-1,2-디카르복실레이트;

[0171] (23) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 D-프롤리네이트 염산염;

[0172] (24) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 L-이소류시네이트 염산염;

[0173] (25) (3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-2,6-디옥소피페리딘-1-일)메틸 부티레이트;

[0174] (26) 3-(4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0175] (27) 3-(7-니트로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0176] (28) 3-(6-니트로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0177] (29) 3-(7-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0178] (30) 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-카르복실산;

[0179] (31) 3-(5-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)-3-메틸피페리딘-2,6-디온;

[0180] (32) 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-카르복사미드;

[0181] (33) 3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-N-메틸-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-카르복사미드;

[0182] (34) N-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)벤즈아미드; 및

[0183] (35) 3-(6-아미노-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-다이온.

[0185] 본 발명의 다른 측면에서,

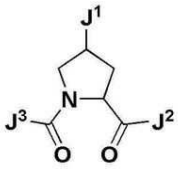
[0186] 상기 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 바인더인, ULB는 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제와 결합하는 부분으로, 본 발명에서 제공되는 ULB는 특히 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제와 결합이 우수한 것으로 이해될 수 있고, 바람직하게, 종래의 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제 바인더 대비 우수한 결합 활성을 나타내며, 보다 바람지하게는, 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제로부터 타깃 단백질 또는 폴리펩타이드의 유비퀴틴화를 우수하게 유도하는 것으로 이해될 수 있고, 또 다르게는 세레브론(cereblon) E3 유비퀴틴 리가제로부터 타깃 단백질 또는 폴리펩타이드의 분해, 활성 저해, 또는 활성 조절과 같은 효과를 보다 우수하게 나타낼 수 있는 바인더로 이해될 수 있다.

[0188] 본 발명의 다른 측면에서,

[0189] 상기 ULB는 VHL E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더이되,

[0190] 상기 VHL(von Hippel-Lindau tumor suppressor) E3 유비퀴틴 리가제 결합 바인더는 하기 화학식 h로 표시되는 것일 수 있다.

[0191] [화학식 h]

[0192] 

[0193] 상기 화학식 h에 있어서,

[0194] J^1은 OJ^4이고,

[0195] J^2는 선택적으로 치환 또는 비치환된-NJ^5-$(CH_2)o$-C_{6-10}아릴-N, O, 및 S로이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10원자 헤테로아릴이되,

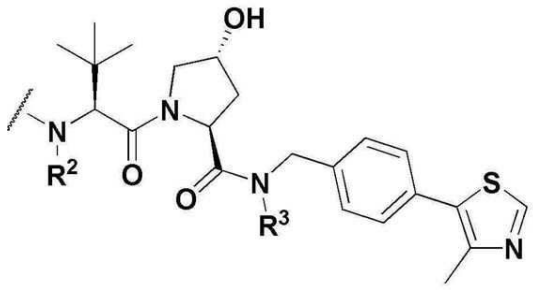
[0196] 상기 치환된-NJ^5-$(CH_2)o$-C_{6-10}아릴-N, O, 및 S로이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-10원자 헤테로아릴은 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬로 치환되고,

[0197] 여기서, 상기 J^5는 H 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, 상기 o는 0-5이고, 및

[0198] J^3은 -CJ^6-NJ^7-이되,

[0199] 여기서, J^6는 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, J^7는 H 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고, J^3은 상기 L(Linker)와 공유결합한다.

[0201] 본 발명의 일 구체예에서,



[0202] 상기 ULB는 일 수 있다.

[0203] 여기서 상기 R^2 및 R^3는 각각 독립적으로 H, 또는 비치환 또는 치환된 C_{1-10}의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬이고,

[0204] 다시 여기서, 상기 치환된 알킬은 할로겐, 니트로, 또는 시아노기로 치환된다.

[0206] 한편, 상기 E3 세레브론 유비퀴틴 리가제는 본 발명에 따른 이기능성 (키메라) 화합물에서 유비퀴틴 리가아제 부분의 표적 효소(들) 결합 부위를 기술하기 위해 사용된다. E3은 E2 유비퀴틴-접합 효소와 함께 타깃 단백질의 리신에 유비퀴틴의 부착을 야기하는 단백질이다.

[0207] E3 유비퀴틴 리가아제는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정의 단백질 기질을 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으로 또는 문맥상 E2 유비퀴틴 접합 효소와 함께 타깃 단백질로의 유비퀴틴의 전달을 책임진다. 일반적으로, 상기 유비퀴틴 리가아제는 폴리유비퀴틴화에 포함되어서, 제2 유비퀴틴이 제 1 유비퀴틴에 부착되고, 제 3 유비퀴틴이 제 2 유비퀴틴에 부착되는 것과 같이 계속된다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위한 단백질을 마크한다. 그러나, 단지 단일 유비퀴틴이 상기 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가되는 모노-유비퀴틴화로 제한되는 일부 유비퀴틴화 사건이 있을 수 있다. 모노-유비퀴틴화된 단백질은 분해 프로테아좀으로 표적화되지 않으나, 대신에, 예를 들어 유비퀴틴과 결합할 수 있는 도메인을 갖는 다른 단백질과의 결합을 통해, 그의 세포내 위치 또는 기능이 변경될 수 있다. 추가의 복잡한 문제로서, 유비퀴틴 상의 다른 리신이 사슬을 만들기 위해 E3에 의해 표적화될 수 있다. 가장 일반적인 리신은 유비퀴틴 사슬의 Lys48이다. 이것은 프로테아좀에 의해 인식되는 것으로서, 폴리유비퀴틴을 만들기 위해 사용되는 리신이다.

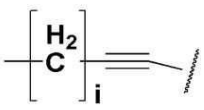
[0209] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어서,

[0210] 상기 L(Linker)은 단일 결합일 수 있는데, 이는 상기 ULB 와 PTM이 직접 공유결합으로 연결되는 것을 의미한다.

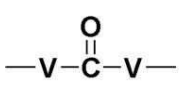
[0211] 여기서, 상기 ULB과 PTM이 직접 연결되는 경우, 적어도 하나의 공유결합으로 이어지되, 상기 공유결합은 단일결합, 이중결합, 또는 삼중결합일 수 있는 것으로, 특별히 제한하는 것은 아니다.

[0213] 본 발명의 일 구체예에서,

[0214] 상기 L은 단일 결합, 페닐렌, $-(CH_2)_i-$, $-(CH_2)_i-O-$, $-(CH_2-CH_2-O)_i-$, $-(CH_2)_i-S-$, $-(CH_2)_i-NR-$, $-(CH_2)_i-W_1U_1-$,



,



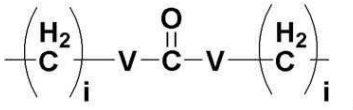
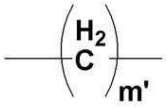
,

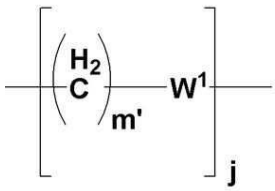


, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나 이상이다.

[0215] 여기서,

[0216] D는 각각 독립적으로 단일 결합,


, , 또는


이고,

[0217]

[0218] 각각의 i, m' 또는 j는 각각 독립적으로 0 내지 100이고,

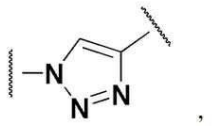
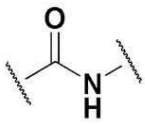
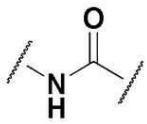
[0219] V는 독립적으로 단일결합, O, S, 또는 N-R이고,

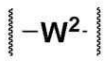
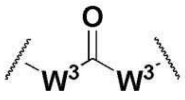
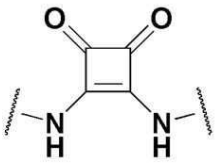
[0220] W_1U_1은 아미드 기, 우레탄 기, 에스테르 또는 싸이오에스테르 기를 형성하고,

[0221] W^1은 O, S, 또는 N-R이고,

[0222] R은 H, C_{1-3} 알킬, 알칸올 기, 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬이고,

[0223] CON은 단일 결합, 피페라진일 기, 치환 또는 비치환된 알킬렌, N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10 원자의 헤테로사이클로알킬렌,


, , ,


, , 또는 
이되,

[0224]

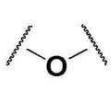
[0225] 다시 여기서, W^2는 O, S, NR^6, S(O), $S(O)_2$, $-S(O)_2O$, $-OS(O)_2O$이고,

[0226] W^3은 O, S, CHR^6, 또는 NR^6이고, 및

[0227] R^6는 H, 또는 하나 또는 두개의 히드록시로 치환 또는 비치환된 C_{1-3} 알킬일 수 있다.

[0229] 본 발명의 다른 측면에서,

[0230] 상기 L(Linker)은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 2 내지 20개의 조합일 수 있다.

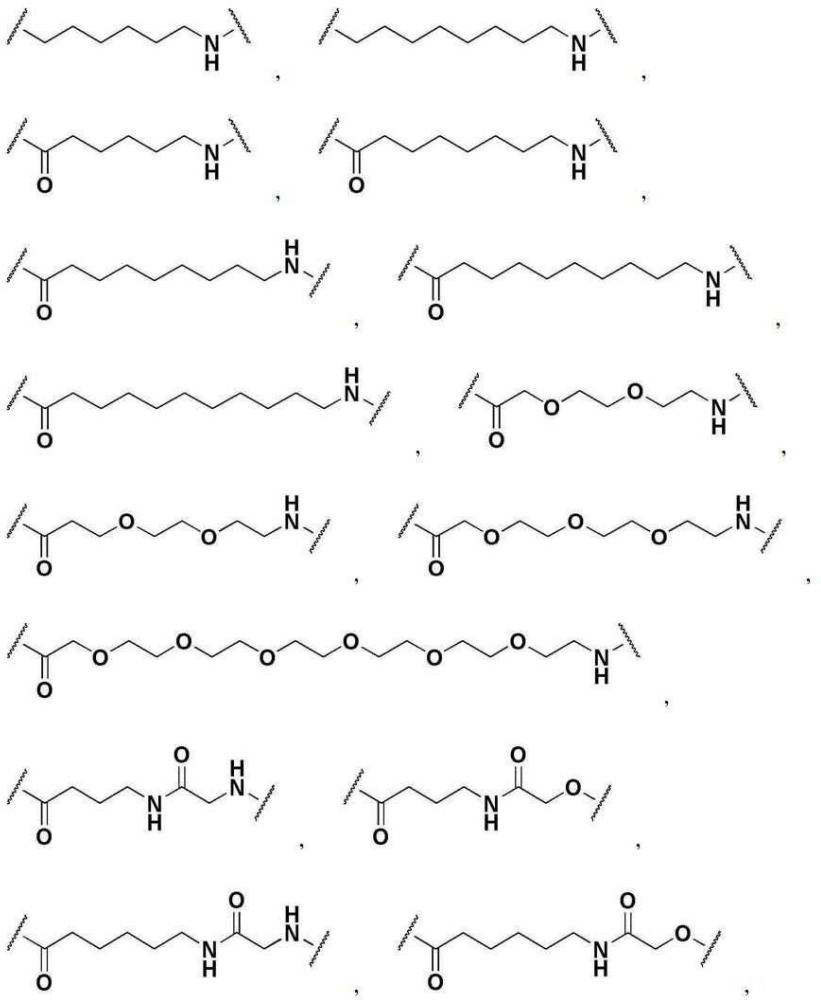
[0231] 
, 
, C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌, 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌, 하나 이상의 삼중 결합을 포함하는 C_{1-20}의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐렌, 페닐렌, N, O, S

로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 5 내지 6원자의 헤테로아릴렌, C_{3-10}의 사이클로알킬렌, 및 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 10원자의 헤테로사이클로알킬렌.

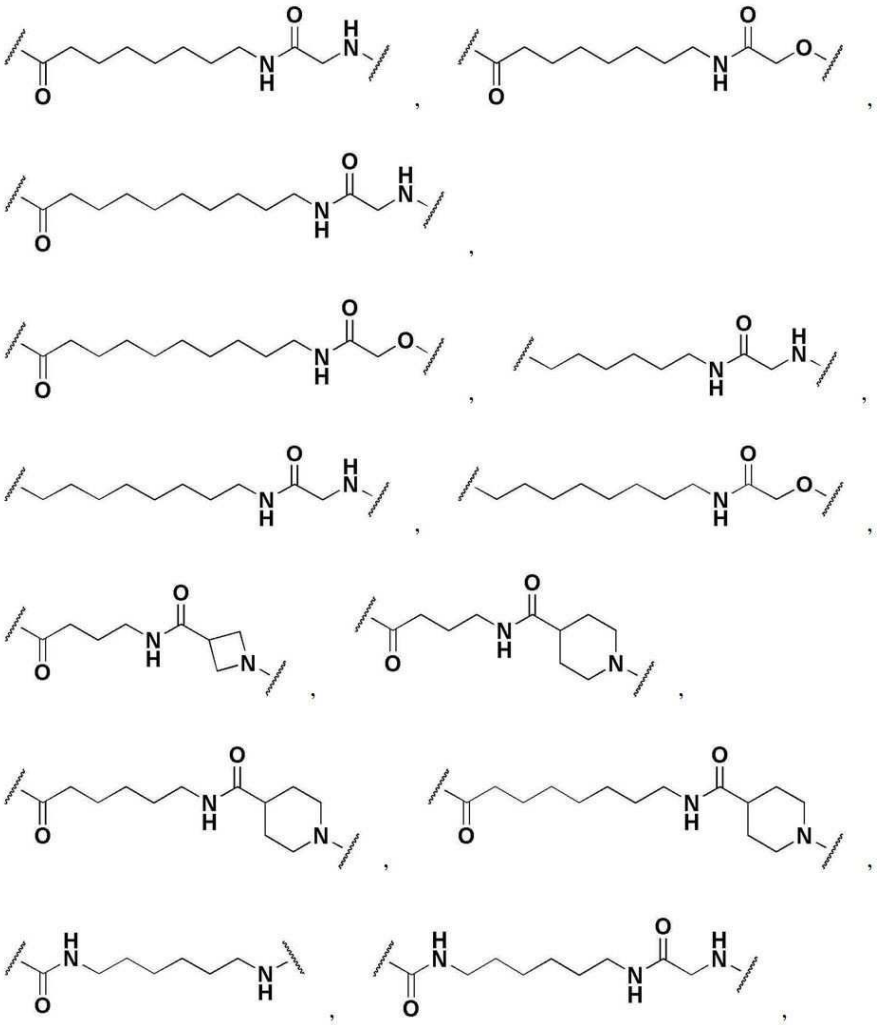
[0233] 본 발명의 일 구체예에서,

[0234] 상기 L(Linker)은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이거나, 또는 2 내지 10개의 조합일 수 있다.

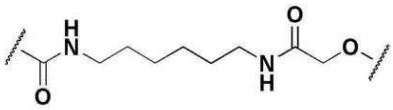
[0235] 상기 L(Linker)은

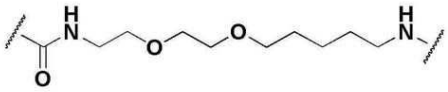


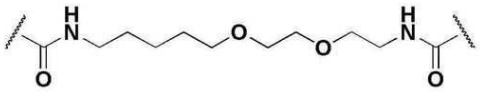
[0236]

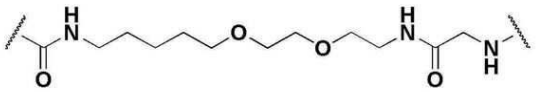


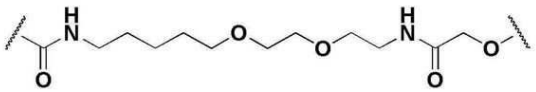
[0237]

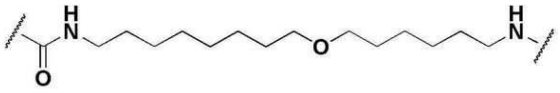

,

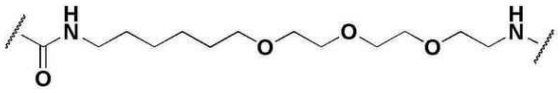

,

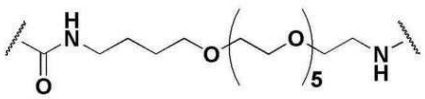

,


,

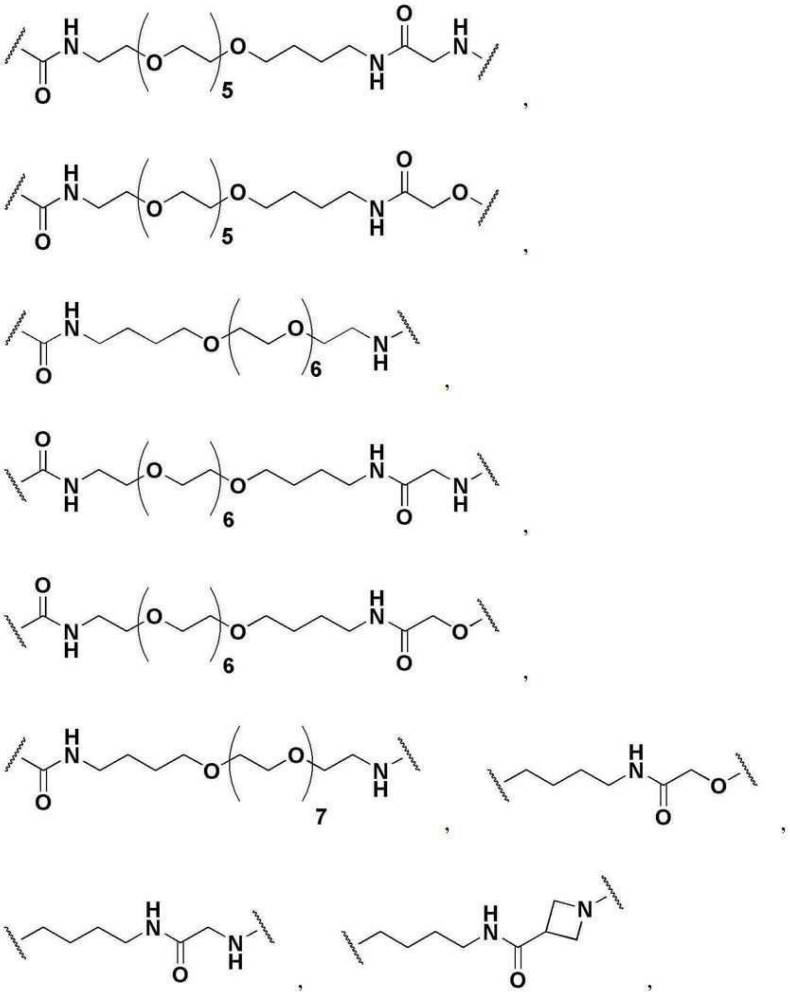

,

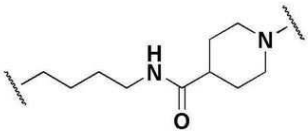
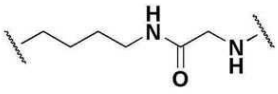
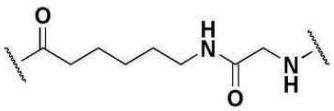
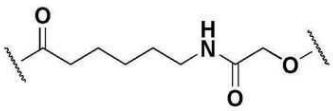
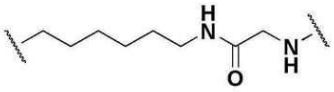
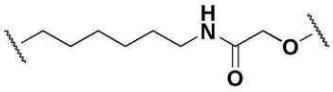
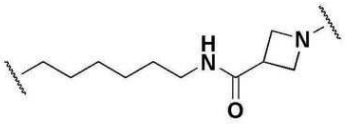
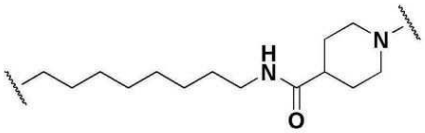
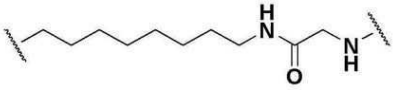
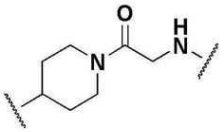
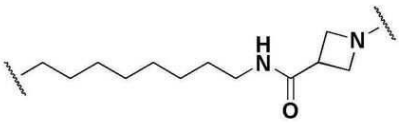
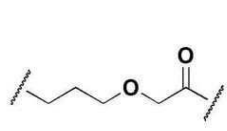
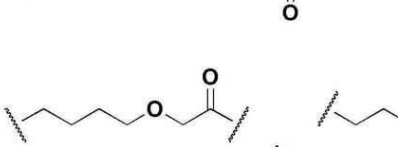
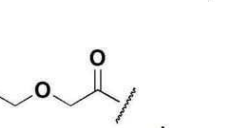

,


,


,

[0238]

[0239] 


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

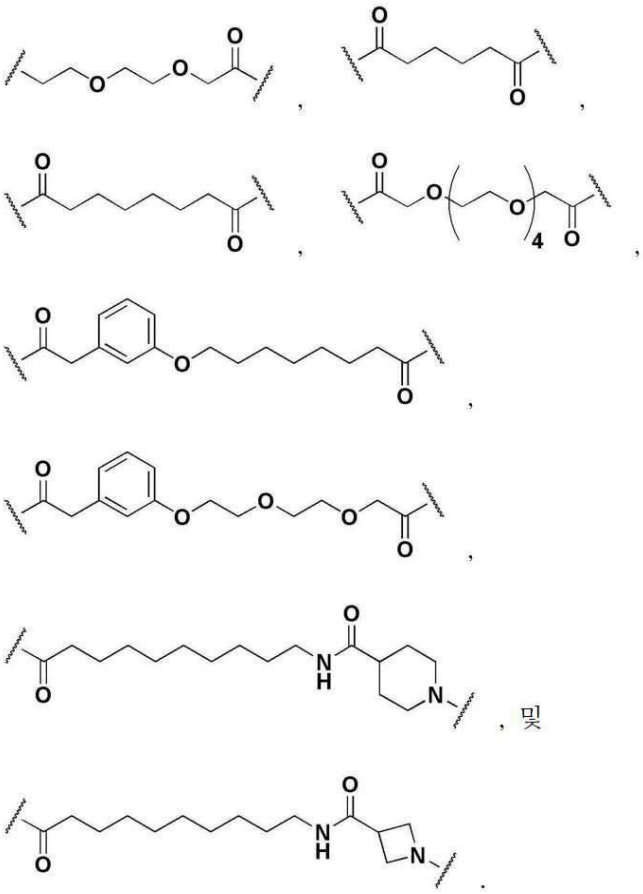
,

,

,

,

[0240]



[0241]

[0242] 중 어느 하나 일 수 있다.

[0244] 나아가, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물에 있어서,

[0245] 상기 PTM은, EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자이되,

[0246] 상기 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자는 하기 (i) 내지 (j)로 표시되는 화학식 중 하나로 표시되는 것일 수 있다.

[0247] [화학식 i]



[0248]

[0249] 상기 화학식 i에 있어서,

[0250] ===== 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0251] R^1은 독립적으로 H, 할로겐 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0252] R^2는 독립적으로 할로겐, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-3개의 R^{2A}로 치환되고;

[0253] 각각의 R^{2A}는 독립적으로 할로겐, CN, $-(O)_m$-(0-1개의 R^{2B}로 치환된 C1-C6 알킬), C1-C6 할로알킬, C1-C6 할로알

콕시, R^{2C}, $-OR^{2C}$, $-C(=O)R^{2D}$, $NR^{2E}R^{2F}$, $-C(=O)NR^{2E}R^{2F}$, $-NHC(=O)R^{2D}$, $-S(=O)_2R^{2D}$, $-S(=O)_2NR^{2E}R^{2F}$, $-NHS(=O)_2$(C1-C4알킬), 및 $-CR^{2C}R^{2E}R^{2G}$로부터 선택되고;

[0254] R^{2B}는 독립적으로 OH, NR^eR^f, C1-C4 알콕시, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2$(C1-C4 알킬), $-NHC(=O)$(C1-C4 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5-내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 0-2개의 R^c로 치환되고;

[0255] 각각의 R^{2C}는 독립적으로 C3-C6 사이클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4-내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 각각의 모이어티는 0-2개의 R^c로 치환되고;

[0256] 각각의 R^{2D}는 독립적으로 C1-C4 알킬 및 R^{2C}로부터 선택되고;

[0257] R^{2E} 및 R^{2G}는 각 경우에 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0258] 각각의 R^{2F}는 독립적으로 H 및 0-1개의 R^d로 치환된 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0259] R^3는 독립적으로 OH 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0260] 각각의 R^a는 독립적으로 H, O, 0-1개의 R^b로 치환된 C1-C4 알킬, $-C(=O)H$, $-C(=O)$(C1-C4 알킬), $-CO_2$(C1-C4 알킬), C3-C6 사이클로알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

[0261] R^b는 독립적으로 할로겐, OH 및 C1-C4 알콕시로부터 선택되고;

[0262] 각각의 R^c는 독립적으로 =O, 할로겐, OH, C1-C4 알킬, C1-C4 할로알킬, C1-C4 알콕시, 및 C1-C4 할로알콕시로부터 선택되고;

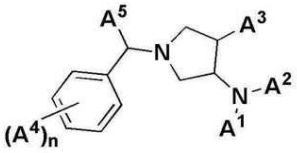
[0263] R^d는 독립적으로 OH 및 NR^eR^f로부터 선택되고;

[0264] R^e 및 R^f는 각 경우에 독립적으로 H 및 C1-C4 알킬로부터 선택되고;

[0265] 각각의 p는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0266] m 및 n은 각 경우에 독립적으로 0 및 1로부터 선택된다.

[0268] [화학식 j]

[0269] 

[0270] 상기 화학식 j에 있어서,

[0271] A^1 및 A^2는 독립적으로 C1-C2 알킬이고;

[0272] A^3는 치환 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 치환 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이되,

[0273] 여기서 상기 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로사이클로알킬은 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1,

$C(O)R^1$, $CO(O)R^1$, $OC(O)R^1$, $OC(O)OR^1$, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHS(O)_2R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, NR1C(O)NHR^1, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(O)NR^1SO_2R^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고;

[0274] A^4는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고, n은 0 내지 5이고;

[0275] A^5는 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, OH 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기이고;

[0276] R^1은 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

[0277] 여기서, R^1이 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, R^2, OR^2, SR^2, $S(O)R^2$, SO_2R^2, $C(O)R^2$, $CO(O)R^2$, $OC(O)R^2$, $OC(O)OR^2$, NH_2, NHR^2, $N(R^2)^2$, $NHC(O)R^2$, $NR^2C(O)R^2$, $NHS(O)_2R^2$, $NR^2S(O)_2R^2$, $NHC(O)OR^2$, $NR^2C(O)OR^2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^2$, $NHC(O)N(R^2)_2$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR_2$, $C(O)NHSO_2R^2$, $C(O)NR^2SO_2R^2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^2, $SO_2N(R^2)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

[0278] 한편, R^1이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, R^3, OR^3, SR^3, $S(O)R^3$, SO_2R^3, $C(O)R^3$, $CO(O)R^3$, $OC(O)R^3$, $OC(O)OR^3$, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, $NHC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^3$, $NHS(O)_2R^3$, $NR^3S(O)_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, $NR^3C(O)OR^3$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^3$, $NHC(O)N(R^3)_2$, $NR^3C(O)NHR^3$, $NR^3C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^3$, $C(O)NHSO_2R^3$, $C(O)NR^3SO_2R^3$, SO_2NH_2, SO_2NHR^3, $SO_2N(R^3)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)C(O)NH_2$, $C(O)C(O)NHR^3$, $C(O)C(O)N(R^3)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^3$, $C(N)N(R^3)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0279] R^2는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

[0280] 여기서, R^2가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, $C(O)H$, $C(O)OH$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

[0281] 한편, R^2가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2,

$C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0282] R^3는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

[0283] 여기서, R^3가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, R^4, OR^4, SR^4, $S(O)R^4$, SO_2R^4, $C(O)R^4$, $CO(O)R^4$, $OC(O)R^4$, $OC(O)OR^4$, NH_2, NHR^4, $N(R^4)_2$, $NHC(O)R^4$, $NR^4C(O)R^4$, $NHS(O)_2R^4$, $NR^4S(O)_2R^4$, $NHC(O)OR_4$, $NR^4C(O)OR^4$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^4$, $NHC(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)NHR^4$, $NR^4C(O)N(R^4)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^4$, $C(O)N(R^4)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^4$, $C(O)NHSO_2R^4$, $C(O)NR^4SO_2R^4$, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, $SO_2N(R^4)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

[0284] 한편, R^3가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^5$, $C(N)N(R^5)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF^3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0285] R^4는 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

[0286] 여기서, R^4가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

[0287] 한편, R^4가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고;

[0288] R^5가 각각 독립적으로 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알키닐, C6-10 아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 5-내지 10-원의 헤테로아릴, N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3-내지 10-원의 헤테로사이클로알킬, C3-C10의 사이클로알킬, 및 C3-C10의 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이되,

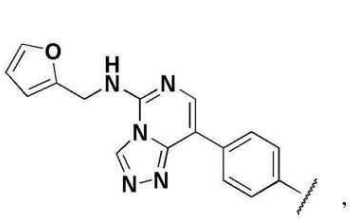
[0289] 여기서, R^5가 직쇄 또는 분지쇄의 C1-C6 알킬, 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6 알케닐, 및 직쇄 또는 분지쇄의 C2-C6

알키닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있고,

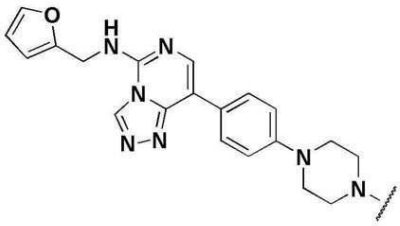
[0290] 한편, R^5가 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐인 경우, 선택적으로, NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0292] 본 발명의 일 구체예에서,

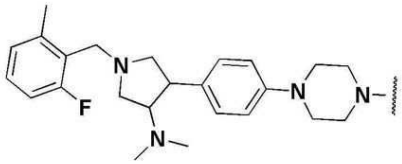
[0293] 상기 PTM은



,



,

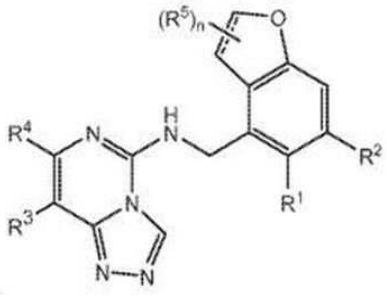


또는 일 수 있다.

[0294]

[0296] 또 다르게는, 상기 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자는 하기 (i')로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0297] [화학식 i']



[0298]

[0299] (상기 화학식 i'에 있어서,

[0300] ----- 는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

[0301] R^1 및 R^2는 독립적으로 H 또는 할로겐이고;

[0302] R^3은 독립적으로 할로겐, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택되고; 여기서 상기 페닐 및 헤테로아릴은 0-3개의 R^{3A}로 치환되고;

[0303] 각각의 R^{3A}는 독립적으로 할로겐, CN, $-(O)_m$-(0-1개의 R^{3B}로 치환된 C_1-C_6 알킬), C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕

시, R^{3C}, $-OR^{3C}$, $-C(=O)R^{3D}$, $NR^{3E}R^{3F}$, $-C(=O)NR^{3E}R^{3F}$, $-NHC(=O)R^{3D}$, $-S(=O)_2R^{3D}$, $-S(=O)_2NR^{3E}R^{3F}$, $-NHS(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-CR^{3C}R^{3E}R^{3G}$로부터 선택되고;

[0304] R^{3B}는 독립적으로 OH, NR^eR^f, C1-C4 알콕시, $-C(=O)NR^eR^f$, $-S(=O)_2(C_1-C_4$ 알킬), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ 알킬), 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함하는 5- 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로사이클로알킬은 0-2개의 R^c로 치환되고;

[0305] 각각의 R^{3C}는 독립적으로 C_3-C_6 사이클로알킬, 페닐, 및 탄소 원자 및 N, NR^a, O, 및 $S(O)_p$로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 각각의 모이어티는 0-2개의 R^c로 치환되고;

[0306] 각각의 R^{3D}는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 및 R^{3C}로부터 선택되고;

[0307] R^{3E} 및 R^{3G}는 각 경우에 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0308] 각각의 R^{3F}는 독립적으로 H 및 0-1개의 R^d로 치환된 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0309] R^4는 독립적으로 H, 할로겐 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0310] R^5는 독립적으로 OH 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0311] 각각의 R^a는 독립적으로 H, →O, 0-1개의 R^b로 치환된 C_1-C_4 알킬, $-C(=O)H$, $-C(=O)(C_1-C_4$ 알킬), $-CO_2(C_1-C_4$ 알킬), C_3-C_6 사이클로알킬, 및 벤질로부터 선택되고;

[0312] R^b는 독립적으로 할로겐, OH 및 C_1-C_4 알콕시로부터 선택되고;

[0313] 각각의 R^c는 독립적으로 =O, 할로겐, OH, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_1-C_4 알콕시, 및 C_1-C_4 할로알콕시로부터 선택되고;

[0314] R^d는 독립적으로 OH 및 NR^eR^f로부터 선택되고;

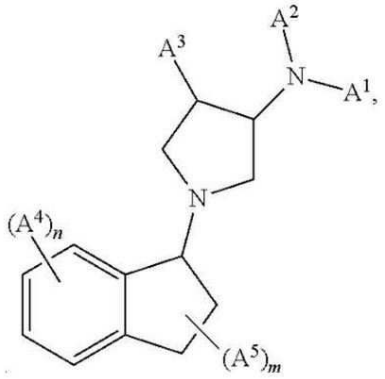
[0315] R^e 및 R^f는 각 경우에 독립적으로 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0316] 각각의 p는 독립적으로 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0317] m 및 n은 각 경우에 독립적으로 0 및 1로부터 선택된다).

[0319] 또 다르게는, 상기 EED(embryonic ectoderm development) 타겟팅 분자는 하기 (j')로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0320] [화학식 j']



[0321]

[0322] (상기 화학식 j'에 있어서,

[0323] A^1 및 A^2는 각각 독립적으로 C_1-C_2 알킬이고;

[0324] A^3은 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 A^3의 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 선택적으로 R^1, OR^1, SR^1, $S(O)R^1$, SO_2R^1, $C(O)R^1$, $CO(O)R^1$, $OC(O)R^1$, $OC(O)OR^1$, NH_2, NHR^1, $N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHS(O)_2R^1$, $NR^1S(O)_2R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(O)NR^1SO_2R^1$, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, $SO_2N(R^1)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0325] A^4는 각각 C_1-C_6 알킬, OH, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이되, 이는 인단(indane)의 벤젠 고리의 치환 가능한 위치상의 치환기이고;

[0326] A^5는 각각 C_1-C_6 알킬, OH, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 치환기이되, 인단의 사이클로펜탄 고리의 치환 가능한 위치상의 치환기이고;

[0327] R^1은 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^1의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 R^2, OR^2, SR^2, $S(O)R^2$, SO_2R^2, $C(O)R^2$, $CO(O)R^2$, $OC(O)R^2$, $OC(O)OR^2$, NH_2, NHR^2, $N(R^2)_2$, $NHC(O)R^2$, $NR^2C(O)R^2$, $NHS(O)_2R^2$, $NR^2S(O)_2R^2$, $NHC(O)OR^2$, $NR^2C(O)OR^2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^2$, $NHC(O)N(R^2)_2$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^2$, $C(O)N(R^2)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^2$, $C(O)NHSO_2R^2$, $C(O)NR^2SO_2R^2$, SO_2NH_2, SO_2NHR^2, $SO_2N(R^2)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^1의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 R^3, OR^3, SR^3, $S(O)R^3$, SO_2R^3, $C(O)R^3$, $CO(O)R^3$, $OC(O)R^3$, $OC(O)OR^3$, NH_2, NHR^3, $N(R^3)_2$, $NHC(O)R^3$, $NR^3C(O)R^3$, $NHS(O)_2R^3$, $NR^3S(O)_2R^3$, $NHC(O)OR^3$, $NR^3C(O)OR^3$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^3$, $NHC(O)N(R^3)_2$, $NR^3C(O)NHR^3$, $NR^3C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^3$, $C(O)N(R^3)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^3$, $C(O)NHSO_2R^3$, $C(O)NR^3SO_2R^3$, SO_2NH_2, SO_2NHR^3, $SO_2N(R^3)_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(O)C(O)NH_2$, $C(O)C(O)NHR^3$,

$C(O)C(O)N(R^3)_2$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^3$, $C(N)N(R^3)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0328] R^2는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^2의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^2의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0329] R^3은 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^3의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 R^4, OR^4, SR^4, $S(O)R^4$, SO_2R^4, $C(O)R^4$, $CO(O)R^4$, $OC(O)R^4$, $OC(O)OR^4$, NH_2, NHR^4, $N(R^4)_2$, $NHC(O)R^4$, $NR^4C(O)R^4$, $NHS(O)_2R^4$, $NR^4S(O)_2R^4$, $NHC(O)OR^4$, $NR^4C(O)OR^4$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^4$, $NHC(O)N(R^4)_2$, $NR^4C(O)NHR^4$, $NR^4C(O)N(R^4)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^4$, $C(O)N(R^4)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^4$, $C(O)NHSO_2R^4$, $C(O)NR^4SO_2R^4$, SO_2NH_2, SO_2NHR^4, $SO_2N(R^4)_2$, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^3의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 R^5, OR^5, SR^5, $S(O)R^5$, SO_2R^5, $C(O)R^5$, $CO(O)R^5$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^5$, NH_2, NHR^5, $N(R^5)_2$, $NHC(O)R^5$, $NR^5C(O)R^5$, $NHS(O)_2R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $NHC(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^5$, $NHC(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NHR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^5$, $C(O)N(R^5)_2$, C(O)NHOH, $C(O)NHOR^5$, $C(O)NHSO_2R^5$, $C(O)NR^5SO_2R^5$, SO_2NH_2, SO_2NHR^5, $SO_2N(R^5)_2$, C(O)H, C(O)OH, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^5$, $C(N)N(R^5)_2$, CNOH, $CNOCH_3$, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0330] R^4는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^4의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^4의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; 및

[0331] R^5는 각각 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 및 사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 각각의 R^5의 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 및 C_2-C_6 알키닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH, OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고; 여기서 각각의 R^5의 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 및 사이클로알케닐은 선택적으로 NH_2, $C(O)NH_2$, SO_2NH_2, C(O)H, C(O)OH,

OH, (O), CN, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

[0332] n은 0, 1 또는 2이고; 및

[0333] m은 0 또는 1이다).

[0335] 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬"은 (탄소수가 특별히 한정되지 않은 경우) 탄소수 1 내지 10을 가진 포화된 직쇄상 또는 분지상의 비-고리(cyclic) 탄화수소를 의미한다. "저급 알킬"은 탄소수가 1 내지 4인 직쇄상 또는 분지상 알킬을 의미한다. 대표적인 포화 직쇄상 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 과 -n-데실을 포함하고, 반면에 포화 분지상 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, 이소펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5- 메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-데틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실, 및 3,3-디에틸헥실을 포함한다.

[0336] 본 명세서에서 “C1-6”, “C_{1-6}”, “C1-C6" 등과 같이 기재될 경우 이는 탄소수가 1 내지 6개임을 의미한다. 예를 들어, C_{1-6}알킬은 탄소수가 1 내지 6인 알킬을 의미한다.

[0337] 본 명세서에서 사용된 용어 "알케닐"은 2 내지 10개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 포화된 직쇄상 또는 분지상 비-고리 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄상 및 분지상 (C_2-C_{10})알케닐은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닉, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐(hexenyl), -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵텐닐, -2-헵텐닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3옥테닐, -1-노네닐(nonenyl), -2-노네닐, -3-노네닐, -1-디세닐, -2-디세닐, 및 -3-디세닐을 포함한다. 이러한 알케닐 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다. "고리 알킬리덴"(cyclic alkylidene)은 3 내지 8개의 탄소원자를 가진 고리이고 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 포함하고, 그 고리는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있다.

[0338] 본 명세서에서 사용된 용어 "알키닐" 은 2 내지 10개의 탄소원자를 가지고 있고, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 포함한 직쇄상 또는 곁가지의 비-고리 탄화수소를 의미한다. 대표적인 직쇄상 또는 분지상 (C_2-C_{10})알키닐은 -아세티레닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐, -4-펜티닐, -1-헥시닐, -2-헥시닐, -5-헥시닐, -1-헵티닐, -2-헵티닐, -6-헵티닐, -1-옥티닐, -2-옥티닐, -7-옥티닐, -1-노니닐, -2-노니닐, -8-노니닐, -1-데시닐, -2-데시닐, 및 -9-데시닐을 포함한다. 이러한 알키닐 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0339] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로겐" 및 "할로"는 플루오린, 클로린, 브로민 또는 아이오딘을 의미한다.

[0340] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로알킬", “할로알콕시”, “할로알케닐” 또는 “할로알키닐”은 각각 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐 또는 알키닐 그룹을 의미한다. 예를 들어, 할로알킬은 $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CH_2F$, $-CH_2-CBr_3$, $-CH_2-CHBr_2$, $-CH_2-CH_2Br$, $-CH_2-CCl_3$, $-CH_2-CHCl_2$, $-CH_2-CH_2Cl$, $-CH_2-CI_3$, $-CH_2-CHI_2$, $-CH_2-CH_2I$, 및 이와 유사한 것을 포함한다. 여기에서 알킬 및 할로겐은 위에서 정의된 것과 같다.

[0341] 본 명세서에서 사용된 용어 "알콕시"는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$, $-O(CH_2)_5CH_3$, 및 이와 유사한 것을 포함하는 -O-(알킬)을 의미하며, 여기에서 알킬은 위에서 정의된 것과 같다. 본 명세서에서 사용된 용어 "저급알콕시"는 -O-(저급알킬)을 의미하며, 여기에서 저급 알킬은 위에서 정의된 것과 같다.

[0342] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 5 내지 10의 고리 원자를 함유하는 탄소고리 방향족 그룹을 의미한다. 대표적인 예는 페닐, 톨일(tolyl), 자이릴(xylyl), 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 안트라세닐(anthracenyl), 플루오레닐(fluorenyl), 인데닐(indenyl), 아주레닐(azulenyl) 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 탄소고

리 방향족 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0343] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬(cycloalkyl)"은 탄소 및 수소 원자를 가지며 탄소-탄소 다중 결합을 가지지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 고리(ring)를 의미한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 (C_3-C_7)사이클로알킬 (예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸)을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 사이클로알킬 그룹은 선택적으로 치환될 수 있다. 일 실시예에서, 사이클로알킬 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 링(고리)이다.

[0344] 본 명세서에서 사용된 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 가지고, 모노- 및 바이사이클릭 링 시스템을 포함하는 적어도 하나의 탄소 원자를 포함하는 5 내지 10 멤버의 방향족 헤테로고리(heterocycle) 링이다. 대표적인 헤테로아릴은 트리아졸일, 테트라졸일, 옥사디아졸일, 피리딜, 퓨릴, 벤조퓨라닐, 티오페닐, 벤조티오페닐, 퀴노리닐, 피롤일(pyrroly1), 인돌일, 옥사졸일, 벤족사졸일(benzoxazolyl), 이미다졸일, 벤즈이미다졸일, 티아졸일(thiazolyl), 벤조티아졸일, 이속사졸일, 파이라졸일(pyrazolyl), 이소티아졸일, 피리다지닐, 피리미디닐, 파이라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐(cinnolinyl), 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 피리미딜, 옥세타닐, 아제피닐, 피페라지닐, 모포리닐(morpholinyl), 디옥사닐, 티에타닐 및 옥사졸일이다.

[0345] 본 명세서에서 사용된 "헤테로사이클(헤테로고리)"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4의 헤테로원자를 함유하는 포화되거나, 포화되지 않은 5- 내지 7-멤버의 모노사이클릭, 또는 7- 내지 10-멤버의 바이사이클릭, 헤테로사이클릭 링(고리)를 의미하며, 여기에서 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사가화(quaternized)될 수 있으며, 상기 헤테로고리 중 일부가 벤젠 고리에 융합한 바이사이클릭 링을 포함한다. 헤테로고리는 헤테로원자 또는 탄소 원자에 의하여 부착될 수 있다. 헤테로고리는 위에서 정의된 헤테로아릴을 포함한다. 대표적인 헤테로고리는 모포리닐(morpholinyl), 피롤리디노닐(pyrrolidinonyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 피페리디닐, 히단토이닐(hydantoinyl), 발레롤락타밀(valerolactamyl), 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 테트라하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로티오페닐, 및 테트라하이드로티오피라닐을 포함한다.

[0346] 나아가, 본 발명의 또 다른 구체예에서,

[0347] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은, 하기로 이루어진 화합물 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0348] (1) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0349] (2) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0350] (3) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0351] (4) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0352] (5) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(9-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-9-옥소노닐아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0353] (6) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0354] (7) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(11-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-11-옥소운데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0355] (8) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0356] (9) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0357] (10) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0358] (11) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(20-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0359] (12)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

[0360] (13) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

[0361] (14)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

[0362] (15) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

[0363] (16)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드:

[0364] (17) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

[0365] (18) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

[0366] (19) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

[0367] (20)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)아세트아미드;

[0368] (21)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)아세트아미드;

[0369] (22) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0370] (23) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0371] (24)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

[0372] (25)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드;

[0373] (26)
2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

[0374] (27) 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미

노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

[0375] (28) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아제티딘-3-카복스아미드;

[0376] (29) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스아미드;

[0377] (30) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)피페리딘-4-카복스아미드;

[0378] (31) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드;

[0379] (32) N-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0380] (33) N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0381] (34) N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0382] (35) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)피페리딘-4-카복스아미드;

[0383] (36) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아제티딘-3-카복스아미드;

[0384] (37) N-(2-(2-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)펜틸옥시)에톡시)에틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0385] (38) N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0386] (39) N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0387] (40) N-(8-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실옥시)옥틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0388] (41) N-(6-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0389] (42) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0390] (43) N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0391] (44) N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0392] (45) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0393] (46) N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0394] (47) N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0395] (48) N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드;

[0396] (49) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

[0397] (50) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

[0398] (51) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드;

[0399] (52) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0400] (53) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트아미드;

[0401] (54) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0402] (55) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

[0403] (56) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

[0404] (57) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드;

[0405] (58) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드;

[0406] (59) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드;

[0407] (60) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0408] (61) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드의;

[0409] (62) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0410] (63) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0411] (64) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0412] (65)
4-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0413] (66) 4-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0414] (67) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0415] (68) 3-(6-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-

1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0416] (69) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0417] (70) 3-(5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0418] (71) 3-(6-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0419] (72) 3-(6-(2-(4-((4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0420] (73) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드;

[0421] (74) 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스아미드;

[0422] (75) 3-(5-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0423] (76) 3-(6-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0424] (77) 3-(5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0425] (78) 3-(6-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0426] (79) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드;

[0427] (80) 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드;

[0428] (81) 3-(5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0429] (82) 3-(6-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0430] (83) 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드;

[0431] (84) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

[0432] (85) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

[0433] (86) N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0434] (87) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

[0435] (88) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0436] (89) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

[0437] (90) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드;

[0438] (91) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드;

[0439] (92) N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0440] (93) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드;

[0441] (94) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

[0442] (95) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0443] (96) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0444] (97) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0445] (98) (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0446] (99) (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0447] (100) (2S,4R)-1-((S)-2-tert-부틸-23-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4,23-디옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코산-1-oyl)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0448] (101) (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페녹시)옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0449] (102) (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0450] (103)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0451] (104)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

[0452] (105) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0453] (106) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

[0454] (107) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0455] (108) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)아세트아미드;

[0456] (109) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드(carboxamide);

[0457] (110) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0458] (111) (2S,4R)-1-((R)-2-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드;

[0459] (112) 5-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0460] (113) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소hex일)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0461] (114) N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0462] (115)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드;

[0463] (116)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

[0464] (117)
N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0465] (118) N-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0466] (119) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드;

[0467] (120) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0468] (121) N-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0469] (122) N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0470] (123) 4-((4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0471] (124) 5-((4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0472] (125) 4-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0473] (126) 5-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0474] (127) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-((4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온;

[0475] (128) 3-(6-((2-(4-((4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0476] (129) 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드;

[0477] (130) 2-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)-N-(2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)-1H-파이라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아세트아미드;

[0478] (131) 5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0479] (132) 5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0480] (133) 5-(4-(3-(4-(4-((3S,4S)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0481] (134) 5-(4-((4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0482] (135) N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라

진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0483] (136) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0484] (137) 4-((6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0485] (138) 5-((6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0486] (139) 4-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0487] (140) 5-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0488] (141)
4-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0489] (142)
4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0490] (143) 4-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0491] (144) 4-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0492] (145) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0493] (146) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0494] (147) 5-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0495] (148) 4-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0496] (149) 4-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0497] (150) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0498] (151) 4-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0499] (152) 4-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0500] (153)
4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0501] (154)
5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에

틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0502] (155) 5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0503] (156) 5-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0504] (157)
5-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0505] (158) 5-(4-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0506] (159) 5-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0507] (160)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)아세트아미드;

[0508] (161)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드;

[0509] (162)
N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드;

[0510] (163) 5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0511] (164) 5-(2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0512] (165) 5-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0513] (166) 5-(4-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0514] (167) 5-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0515] (168) 5-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0516] (169) 5-(2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0517] (170) 5-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0518] (171) 5-(4-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-

3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온;

[0519] (172) 3-(6-((8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0520] (173) 3-(6-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0521] (174) 3-(6-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0522] (175) 3-(6-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0523] (176) 3-(6-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0524] (177) 3-(6-((2-(4-(2-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)에틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0525] (178) 3-(6-((2-(4-(3-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로필)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온;

[0526] (179) 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온; 및

[0527] (180) 3-(6-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(7-플루오로-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-일)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온.

[0528] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산, 아인산 등과 같은 무기산류, 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설폰산류 등과 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설폰산, 4-톨루엔설폰산, 주석산, 푸마르산 등과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염의 종류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 다이하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등을 포함한다.

[0529] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1 화합물의 유도체를 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등과 같은 유기용매에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조시켜 제조하거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조시켜 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.

[0530] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은

예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0532] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 결정다형, 용매화물, 광학 이성질체, 수화물 등을 모두 포함한다.

[0533] 또한 용어 “본 발명의 화합물”은 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 언급되지 않을 경우 본 발명 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함하는 의미이다. 일 실시예에 본 발명의 화합물은 입체이성질체적으로 순수한 화합물들(예를 들어, 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는(예를 들어, 85% ee 이상, 90% ee 이상, 95% ee 이상, 97% ee 이상, 또는 99% ee 이상))로 존재할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 염이 호변이성적(tautomeric) 이성질체 및/또는 입체이성질체(예를 들어, 기하이성질체(geometrical isomer) 및 배좌 이성질체(conformational isomers))일 경우 그들의 분리된 이성질체 및 혼합물 각각 또한 본 발명의 화합물의 범주에 포함된다. 본 발명의 화합물 또는 그의 염이 구조 내에 비대칭 탄소(asymmetric carbon)를 가지고 있는 경우에, 그들의 광학 활성 화합물 및 라세믹 혼합물들 또한 본 발명의 화합물의 범위에 포함된다.

[0534] 본 명세서에서 사용될 경우, 용어 "결정다형(polymorph)"은 본 발명의 화합물의 고체 결정 형태 또는 그것의 복합체를 의미한다. 같은 화합물의 다른 결정다형은 다른 물리적, 화학적 그리고/또는 스펙트럼적 특성을 보인다. 물리적 특성 측면의 차이점으로는 안정성(예를 들어, 열 또는 빛 안정성), 압축성과 밀도(제제화 및 생산물 제조에 중요함), 그리고 용해율(생물학적 이용률에 영향을 줄 수 있음)을 포함하나, 이에 한정되지 아니한다. 안정성에서 차이는 화학반응성 변화들(예를 들어, 또 다른 다형으로 구성되었을 때보다 하나의 다형으로 구성되었을 때 더 빠르게 변색이 되는 것 같은 차별적 산화) 또는 기계적인 특징들(예를 들어 동역학적으로 선호된 다형체로서 저장된 정제 파편들이 열역학 적으로 더 안정된 다형으로 변환) 또는 둘 다(하나의 다형의 정제는 높은 습도에서 더 분해에 예민)를 야기한다. 결정다형의 다른 물리적 성질들은 그들의 가공에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 한 결정다형은 또 다른 결정다형에 비하여, 예를 들어, 그것의 형태 또는 입자의 크기 분포에 기인하여 용매화합물을 형성할 가능성이 많을 수 있거나, 여과 또는 세척이 더 어려울 수 있다.

[0535] 본 명세서에서 사용된 용어 "용매 화합물"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다.

[0536] 본 명세서에서 사용된 용어 "수화물(hydrate)"은 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.

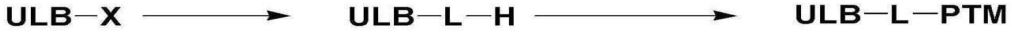
[0538] 또한, 본 발명의 다른 측면에서,

[0539] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0540] ULB-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 ULB-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0541] 상기 제조된 ULB-L-H로 표시되는 화합불로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0542] [반응식 1]

[0543] 

[0544] (상기 반응식 1에 있어서,

[0545] ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

[0546] X는 H 또는 F이다).

[0548] 이하, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 단계별로 상세히 설명한다.

[0550] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 ULB-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 ULB-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0551] 이때, 상기 단계는, 화학식 1의 L이 단일 결합이 아닌 경우, L로 표시되는 연결기를 도입하는 단계로서, ULB에 통상 리간드 도입 방법이라면 제한 없이 적용하여 실시될 수 있다.

[0552] 이때, L과 ULB가 연결되는 결합은 화학적인 결합으로, 예를 들어, 공유결합, 바람직하게 단일결합, 이중결합 또는 삼중결합으로 연결되는 것일 수 있다.

[0553] 여기서, 상기 ULB-X의 X는 할로젠 또는 수소이되, 도입되는 L과의 화학적인 결합을 위한 도입 위치로서, L과의 공유결합을 위한 반응에서 대체되거나, 탈락되는 치환기로 이해될 수 있다.

[0554] 본 발명의 일 구체예에서,

[0555] 하기 실시예 화합물 제조방법와 같이 수행하여, ULB(유비퀴틴화 리간드 바인딩 분자)에 리간드를 도입할 수 있고, 하기 실시예 화합물의 제조방법을 용이 변경/수정하는 방법 역시 본 발명에 포함된다.

[0556] 한편, 상기 단계 1에서 사용 가능한 용매로는, 특별히 제한되지 않고, 예를 들어 H_2O, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 이의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0557] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게 20-100℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 30분 내지 10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

[0559] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 상기 단계 2는 상기 제조된 ULB-L-H로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0560] 이때, 상기 단계 2는 표적 단백질과 결합할 수 있는 분자(예, 분자, 치환기 또는 화합물)의 도입 단계이고, L과 화학적으로 연결된다.

[0561] 이때, 사용 가능한 용매로는 H_2O, 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 이의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[0562] 또한, 상기 단계에서 반응온도는 특별히 제한되지 않으나, 바람직하게 20-100℃에서 용매의 비등점 사이에서 수행하는 것이 바람직하고, 반응시간은 특별한 제약은 없으나, 30분 내지 10시간 동안 반응하는 것이 바람직하다.

[0564] 상기의 제조방법은 보다 바람직하게 하기 본 발명의 실시예 화합물 제조방법과 같이 수행할 수 있다.

[0565] 또한, 본 명세서에 기재된 제조방법은 당업자가 제조되는 화합물의 수율 등을 고려하여, 반응 조건, 예를 들어 반응 온도, 반응시간, 반응 단계를 수정하거나 변경할 수 있고, 반응 단계는 반복되거나 순서가 바뀌어 수행될 수 있다.

[0566] 나아가, 종래 알려진 유기합성 분야에서의 통상적인 합성방법을 사용하여, 본 발명에서 제공하고자 하는 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법은 제한없이 본 발명의 범주로 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0567] 또한, 각각의 연결기(Linker)와 본 발명에서 제공하고자 하는 화합물의 양단의 분자를 설계할 수 있는 방법이라면, 예를들어 한쪽으로 타깃 단백질 결합 분자를 유도할 수 있는 리간드, 다른 한편으로 E3 유비퀴틴 리가제를 유도할 수 있는 리간드를 형성하고, 이를 용이하게 연결하여 설계하는 제조 방법이라면 본 발명에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

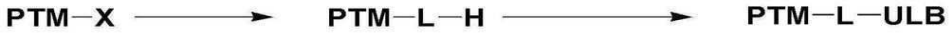
[0569] 또한, 본 발명의 다른 측면에서,

[0570] 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이,

[0571] PTM-X로 표시되는 화합물로부터 화학식 PTM-L-H로 표시되는 화합물을 제조하는 단계; 및

[0572] 상기 제조된 PTM-L-H로 표시되는 화합물로부터 화학식 1로 표시되는 ULB-L-PTM의 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제1항 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법이 제공된다:

[0573] [반응식 2]

[0574] 

[0575] (상기 반응식 2에 있어서,

[0576] ULB, L, 및 PTM은 제1항에서 정의된 바와 같고, 및

[0577] X는 H이다).

[0578] 여기서, 반응식 2의 제조방법은 상기 반응식 1의 제조방법과 유사하되, 단지 ULB와 PTM의 도입 순서가 도치되는 것으로, 이분야 기술자라면, 본원 명세서에 제공되는 실시예 화합물의 제조방법을 토대로 각 단계를 도치 변경하는 수준이 용이함을 알 수 있고, 본원에 이를 제한없이 포함하는 것임을 이해할 수 있다.

[0580] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면에서,

[0581] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2) 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0582] 여기서, 본 발명에 제공되는 약학적 조성물은, EED(embryonic ectoderm development), EZH2(Enhancer of zeste homolog 2), 또는 PRC2(polycomb repressive complex 2)로부터 발병, 진행, 악화되는 질환 또는 병태라면 제한없이, 예방 또는 치료의 효과를 나타낼 수 있다.

[0583] 즉, 본 발명 화학식 1로 표시되는 화합물은 신규 데그라듀서로서, 직접 EED을 표적하여 바인딩하고, 유비퀴틴화-프로테아좀 시스템(UPS) 작동을 유도하여, 단백질을 분해하여 제거할 수 있는 바, 효과적으로 질환 또는 병태를 예방하거나, 치료할 수 있는 효과를 나타낸다.

[0584] 본 발명의 일 구체예에서,

[0585] 하기 실시예 및 실험예와 같이, 화학식 1로 표시되는 본 발명 화합물이 UPS 경로를 통한 단백질 분해 유도제임을 규명하였고, 종래의 표적치료제와 비교하여 개선된 약효를 나타낼 수 있음을 규명하였다.

[0586] 나아가, 본 발명 화학식 1로 표시되는 화합물, 데그라듀서는 종래 표적치료제, 세포독성치료제가 갖는 약물 내성문제, 부작용 문제를 야기하지 않는 이점을 가진다.

[0587] 본 발명의 다른 구체예에서,

[0588] 상기 질환 또는 병태는, 예를 들어 EED, EZH2, 또는 PRC2로부터 발병, 진행, 악화되는 질환 또는 병태라면 제한없이 모두 포함하고, 일예로, 암일 수 있다.

[0589] 본 발명의 또 다른 구체예에서,

[0590] 상기 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환 또는 병태는, 예를 들어,

[0591] 미만성 대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 림프종, 백혈병, 다발성 골수종, 중피종, 위암, 악성 횡문근양 종양, 간세포성 암종, 전립선암, 유방 암종, 담관 및 담낭암, 방광암, 신경모세포종, 슈반세포종, 신경교종, 교모세포종 및 성상세포종을 포함한 뇌 종양, 자궁경부암, 결장암, 흑색종, 자궁내막암, 식도암, 두경부암, 폐암, 비인두 암종, 난소암, 췌장암, 신세포 암종, 직장암, 갑상선암, 부갑상선 종양, 자궁 종양, 및 연부 조직 육종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[0593] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면에서,

[0594] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로

함유하는, 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이 제공된다.

[0595] 여기서, 상기 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은, 본원에 설명되는 바와 같이, 화학식 1 화합물이 EED을 분해하는 것으로부터, 암을 예방 또는 치료하는 것으로 이해할 수 있고, 또는 이러한 이론과 무관하게도 하기 실험예에 보인 바와 같이, 본 발명 화합물이 암 세포주에 보이는 사멸 효과를 근거하여, 암을 예방 또는 치료하는 것으로 이해될 수 있다(하기 실험예 및 도 참조).

[0596] 한편, 상기 암은 통상 의학 분야에 인식되는 암으로 분류되는 것으로서, 암 세포, 암 세포주, 또는 이를 가지는 조직 등으로, 특별히 제약되지 않으며, 예를 들어 대장암, 간암, 위암, 유방암, 결장암, 골암, 췌장암, 두부 또는 경부암, 자궁암, 난소암, 직장암, 식도암, 소장암, 항문부근암, 결장암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 자궁경부암종, 질암종, 음문암종, 호지킨병, 전립선암, 방광암, 신장암, 수뇨관암, 신장세포암종, 신장골반암종 중추신경계 종양 및 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0598] 나아가, 본 발명은 그의 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 임의로 다른 생물학적 활성제와 조합하여, 본 명세서에서 전술된 바와 같은 화합물의 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0599] 대안적인 측면에서, 본 발명은 임의로 추가적인 생물학적 활성제와 조합하여, 본 명세서에서 전술된 바와 같은 화합물의 적어도 하나의 유효량을 환자 또는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것으로서 이를 통하여 질병 상태 또는 증상이 조절되는 브로모도메인 함유 단백질 또는 폴리펩티드를 분해하여 질병 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법은 본 명세서에서 기술된 화합물의 적어도 하나의 유효량의 투여에 의해, 암을 포함한 다양한 질병 상태 또는 증상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0601] 본원의 "질병 상태 또는 증상"은 단백질 조절장애 (즉, 환자에서 발현되는 단백질의 양이 증가되는 것)가 일어나고, 환자에서 하나 또는 그 이상의 단백질의 분해가 이를 필요로 하는 환자에게 유리한 치료법을 제공할 수 있거나 또는 증상을 완화시키는 임의의 질병 상태 또는 증상을 기술하기 위해 사용한다. 특정 예에서, 상기 질병 상태 또는 증상이 치료될 수 있다.

[0602] 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 조건의 질병 상태는,

[0603] 본원의 "신조직 형성(neoplasia)" 또는 "암"은 본 명세서에서 암적 또는 악성 신생물의 형성 및 성장으로 귀결되는 병리학적 과정, 즉 종종 정상의 경우 보다. 더욱 빠르게 세포성 증식에 의해 성장하고, 새로운 성장의 정지를 개시시키는 자극 후 성장을 지속하는 비정상 조직을 의미하는 것으로 사용된다. 악성 신생물은 구조적 조직 및 정상 조직과의 기능적 협동의 일부 또는 전부 결핍을 나타내고, 주위 조직을 잘 침입하고, 여러 부위로 전이하고, 제거 시도 후 쉽게 재발하고, 적절한 치료가 없는 한 환자를 사망에 이르게 할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 본원의 신조직 형성은 모든 악성 암 질병 상태를 기술하기 위해 사용되고, 악성 조혈성, 복수성 및 고형 종양과 관련된 병리학적 과정을 포괄하거나 포함하는 것이다. 본 발명의 화합물 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적 항암제와 조합하여 치료될 수 있는 예시적인 암에는 편평상피암, 기저세포암, 선암, 간세포암 및 신세포암, 방광암, 장암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 두부암, 신장암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암 및 위암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 부키트 림프종 및 비-호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 에윙 육종, 혈관육종, 카포시 육종, 지방육종, 근육종, 신경상피육종, 활막육종, 신경육종, 성상세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌질피복세포증, 교아세포종, 신경아세포종, 신경절세포종, 신경절교세포종, 수아종, 송과세포종, 수막종, 뇌막육종, 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종; 암육종, 호긴스병, 윌름 종양 및 테라토칼시노마스가 포함된다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 추가의 암에는, 예를 들어, T-계통 급성 임파아구 백혈병 (T-ALL), T-계통 임파아구 림프종 (T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, Pre-B-ALL, Pre-B 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 모두, 필라델피아염색체 양성 ALL 및 필라델피아염색체 양성 CML이 포함된다.

[0604] 본원의 "생활성제(biooactive agent)"는 본 발명에 따른 화합물 이외에 본 발명의 화합물이 사용되는 의도된 치료법, 억제 및/또는 예방(prevention/prophylaxis)을 유도하는 데 보조할 수 있는 생물학적 활성을 갖는 제제로서 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 제제를 기술하기 위해 사용된다. 본 발명에서 사용될 수 있는 바람직한 생활성제는 본 발명의 화합물이 사용되거나 또는 투여되는 경우와 유사한 약학적 활성을 갖는 제제를 포함하고, 예를 들어, 특히 항-HIV 제제 및 항-HCV 제제, 항균 제제, 항진균 제제 등을 포함하는 항암제, 항바이러스

제를 포함한다.

[0606] 본원의 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명에서 적용가능한 경우, 상기 화합물의 용해도 및 생활성을 증진시키기 위해 환자의 위장관의 위액 내에 상기 화합물의 용해도를 증가시기기 위해 제공되는, 본 발명의 화합물의 하나 또는 그 이상의 염 형태를 기술하기 위해 사용된다. 약학적으로 허용가능한 염은 적용가능한 경우, 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기염기 및 산으로부터 유도체화된 것을 포함한다. 적합한 염은 약학 분야에서 잘 공지된 다양한 다른 산 및 염기 중에서, 알칼리 금속, 예를 들어 칼륨 및 나트륨에서 유도체화된 것, 알칼리 토 금속, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염을 포함한다. 본 발명에 따른 인산염의 중화 염으로서 나트륨 및 칼륨 염이 특히 바람직하다.

[0607] 본원의 "약학적으로 허용가능한 유도체"는 본 발명 전체에서, 환자에게 투여서, 본 발명의 화합물의 활성 대사물 또는 본 발명의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약학적으로 허용가능한 전구약물 형태 (예를 들어 에스테르, 아미드 다른 전구약물 기)를 기술하기 위해 사용된다.

[0608] 모두 유효량으로 담체, 첨가제 또는 부형제의 약학적 유효량과 조합하여, 본 발명에 따른 적어도 하나의 이기능성성 화합물 및 하나 또는 그 이상의 달리 전술된 화합물의 유효량의 조합물을 포함하는 약학적 조성물이 본 발명의 추가적 측면에서 제공된다.

[0609] 적용가능한 경우, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 특히, 산 또는 염기 추가 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 본 발명에 유용한 전술된 염기 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 추가 염을 제조하는데 사용되는 산은 다양한 다른 것들 중, 염산염, 브롬화수소, 요오드화수소, 질산염, 황산염, 이황산염, 인산염, 산 포스페이트, 아세트산염, 젖산염, 시트르산염, 산 시트레이트, 타르트산염, 이타르트산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 글루코산염, 당산염, 벤조산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 및 파모아트 [즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3나프토에이트)] 염과 같은 약학적으로 허용가능한 이온을 포함하는 염인 무독성 산 추가 염을 형성하는 것이다.

[0610] 약학적으로 허용가능한 염기 추가 염이 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 자연에서 산성인 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 염을 제공하기 위해 시약으로 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물을 갖는 무독성 염기 염을 형성하는 것들이다. 이러한 무독성 염기 염은, 제한하는 것은 아니나, 다른 것들 중, 이러한 약학적으로 허용가능한 양이온, 예를 들어 알칼리 금속 양이온 (예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토 금속 양이온 (예를 들어, 칼슘, 아연 및 마그네슘), 암모늄 또는 수용성 아민 추가 염 예를 들어 N-메틸글루카민-(메글루민) 및 저급 알카놀암모늄에서 유도체화된 것 및 약학적으로 허용가능한 유기아민의 다른 염기 염을 포함한다.

[0611] 본 발명의 화합물은 본 발명에 따라 경구, 경피 또는 국소 경로에 의해 단일 용량 또는 수회 분 용량 (divided dose)으로 투여할 수 있다. 상기 활성 화합물의 투여는 연속 (정맥내 점적)에서 하루 수 회의 경구 투여 (예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중, 경구(oral), 국소, 장관외, 근육내, 정맥내, 피하, 경피 (투과율 증진제를 포함할 수 있음), 경구(buccal), 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장내 코팅 경구 정제가 또한 경구 투여 경로에서 상기 화합물의 생물학적 이용도를 증진시키는 데 사용될 수 있다. 가장 효과적인 투여 형태는 환자 질병의 중증도뿐만 아니라 선택된 특정 제제의 약동학에 따라 달라질 것이다. 스프레이, 미스트 또는 비강내, 기관내 또는 폐 투여용에어로졸로서 본 발명에 따른 화합물의 투여가 또한 사용될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 임의로 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 조합하여, 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 즉시 방출, 이격 방출 또는 지연 또는 조절 방출 형태로 투여될 수 있다. 지연 또는 조절 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여뿐만 아니라 좌약 및 피하 또는 다른 국소 형태로 투여된다. 또한 리포솜 형태의 근육내 주입은 주입 부위에서 화합물의 방출을 조절하거나 또는 지연시키는데 사용될 수 있다.

[0612] 본 발명의 조성물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상의 방법으로 제형화될 수 있고, 또한 조절-방출 제형물로 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물에서 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체는, 제한하는 것은 아니나, 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 인산염, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세르화 혼합물, 물 염 또는 전해질, 예를 들어 프롤아민 설페이트, 이나트륨 수소 포스페이트, 칼륨 수소 포스페이트, 염화 나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤

리딘, 셀룰로오스-계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 라놀린을 포함한다.

[0613] 본 발명의 조성물은 경구(orally), 비경구적, 흡입용 스프레이, 국소, 직장, 비강, 경구(buccally), 질 동맥 또는 이식 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 본원의 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 관절액내, 흉골내, 척추 강내, 간장내, 장애내 및 두개내 주입 또는 투입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 상기 조성물은 경구적, 복강내 또는 정맥내로 투여한다.

[0614] 본 발명의 조성물의 멸균 주입용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에서 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 또한 상기 멸균 주입용 제조물은, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서 무독성 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주입용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용할 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장액의 염화 나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균, 불휘발유가 용매 또는 현탁 배지로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 상표의 불휘발유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들어 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체는 주입용 제조물에 사용될 수 있고, 특히 폴리옥시 에틸화 버젼으로 천연 약학적으로 허용가능한 오일, 예를 들어 올립 오일 또는 캐스터 오일이 있다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 긴-사슬 알콜 희석제 또는 분산제, 예를 들어 Ph. Helv 또는 유사 알콜을 포함할 수 있다.

[0615] 본 발명의 약학적 조성물은 제한하는 것은 아니나, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 수용액을 포함하여 임의의 경구용 투여 형태로 경구로 투여할 수 있다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트가 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여에서, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구용으로 요구되는 경우, 상기 활성 성분은 에멀션화제 및 현탁제와 조합될 수 있다. 바람직한 경우, 특정 감미료, 향미료 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[0616] 다르게는 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여용의 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 것들은 실온에서는 고체이나 직장내 온도에서는 액체이고, 따라서 직장내에서 용해되어 약물을 방출하는 적절한 비자극 부형테와 상기 제제를 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0617] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 국소적으로 투여할 수 있다. 적합한 국소용 제형물은 각각의 부위 또는 기관을 위해 용이하게 제조된다. 대장용의 국소 적용은 직장 좌약 제형물 또는 적절한 관장 제형물로 귀결될 수 있다. 국소용 피하 패티가 또한 사용될 수 있다.

[0618] 국소 적용에서, 상기 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체 중에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적절한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는, 제한하는 것은 아니나, 미네랄 오일, 액체 페트로라텀, 백색 페트로라텀, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시 에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀션 왁스 및 에멀션액을 포함한다. 본 발명의 특정의 바람직한 측면에서, 상기 화합물은 환자의 스텐트에서 폐색 발생율을 억제하거나 또는 감소시키기 위해 환자에 이식 수술되는 스텐트 상에 코팅될 수 있다.

[0619] 다르게는 상기 약학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 중에 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적절한 담체는, 제한하는 것은 아니나, 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함한다.

[0620] 안구용을 위해, 상기 약학적 조성물은 보존제, 예를 들어 벤질알코늄 클로라이드를 포함하거나 불포함하여 등장액의 pH 조절 멸균 식염수 중의 미분 현탁액으로서, 바람직하게는 등장액의 pH 조절 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 다르게는 안구용을 위해, 상기 약학적 조성물은 연고, 예를 들어 페트로라튬 중에 제형화될 수 있다.

[0621] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 비강에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제형 분야에서 잘 공지된 기술에 따라 제조하고, 벤질 알콜 또는 다른 적합전 보존제, 생물학적 이용도를 증진시키는 흡수 촉진제, 플루오르화 탄소 및/또는 다른 통상의 용해제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중 용액으로서 제조할 수 있다.

[0622] 단일 투여 형태로 제조하기 위해 일회용의, 담체 물질과 조합할 수 있는 본 발명의 약학적 조성물 중 화합물의 양은 호스트 및 치료 질병, 특정의 투여 방법에 따라 변할 것이다. 바람직하게는, 상기 조성물은 단독으로 또는

본 발명에 따른 적어도 하나의 다른 화합물과 조합하여 활성 성분의 약 0.05 밀리그램 내지 약 750 밀리그램 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 약 1 밀리그램 내지 약 600 밀리그램, 더더욱 바람직하게는 약 10 밀리그램 내지 약 500 밀리그램을 포함되도록 제형화하여야 한다.

[0623] 또한, 임의의 특정 환자를 위한 구체적 용량 및 치료 요법이 사용되는 특정 화합물의 활성도, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식습관, 투여 시간 동안, 배설빈도, 약물 조합하고 치료의사의 판단 및 치료되는 특정 질병 또는 상태의 중증도를 포함한 다양한 인자에 의존적이라는 것이 이해되어야 한다.

[0624] 본 발명에 따른 화합물을 사용한 치료가 요구되는 환자 또는 개체는 본 명세서에서 달리 정의된 바와 같이, 임의로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 중에, 단독으로 또는 잘 공지된 적혈구 조혈 생성인자 제제와 조합하여, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함한 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 환자(개체)에게 투여하여 치료할 수 있다.

[0625] 이러한 화합물은 액체, 크림, 겔 또는 고체 형태 또는에어로졸 형태의 경피 투여를 포함하여 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구, 비경구, 정맥내, 피부내, 피하 또는 국소적으로 투여할 수 있다.

[0626] 상기 활성 화합물은 치료되는 환자에서 심각한 독성 효과를 야기함이 없이, 요구되는 지시에 따라 치료학적 유효량을 환자에게 전달하기에 충분한 양으로 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 중에 포함된다. 전술된 모든 상태에서 상기 활성 화합물의 바람직한 용량은 하루에 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg, 더욱 일반적으로 하루에 투여 객체/환자의 체중 1 킬로그램 당 0.5 내지 약 25 mg의 범위이다. 일반적인 국소 투여는 적절한 담체 중 0.01-5 중량%/중량의 범위일 것이다.

[0627] 상기 화합물은 제한하는 것은 아니나 단위 투여 형태 당 활성 성분의 1mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg을 포함하는 것을 포함하여 임의의 적절한 단위 투여 형태로 편리하게 투여된다. 약 25-250 mg의 경구 투여가 종종 편리하다.

[0628] 상기 활성 성분은 바람직하게는, 약 0.00001-30 mM, 바람직하게는 약 0.1-30 μM의 상기 활성 화합물의 최고 혈장 농도가 되도록 투여한다. 이것은, 예를 들어, 임의로 식염수 또는 수성 배지 중에 상기 활성 성분의 용액 또는 제형물의 정맥내 주입에 의해 또는 상기 활성 성분의 볼루스로서 투여에 의해 달성될 수 있다. 또한 경구 투여는 활성제의 효과적인 혈장 농도를 발생시킬 수 있도록 조절된다.

[0629] 상기 약물 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 흡수, 분포, 불활성화 및 상기 약물의 배출률뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 인자에 의존적일 것이다. 또한 용량 값은 완화되어야 하는 상태의 중증도에 따라 변할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 임의의 특정 개체에서, 구체적인 투여 요법은 상기 조성물의 투여를 감독하거나 투여하는 사람의 개인적 판단 및 개인적 요구에 따른 시간 동안으로 조절되어야 하고, 전술된 농도 범위는 단지 예시적인 것이고 청구되는 조성물의 범위 또는 실행을 제한하기 위한 의도가 아니라는 것이 추가로 이해되어야 한다. 상기 활성 성분은 한 번에 투여될 수 있거나 또는 다양한 소량으로 나누어 다양한 시간 동안 간격으로 투여될 수 있다.

[0631] 나아가, 본 발명의 또 다른 측면에서,

[0632] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료학적으로 유효한 양으로 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환 또는 병태의 치료 방법이 제공된다.

[0633] 이때, 상기 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환 또는 병태은 본 명세서에서 설명된 바와 같이, EED, EZH2, 또는 PRC2의 활성을 저해 또는 EED 또는 PRC2의 분해를 야기하는 것으로부터 예방 또는 치료될 수 있는 모든 질환 또는 병태를 말하고, 구체적으로 본원에 설명되는 모든 질환 또는 병태를 포함한다.

[0634] 상기 치료학적 유효량은 투여 방법에 따라, 체내로 투여시 대상(subject)의 증상 또는 상태를 치료, 예방 또는 개선시킬 수 있을 정도의 양을 말한다. 또한 상기 양은 투여하는 대상의 체중, 나이, 성별, 상태, 가족력에 따라 상이할 수 있고, 본 발명에서 상기 치료 방법은 이처럼 대상별로 상이한 조건에 따라 다른 양의 투여량을 정할 수 있다.

[0635] 상기 "유효한 양"은 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환, 예를 들어 암을 치료하는데 유효한 양이다. 다른 구체예에서, 화합물의 "유효한 양"은 EED, EZH2, 또는 PRC2 활성을 억제 또는 EED을 분해시킬수 있는 최소한의 양 이

상을 의미한다.

[0636] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 질환을 치료하는데 유효한 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상(subject)의 종, 연령, 및 일반적인 병태, 감염의 중증도, 특정한 제제, 그것의 투여 방식, 등에 따라 대상별로 변할 것이다. 본 발명의 화합물은 복용량의 투여 용이성 및 균일성에 대해 투약량 단위 형태로 빈번하게 제형화된다. 표현 "투약량 단위 형태"는, 본 명세서에서 사용된 바와 같이 치료될 대상에 적절한 제제의 물리적으로 별개의 단위를 의미한다. 또한, 본 발명의 화합물 및 조성물의 총 일일 사용량이 건전한 의료 판단의 범위 내에 주치의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.

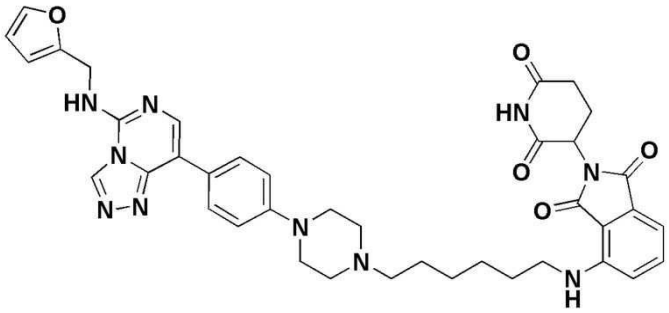
[0637] 임의의 특정한 대상 또는 유기체에 대한 특정 유효한 투여 수준은 하기를 포함하는 다양한 인자에 의존된다: 치료될 질환 및 질환의 중증도; 이용된 특정 화합물의 활성; 특정 조성물 이용된; 연령, 체중, 일반적인 건강, 대상의 성별 및 다이어트; 투여 시간, 투여 경로, 및 이용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료의 지속시간; 이용된 특정 화합물 단독 또는 공동투여된 약물, 및 의료 기술에서 잘 알려진 이 외의 요인.

[0638] 상기 "대상(subject)"은, EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환 또는 병태가 발병, 진행, 또는 악화 상태의 동물을 의미하고, 비제한적으로, 포유동물 비포유동물일 수 있고, 가축 등일 수 있고, 예컨대 인간을 의미할 수 있다.

[0640] 이하, 본 발명을 제조예, 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.

[0641] 단, 하기 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0643] **<실시예 1> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0644]

[0645] 단계 1: tert-부틸 (6-히드록시헥실)카바메이트의 제조

[0646] THF (10 ml) 중 6-아미노헥산-1-올 (500 mg, 4.26 mmol)의 용액에 TEA (0.89 ml, 6.39 mmol)를 첨가하고 5-10 ℃로 냉각시켰다. 이어서, 디-tert-부틸디카보네이트 (1.17 ml, 5.12 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시킨 다음 EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액 (EtOAc / Hx = 38 %)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.00g, quant)을 얻었다.

[0647] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.53 (s, 1H), 3.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.68-1.48 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.33 (m, 4H).

[0649] 단계 2: 6-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥실 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[0650] DCM (20 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1 g, 4.26 mmol)의 용액에 TEA (1.78 ml, 12.78 mmol), DMAP (51 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가한 후, TsCl (1.62 g, 8.52 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진

유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로 (EtOAc/Hx = 20 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.47 g, 3.95 mmol, 92 %)을 얻었다.

[0651] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.75 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 3H), 1.46 (s, 12H), 1.38-1.19 (m, 6H).

[0653] 단계 3: tert-부틸 (6-아이오도헥실)카바메이트의 제조

[0654] 아세톤 (20 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (1.47 g, 3.95 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (2.37 g, 15.8 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 황색 투명 오일로서 목적 화합물 (1.18 g, 3.60 mmol, 91 %)을 얻었다.

[0655] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.51 (s, 1H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.29 (m, 4H).

[0657] 단계 4: tert-부틸 (6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)카바메이트의 제조

[0658] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (40 mg, 0.097 mmol)의 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (54 mg, 0.145 mmol), DIPEA (0.051 mL, 0.291 mmol)를 첨가하고 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (28 mg, 0.048 mmol, 50 %)을 얻었다.

[0659] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.29 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.12 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.63-1.46 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.39-1.30 (m, 4H).

[0661] 단계 5: 8-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-5-아민의 제조

[0662] DCM (1 ml) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.048 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (1 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (29 mg, quant)을 얻었다.

[0663] ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.45-6.39 (m, 1H), 4.09-3.95 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.05-2.93 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 4H).

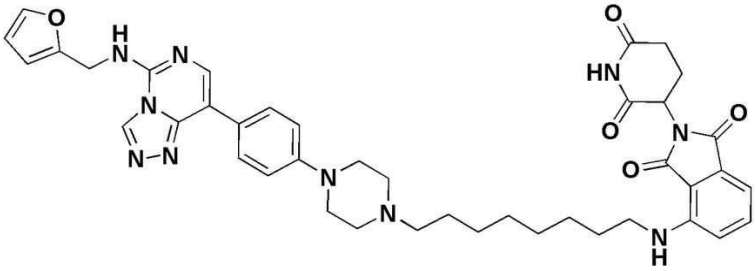
[0665] 단계 6: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0666] DMF 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (24 mg, 0.048 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (13 mg, 0.048 mmol), DIPEA (0.025 mL, 0.144 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반

하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 7 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 최종 목적 화합물 (3 mg, 0.004 mmol, 8 %)을 얻었다.

[0667] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로form-d) δ 8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 6.26-6.19 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81-3.54 (m, 8H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 4H), 2.88-2.67 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 6H).

[0669] **<실시예 2> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0670]

[0671] 단계 1: tert-부틸 (8-히드록시옥틸)카바메이트의 제조

[0672] THF (20 ml) 중 8-아미노옥탄-1-올 (1 g, 6.88 mmol)의 용액에 TEA (1.43 ml, 10.32 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 5-10 ℃로 냉각시켰다. 그 다음, 디-tert-부틸디카보네이트 (1.90 ml, 8.26 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭시킨 다음 EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 40 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (1.48 g, 6.03 mmol, 87 %)을 수득하였다.

[0673] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.50 (s, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.64-1.47 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.28 (m, 8H).

[0675] 단계 2: 8-((tert-부톡시카보닐)아미노)옥틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[0676] DCM (10 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (300 mg, 1.22 mmol)의 용액에 TEA (0.510 ml, 3.66 mmol), DMAP (15 mg, 0.122 mmol)를 실온에서 첨가한 후, p-TsCl (466 mg, 2.44 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액 (EtOAc/Hx = 27 %)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (484 mg, 1.21 mmol, 99 %)을 수득하였다.

[0677] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 11H), 1.34-1.16 (m, 8H).

[0679] 단계 3: tert-부틸 (8-아이오도옥틸)카바메이트의 제조

[0680] 아세톤 (20 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (484 mg, 1.21 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (725 mg,

4.84 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 갈색 오일로서 목적 화합물 (394 mg, 1.10 mmol, 91 %)을 수득하였다.

[0681] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ4.50 (s, 1H), 3.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.53-1.40 (m, 11H), 1.40-1.22 (m, 8H).

[0683] 단계 4: tert-부틸 (8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)카바메이트의 제조

[0684] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (50 mg, 0.121 mmol)의 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (65 mg, 0.182 mmol), DIPEA (0.063 mL, 0.363 mmol)를 첨가하고 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고 EtOAc (50 ml ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (32 mg, 0.053 mmol, 43 %)을 수득하였다.

[0685] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.39-3.23 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 11H), 1.37-1.28 (m, 8H).

[0687] 단계 5: 8-(4-(4-(8-아미노옥틸)피페라진-1-일)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-5-아민의 제조

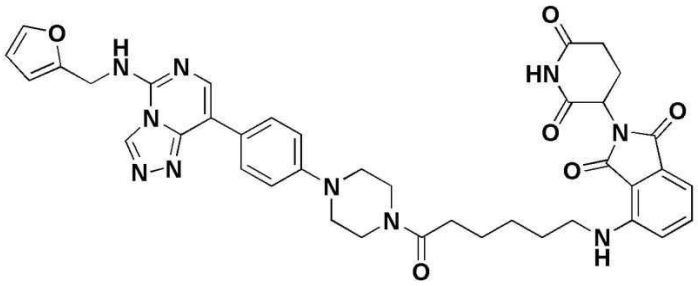
[0688] DCM (2 mL) 중의 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (32 mg, 0.053 mmol) 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1 ml, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 상아색 고체인 목적 화합물 (28 mg, 미정제)을 수득하였다.

[0690] 단계 6: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0691] DMSO 중의 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.053 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (15 mg, 0.053 mmol), DIPEA (0.029 mL, 0.158 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %에 Prep TLC를 사용하여 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (3 mg, 0.003 mmol, 불순물)을 수득하였다.

[0692] LC/MS (ESI) *m/z* 759.1$[M+H]^+$, 757.1$[M-H]^-$

[0694] **<실시예 3> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0695]

[0696] 단계 1: tert-부틸 6-아미노헥사노에이트의 제조

[0697] tert-부틸 아세테이트 (10 ml, 9.42 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고, 여기에 6-아미노헥산산 (500 mg, 3.14 mmol)을 서서히 첨가하였다. 5분 후, 0 ℃에서 교반하면서 $HClO_4$ (0.283 ml, 4.71 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시켰다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 70 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 투명 오일로서 목적 화합물 (180mg, 0.836mmol, 26 %)을 얻었다.

[0699] 단계 2: tert-부틸 6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥사노에이트의 제조

[0700] DMF (1 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (85 mg, 0.323 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (107 mg, 0.387 mmol)의 용액에 DIPEA (0.084 mL, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 EtOAc/Hex 40 %를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 황색 고체로서 목적 화합물 (55 mg, 0.106 mmol, 33 %)을 얻었다.

[0702] 단계 3: 6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥산 산의 제조

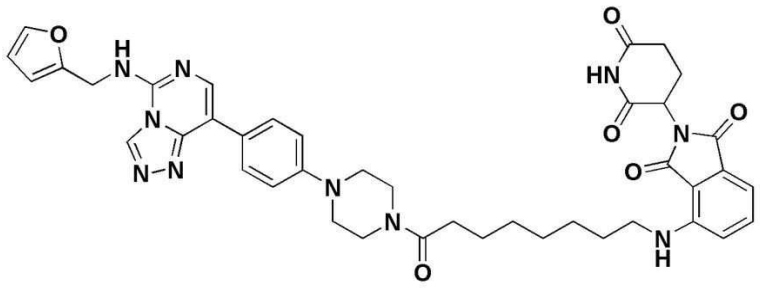
[0703] DCM (3 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (55 mg, 0.323 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜서 오일로서 목적 화합물 (50 mg, 0.106 mmol, quant.)을 얻었다.

[0705] 단계 4: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0706] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (16mg, 0.039mmol)의 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (15mg, 0.039mmol), HATU (22mg, 0.059mmol), DIPEA (0.027mL, 0.157mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액 MeOH/DCM = 4 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (12mg, 0.016mmol, 41 %)을 얻었다.

[0707] LC/MS (ESI) m/z 815.1 $[M+H]^+$, 813.0 $[M-H]^-$

[0709] **<실시예 4> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0710]

[0711] 단계 1: tert-부틸 8-아미노옥타노에이트의 제조

[0712] tert-부틸 아세테이트 (10 ml, 9.42 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시키고 8-아미노옥탄산 (500 mg, 3.14 mmol)을 천천히 첨가하였다. 5분 후, 0 ℃에서 교반하면서 $HClO_4$ (0.283 ml, 4.71 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 용액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. $NaHCO_3$ (aq)를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭시켰다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 70 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 투명 오일로서 목적 화합물 (180mg, 0.836mmol, 26 %)을 수득하였다.

[0713] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.15 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.02-1.47 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.20 (m, 6H).

[0715] 단계 2: tert-부틸 8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)옥타노에이트의 제조

[0716] DMF 중 상기 단계 1의 화합물 (180 mg, 0.836 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (231 mg, 0.836 mmol), DIPEA (0.218 mL, 1.25 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc/Hx = 29 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (51mg, 0.108mmol, 13 %)을 수득하였다.

[0717] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.22 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 3.26 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.96-2.69 (m, 3H), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (m, 5H).

[0719] 단계 3: 8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)옥탄 산의 제조

[0720] DCM (1 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.106 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (50 mg, 미정제)을 수득하였다.

[0721] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.97-2.79 (m, 1H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 6H).

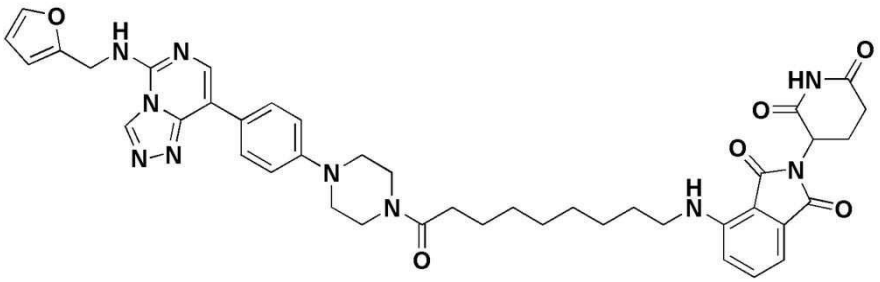
[0723] 단계 4: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0724] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (43 mg, 0.106 mmol)의 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (44 mg, 0.106 mmol), HATU (60 mg, 0.159 mmol),

DIPEA (0.074 mL, 0.424 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 용리액 MeOH/DCM = 5 % 을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (18 mg, 0.023 mmol, 22 %)을 수득하였다.

[0725] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 6H), 2.93-2.66 (m, 3H), 2.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 4H), 1.50-1.33 (m, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z 773.1 $[M+H]^+$, 771.1 $[M-H]^-$

[0727] **<실시예 5> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(9-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-9-옥소노닐아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0728]

[0729] 단계 1: 9-브로모노난 산의 제조

[0730] 진한 질산 (30 mL)의 용액에 9-브로모노난올 (2.00 g, 8.96 mmol))을 25-30 ℃의 온도를 유지하면서 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 다음, 80 ℃로 가열하고 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 증류수 100 ml로 조심스럽게 희석시켰다. 수층을 디 에틸 에테르로 추출하고 합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 투명한 황색 오일로서 목적 화합물 (1.36 g, 5.73 mmol, 미정제)을 수득하였다.

[0731] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ 3.53 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.79 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.41-1.18 (m, 10H).

[0733] 단계 2: tert-부틸 9-브로모노나노에이트의 제조

[0734] 무수 THF (30 mL) 중의 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1.36 g, 5.73 mmol)의 용액을-40 ℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산 무수물 (1.59 mL, 11.47 mmol)을 천천히 첨가하였다.-40 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, t-BuOH (7.34 mL, 76.7 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음과 $NaHCO_3$ (sat. aq.)의 혼합물 상에 천천히 부었다. 수층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 용리액으로 EtOAc/Hex (5 %)를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (200 mg, 0.682 mmol, 7 %)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0735] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.84 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 11H), 1.36-1.23 (m, 6H).

[0737] 단계 3: tert-부틸 9-아미노노나노에이트의 제조

[0738] 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (200 mg, 0.682 mmol)의 용액에 MeOH 중 7 N NH_3를 첨가하고 50℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 8 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (48 mg, 0.209 mmol, 30 %)을 수득하였다.

[0739] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 11H), 1.37-1.21 (m, 6H).

[0741] 단계 4: tert-부틸 9-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)노나노에이트의 제조

[0742] DMSO 중의 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (48 mg, 0.209 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (48 mg, 0.209 mmol), DIPEA (0.045 mL, 0.261 mmol)를 넣고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hex = 33 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (20 mg, 0.041 mmol, 23 %)을 수득하였다.

[0743] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93-2.69 (m, 3H), 2.24-2.17 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.38 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 6H).

[0745] 단계 5: 9-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)노난 산의 제조

[0746] DCM (2 ml) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (20 mg, 0.041 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 황색 오일로서 목적 화합물 (263 mg, 미정제)을 수득하였다.

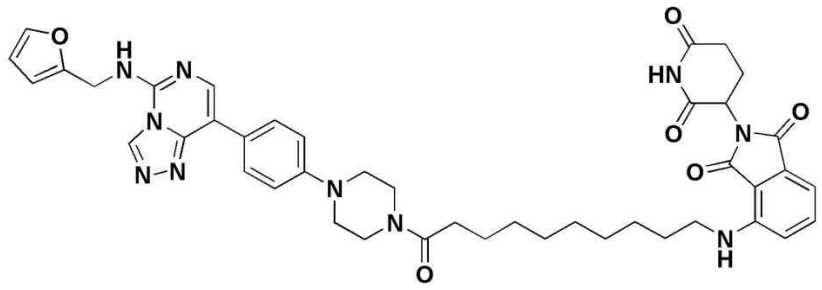
[0747] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.61-6.47 (m, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 3.36-3.23 (m, 2H), 2.97-2.71 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.64-1.39 (m, 4H), 1.40-1.00 (m, 10H).

[0749] 단계 6: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((9-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-9-옥소노닐)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0750] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (17mg, 0.041mmol)의 용액에 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (17mg, 0.041mmol), EDCI HCl (9mg, 0.045mmol), HOBt H_2O (7mg, 0.041mmol), DIPEA (0.028 mL, 0.164 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (8 mg, 0.010 mmol, 24 %)을 수득하였다.

[0751] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 6H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* 787.1 $[M+H]^+$, 785.0 $[M-H]^-$

[0753] **<실시예 6> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0754]

[0755] 단계 1: 11-아미노운데칸 산의 제조

[0756] 수산화 암모늄 (28 % NH_3) 중의 11-브로모운데칸 산 (5.00 g, 18.9 mmol)의 용액에, 반응 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에서 증발시켜 고체를 수득하고 DCM으로 세척하여 갈색 고체로서 목적 화합물 (1.90 g, 9.44 mmol, 50 %)을 수득하였다.

[0757] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6.73 (s, 2H), 2.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.62-1.40 (m, 4H), 1.38-1.12 (m, 12H).

[0759] 단계 2: tert-부틸 11-아미노운데카노에이트의 제조

[0760] 티오닐 클로라이드 (24.80 ml, 24.8 mmol) 중의 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (500 mg, 2.48 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하였다. t-BuOH (6 ml) 중의 $NaHCO_3$ (458 mg, 5.45 mmol) 용액을 교반하에 잔류물에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (30 ml) 및 NaOH (1M, aq) (20 ml)에 용해시켰다. 합쳐진 유기층을 물 (30 ml) 및 염수 (20 ml x 3)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 목적 화합물 (521 mg, 2.02 mmol, 81 %)를 황색 투명 오일로 수득하였다.

[0761] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.64-1.45 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.36-1.21 (m, 12H).

[0763] 단계 3: tert-부틸 11-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)운데카노에이트의 제조

[0764] DMF 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (300 mg, 1.16 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (320 mg, 1.16 mmol), DIPEA (0.304 mL, 1725 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hx = 33 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (100 mg, 0.195 mmol, 16 %)을 수득하였다.

[0765] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 3.25 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.93-2.69 (m, 3H), 2.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.16 (m, 12H).

[0767] 단계 4: 11-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)운데칸 산의 제조

[0768] DCM (2 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.195 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된

혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 황색 오일로서 목적 화합물 (100 mg, 미정제)을 수득하였다.

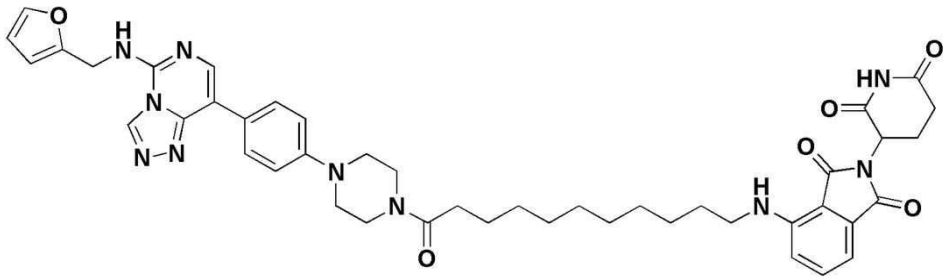
[0769] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 3.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.97-2.78 (m, 1H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.64-1.41 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 12H).

[0771] 단계 5: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((10-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0772] DMF 중의 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.072 mmol)의 용액에 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (32 mg, 0.072 mmol), HATU (41 mg, 0.109 mmol), DIPEA (0.051 mL, 0.291 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 3 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (18 mg, 0.024 mmol, 34 %)을 수득하였다.

[0773] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 6H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 8H).

[0775] **<실시예 7> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(11-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-11-옥소운데실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0776]

[0777] 단계 1: tert-부틸 10-아미노데카노에이트의 제조

[0778] 티오닐 클로라이드 (16 ml, 16.0 mmol) 중의 8-아미노옥탄산 (300 mg, 1.60 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반한 후, 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하였다. t-BuOH (8 ml) 중 $NaHCO_3$ (90 mg, 3.20 mmol)의 용액을 교반하에 잔류물에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (30 ml) 및 NaOH (1M, aq) (20 ml)에 용해시켰다. 합한 유기층을 물 (30 ml) 및 염수 (20 ml ×3)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (290 mg, 1.18 mmol, 74 %)을 노란색 투명오일로 수득하였다.

[0780] 단계 2: tert-부틸 10-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)데카노에이트의 제조

[0781] DMSO 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (290 mg, 1.19 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (330 mg, 1.19 mmol), DIPEA (0.3 mL, 1.78 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hx = 33 %를 사용하여 실리카 겔

컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (190 mg, 0.380 mmol, 32 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0782] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 3.27 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.46 (s, 11H), 1.32 (s, 9H).

[0784] 단계 3: 10-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)데칸 산의 제조

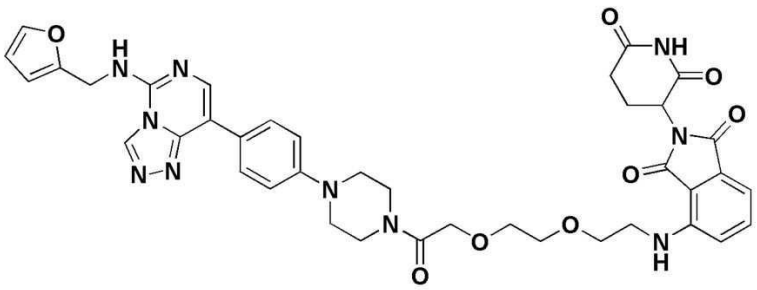
[0785] DCM (2 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (190 mg, 0.380 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 목적 화합물 (190 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0787] 단계 4: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((11-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-11-옥소운데실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0788] DMF 중의 (2R,4R)-1-((R)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (30 mg, 0.072 mmol)의 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (34 mg, 0.072 mmol), HATU (41 mg, 0.109 mmol), DIPEA (0.051 mL, 0.291 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (18 mg, 0.022 mmol, 30 %)을 수득하였다.

[0789] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 6.22 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.95-4.89 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 6H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.46-1.29 (m, 12H).

[0791] **<실시예 8> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0792]

[0793] 단계 1: tert-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0794] THF (30 mL) 중 디에틸렌 글리콜 (2.0 g, 18.86 mmol), tert-부틸 브로모아세테이트 (2.76 mL, 18.86 mmol) 및 NaH (225 mg, 5.66 mmol)의 용액을 0 ℃ → 실온으로 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산의 0 내지 70 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (946 mg, 9.42 mmol, 22 %)을 얻었다.

[0795] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 7H), 3.65-3.60 (m, 2H), 1.48 (d, J = 1.2 Hz, 9H).

[0797] 단계 2: tert-부틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0798] DCM (13 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (946 mg, 4.29 mmol), TsCl (1.07 mg, 5.58 mmol) 및 TEA (66 mL, 4.72 mmol)의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산의 0 내지 30 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (214 mg, 0.57 mmol, 41 %)을 얻었다.

[0799] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCL_3$) δ 7.83-7.78 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0801] 단계 3: tert-부틸 2-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0802] 아세톤 (10 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (654 mg, 1.75 mmol) 및 NaI (524 mg, 3.49 mmol)의 용액을 2 시간 동안 N_2로 환류시켰다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (143 mg, 0.43 mmol, 76 %)를 수득하였다.

[0803] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0805] 단계 4: tert-부틸 2-(2-(2-아자이도에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0806] DMF (5 mL) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (600 mg, 1.82 mmol) 및 NaN_3 (472 mg, 7.27 mmol)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시킨 다음 EA로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (304 mg, 1.23 mmol)을 수득하였다.

[0807] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.41 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0809] 단계 5: tert-부틸 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0810] EtOH (27 mL) 중의 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (304 mg, 1.24 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (70 mg)의 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 환경 하에서 실온에서 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 진공 하에서 건조시켜 목적 화합물 (200 mg, 0.912 mmol, 74 %)를 수득하였다.

[0811] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0813] 단계 6: tert-부틸 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0814] 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (510 mg, 0.88 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (243 mg, 0.88 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.20 mmol)의 DMF (3.5 mL)의 용액을 90 ℃에서 16 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O에 붓고 형성된 고체를 여과하였다. 이 고체를 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 0 내지 50 % 구배)로 추가 정제하여 목적 화합물 (220 mg, 0.462 mmol)을 얻었다.

[0815] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.1, 0.7 Hz,

1H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.81-3.62 (m, 6H), 3.49 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.88-2.65 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0817] 단계 7: 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)아세트산의 제조

[0818] 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (220 0.46 mmol) 및 TFA (4 mL)의 DCM (6 mL)의 용액을 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (120 mg, 0.28 mmol)을 얻었다.

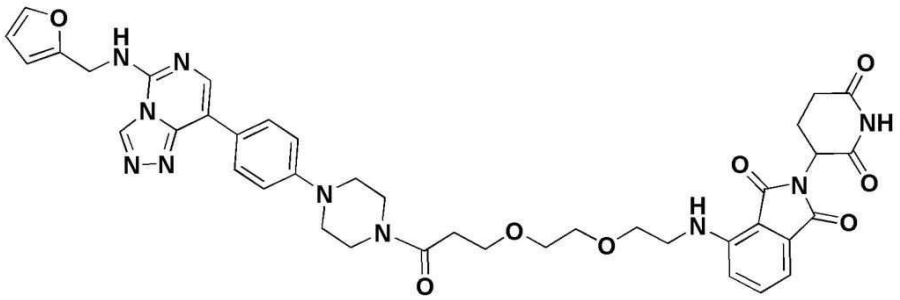
[0819] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.19 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.80-3.73 (m, 6H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 1H).

[0821] 단계 8: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0822] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (15mg, 0.036mmol)의 용액에 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (15mg, 0.036mmol), HATU (20mg, 0.054mmol), DIPEA (0.019mL, 0.108mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 6 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 최종 목적 화합물 (4 mg, 0.005 mmol, 14 %)을 수득하였다.

[0823] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 6.44-6.35 (m, 2H), 4.93-4.88 (m, 3H), 4.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.84-3.66 (m, 10H), 3.49 (q, J = 5.3 Hz, 2H), 3.36-3.15 (m, 4H), 2.91-2.63 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z 777.0 $[M+H]^+$, 775.0 $[M-H]^-$

[0825] **<실시예 9> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0826]

[0827] 단계 1: tert-부틸 3-((5-히드록시펜틸)옥시)프로파노에이트의 제조

[0828] THF (30 mL) 중 디에틸렌 글리콜 (2.0 g, 18.86 mmol), tert-부틸 아크릴레이트 (2.76 mL, 18.86 mmol) 및 NaH (225 mg, 5.66 mmol) 용액을 0 ℃에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산의 0 내지 70 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (900 mg, 혼합물)을 얻었다.

[0830] 단계 2: tert-부틸 3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)프로판의 제조

[0831] DCM (6 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (946 mg, 4.29 mmol)의 용액에 TsCl (478 mg, 2.50 mmol) 및 TEA (0.30 mL, 2.11 mmol)를 첨가하고 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 0 내지 30 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (900 mg, 2.08 mmol, 2 단계에 대해 37 %)을 얻었다.

[0832] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.55 (q, J = 1.4 Hz, 4H), 2.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

[0834] 단계 3: tert-부틸 3-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)프로파노에이트의 제조

[0835] 아세톤 (40 mL) 중의 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (900 mg, 2.32 mmol) 및 NaI (2.1 g, 13.90 mmol)의 용액에 4 시간 N_2 환류시켰다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (700 mg, 2.03 mmol)을 얻었다.

[0836] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.79-3.68 (m, 4H), 3.68-3.59 (m, 4H), 3.29-3.21 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0838] 단계 4: tert-부틸 3-(2-(2-아자이도에톡시)에톡시)프로파노에이트의 제조

[0839] DMF (10 mL) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (700 mg, 2.03 mmol) 및 NaN_3 (529 mg, 8.14 mmol)의 용액을 N_2로 환류하에 16 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 용매를 진공에서 제거하여 목적 화합물 (478 mg, 1.84 mmol)을 얻었다.

[0840] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.69-3.59 (m, 6H), 3.39 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0842] 단계 5: tert-부틸 3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)프로파노에이트의 제조

[0843] EtOH (2 mL) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (80 mg, 1.24 mmol) 및 $Pd(OH)_2/C$ (20 mg)의 용액을 실온에서 8시간 교반하였다. 반응 혼합물을 수소 기체 환경하에서 실온에서 교반하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 용매를 진공하에 건조시켜 목적 화합물 (304 mg, 1.30 mmol, 71 %)을 얻었다.

[0844] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.50 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0846] 단계 6: tert-부틸 3-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)프로파노에이트의 제조

[0847] 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (270 mg, 0.88 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (243 mg, 0.88 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.20 mmol)의 DMF (3.5 mL)의 용액을 90 ℃에서 16 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H_2O에 붓고 형성된 고체를 여과하였다. 이 고체를 실리카 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 0 내지 30 % 구배)로 추가로 정제하여 목적 화합물 (35 mg, 0.071 mmol)을 얻었다.

[0848] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.1, 5.4 Hz, 1H), 3.76-3.69 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.51-3.42 (m, 2H), 2.94-2.68 (m, 3H), 2.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0850] 단계 7: 3-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)프로파논 산의 제조

[0851] DCM (6.0 mL) 중 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (168 0.34 mmol) 및 TFA (4.0 mL)의 용액을 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (130 mg, 0.29 mmol)을 얻었다.

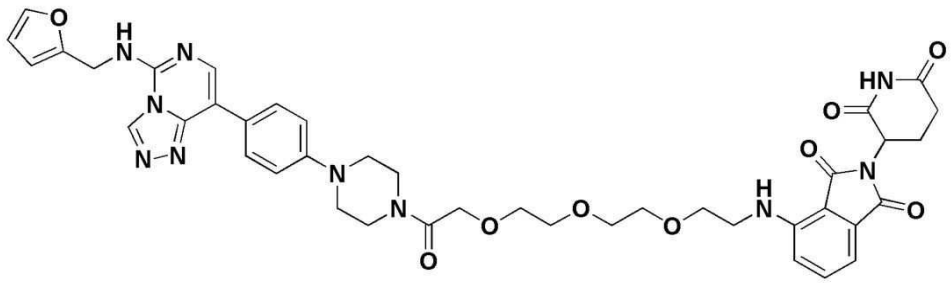
[0852] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.97-4.88 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.82-3.64 (m, 9H), 3.52-3.41 (m, 3H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H).

[0854] 단계 8: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((2-(2-(3-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-3-옥소프로폭시)에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0855] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (15mg, 0.036mmol)의 용액에 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (15mg, 0.036mmol), HATU (20mg, 0.054mmol), DIPEA (0.019mL, 0.108mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 6 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 최종 목적 화합물 (2 mg, 0.003 mmol, 8 %)을 수득하였다.

[0856] ^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55-6.42 (m, 2H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89-3.77 (m, 4H), 3.68 (d, J = 14.1 Hz, 9H), 3.45 (q, J = 5.7 Hz, 3H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.92-2.59 (m, 6H), 2.19-2.07 (m, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z 791.0 $[M+H]^+$, 788.9 $[M-H]^-$

[0858] **<실시예 10> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)에틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0859]

[0860] 단계 1: tert-부틸 2-(2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0861] 0 ℃에 THF (50 mL) 중 2-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)에탄올 (5 g, 29.8 mmol), tert-부틸브로모아세테이트 (4.40 mL, 29.8 mmol)의 용액에 칼륨 tert-부톡사이드 (5.01 g, 44.6 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (200 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을

$MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 EA/Hx (20 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (1.81 g, 6.40 mmol, 22 %)를 무색의 오일로서 수득하였다.

[0862] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.04 (s, 1H), 3.79-3.62 (m, J = 7.5 Hz, 12H), 1.49 (s, 9H)

[0864] 단계 2: tert-부틸 2-(2-(2-(2-아자이도에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0865] 상기 단계 1에서 제조된 화합물 (300 mg, 1.06 mmol)의 DMF(4 mL) 용액에, 소듐 아자이드 (552 mg, 8.49 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 120 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 EA/Hx (20 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (287 mg, 0.992 mmol, 93 %)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[0866] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.78-3.60 (m, 10H), 3.39 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0868] 단계 3: tert-부틸 2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0869] THF (3 mL)-H_2O (0.03 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (200 mg, 0.691 mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀 (272 mg, 1.04 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 희석한 다음 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 MeOH/DCM (7 %)을 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로서 목적 화합물 (85mg, 0.323mmol, 47 %)을 수득하였다.

[0870] ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 3.92 (s, 2H), 3.68-3.49 (m, 8H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0872] 단계 4: tert-부틸 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0873] DMF (1 mL) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (85 mg, 0.323 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (107 mg, 0.387 mmol)의 용액에 DIPEA (0.084 mL, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hex 40 %를 용리액으로서 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여서 목적 화합물 (55 mg, 0.106 mmol, 33 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0874] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.77-3.60 (m, 10H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.93-2.66 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0876] 단계 5: tert-부틸 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0877] DCM (3 mL) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (55 mg, 0.323 mmol)의 용액에 TFA (2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (50 mg, 0.106 mmol, quant.)을 오일로서 수득하였다.

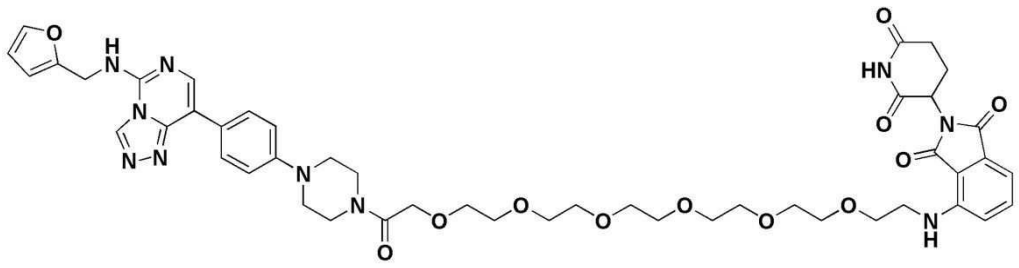
[0878] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.82-3.67 (m, 10H), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H).

[0880] 단계 6: tert-부틸 2-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[0881] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (11mg, 0.026mmol)의 용액에, 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (12mg, 0.026mmol), HATU (15mg, 0.039mmol), DIPEA (0.018mL, 0.104mmol)을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 6 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 목적 화합물 (4mg, 0.005mmol, 18 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0882] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93-6.81 (m, 1H), 6.55-6.43 (m, 2H), 6.41-6.33 (m, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.77-3.65 (m, 14H), 3.42 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.91-2.68 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H); LC/MS (ESI) m/z 821.0 $[M+H]^+$, 818.9 $[M-H]^-$

[0884] **<실시예 11> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(20-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[0885]

[0886] 단계 1: 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[0887] DCM (50 ml) 중 테트라에틸렌 글리콜 모노벤질 에테르 (3 g, 10.55 mmol)의 용액에 TEA (4.41 ml, 31.65 mmol), DMAP (128 mg, 1.05 mmol)를 실온에서 첨가한 다음, p-TsCl (4.02 g, 21.10 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 45 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로 목적 화합물 (4.50g, 10.26mmol, 97 %)을 얻었다.

[0888] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 7.32-7.24 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.72-3.64 (m, 5H), 3.64-3.55 (m, 9H), 2.44 (s, 3H).

[0890] 단계 2: 1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-올의 제조

[0891] 디에틸렌 글리콜 (50 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (3 g, 10.26 mmol)의 용액에 NaOH (1.23 g, 30.78 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×5)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였

다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (DCM/MeOH = 5 %) → EtOAc을 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로 목적 화합물 (2.41 g, 6.47 mmol, 63 %)을 얻었다.

[0892] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 7.31-7.22 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.76-3.57 (m, 22H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.20 (s, 1H).

[0894] 단계 3: tert-부틸 1-페닐-2,5,8,11,14,17,20-헵타옥사도코산-22-오에이트의 제조

[0895] DCM (15 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (2.60 g, 6.98 mmol)의 용액에 37 % aq. NaOH (15 ml), t-부틸 브로모아세테이트 (4.12 ml, 27.9 mmol), TBAB (2.30 g, 7.12 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 60 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로 목적 화합물 (1.81 g, 3.72 mmol, 53 %)을 얻었다.

[0896] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 7.32-7.24 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.67-3.60 (m, 20H), 1.47 (s, 9H).

[0898] 단계 4: tert-부틸 20-히드록시-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0899] EtOH (50 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (1.81 g, 3.72 mmol)의 용액에 Pd/C (10 중량 %) (156 mg)를 첨가하고 생성된 혼합물을 수소하에 두었다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올을 사용하여 수회 세척하였다. 여액을 진공 농축시켜 오일로 목적 화합물 (1.39g, 3.50mmol, 94 %)을 오일로 얻었다.

[0900] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (s, 2H), 3.77-3.58 (m, 24H), 2.65 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

[0902] 단계 5: tert-부틸 20-(토실옥시)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0903] DCM (10 ml) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (500 mg, 1.26 mmol)의 용액에 TEA (0.527 ml, 3.78 mmol), DMAP (15 mg, 0.13 mmol)를 실온에서 첨가한 후, TsCl (480 mg, 2.52 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (MeOH/DCM = 5 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 갈색 오일로 목적 화합물 (643 mg, 1.16 mmol, 92 %)을 얻었다.

[0904] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72-3.61 (m, 18H), 3.58 (s, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0906] 단계 6: tert-부틸 20-아이오도-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0907] 아세톤 (10 ml) 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (643 mg, 1.17 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (700 mg, 4.67 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx = 55 %)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 투명 오일로서 목적 화합물 (413 mg, 0.815 mmol, 70 %)을 얻었다.

[0908] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (s, 2H), 3.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.68-3.63 (m,

16H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0910] 단계 7: tert-부틸 20-아자이도-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0911] DMF (5 ml) 중 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (400 mg, 0.790 mmol)의 용액에 소듐 아자이드 (77 mg, 1.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 황색 투명 오일로서 목적 화합물 (110 mg, 0.260 mmol, 33 %)을 얻었다.

[0912] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.70-3.60 (m, 18H), 3.40 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0914] 단계 8: tert-부틸 20-아미노-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0915] EtOH (5 ml) 중 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (96 mg, 0.227 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$ (24 mg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소하에 두었다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올을 사용하여 수회 세척하였다. 여액을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (100 mg, 미정제)을 얻었다.

[0917] 단계 9: tert-부틸 20-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[0918] DMF 중 상기 단계 8에서 제조한 화합물 (40 mg, 0.101 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (25 mg, 0.050 mmol), DIPEA (0.026 mL, 0.151 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (17 mg, 0.026 mmol, 25 %)을 얻었다.

[0919] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 22H), 3.47 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

[0921] 단계 10: 20-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사논 산의 제조

[0922] DCM (1 ml) 중 상기 단계 9에서 제조한 화합물 (17 mg, 0.026 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (20 mg, quant)을 얻었다.

[0923] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.81-3.57 (m, 22H), 3.47 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.96-2.68 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 1H).

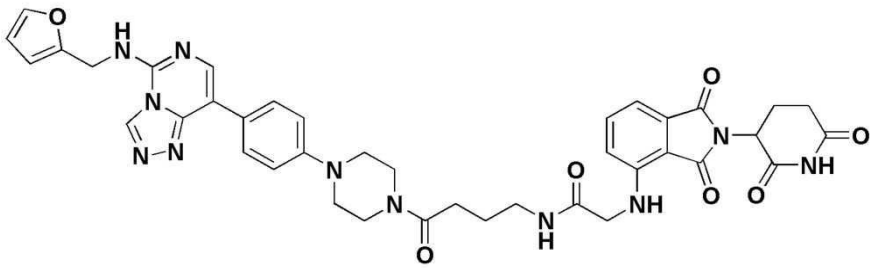
[0925] 단계 11: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((20-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0926] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (11mg, 0.026mmol)의 용액에 상기 단계 10에서 제조한 화합물 (15mg, 0.026mmol), HATU (15mg, 0.039mmol),

DIPEA (0.018mL, 0.104mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 녹색 고체로서 목적 화합물 (1.6 mg, 0.001 mmol, 6 %)을 얻었다.

[0927] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.88 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.78-3.55 (m, 22H), 3.45 (s, 2H), 3.35-3.21 (m, 4H), 2.91-2.68 (m, 3H), 2.07-1.95 (m, 1H).

[0929] **<실시예 12> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드의 제조**



[0930]

[0931] 단계 1: 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부탄 산의 제조

[0932] 1,4-디옥산 : 물 (2 : 1) (12 mL) 중 4-아미노부탄 산 (500 mg, 4.84 mmol)의 용액에 2 M NaOH (aq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 디-tert-부틸디카보네이트 (1.22 mL, 5.33 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 1M HCl로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 DCM / MeOH = 6 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.09g, quant)을 수득하였다.

[0933] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.31-3.03 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.82 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0935] 단계 2: tert-부틸 (4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)카바메이트의 제조

[0936] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (212 mg, 0.514 mmol)의 용액에 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (105 mg, 0.514 mmol), HATU (293 mg, 0.772 mmol), DIPEA (0.538 mL, 2.06 mmol) 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hex = 55 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 베이지 색 고체로서 목적 화합물 (196 mg, 0.349 mmol, 68 %)을 수득하였다.

[0937] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.53 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 4.91-4.77 (m, 3H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 6H), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0939] 단계 3: 4-아미노-1-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부탄-1-온의 제조

[0940] DCM (6 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (196 mg, 0.349 mmol)의 용액에 디옥산 (3 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (150 mg, 미정제)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

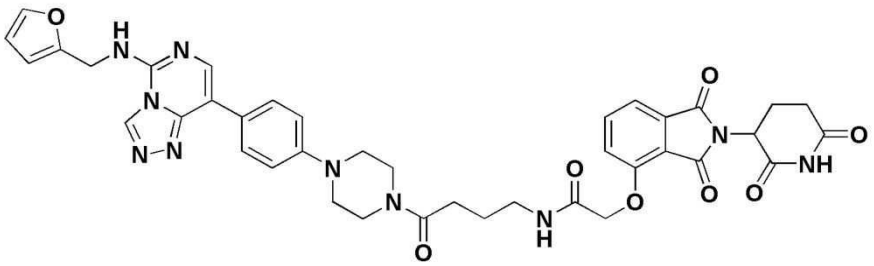
[0941] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.38 (s, 3H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.33-3.16 (m, 4H), 2.88-2.78 (m, 2H), 1.80 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

[0943] 단계 4: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드의 제조

[0944] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol) 용액에 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (10 mg, 0.013 mmol, 25 %)를 수득하였다.

[0945] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.3Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.33 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.21-3.16 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.94-2.70 (m, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z 774.1 $[M+H]^+$, 772.1 $[M-H]^-$

[0947] **<실시예 13> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드의 제조**



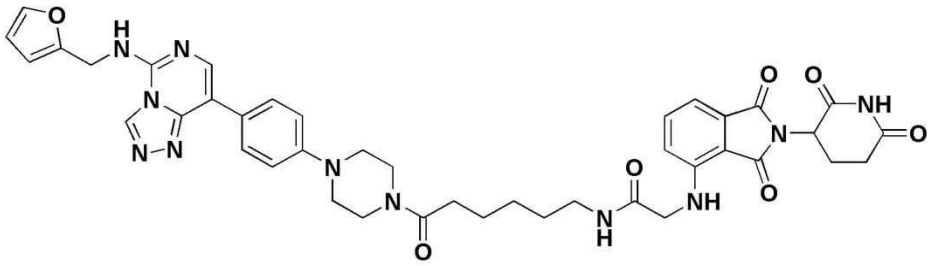
[0948]

[0949] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에, 상기실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 MeOH / DCM = 5 % X2를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (7 mg, 0.009 mmol, 17 %)을 수득하였다.

[0950] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ9.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.93-4.85 (m, 3H), 4.66 (q, J = 14.1 Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 3H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.38-3.27 (m,

2H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.83-2.64 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 775.1 $[M+H]^+$, 773.0 $[M-H]^-$

[0952] **<실시예 14> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드의 제조**

[0953] 

[0954] 단계 1: tert-부틸 6-아미노헥사노에이트의 제조

[0955] 티오닐 클로라이드 (76.2 ml, 76.2 mmol) 중 6-아미노헥산 산 (1 g, 7.62 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 그 후 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하였다. t-BuOH (10 ml) 중 $NaHCO_3$ (1.40 g, 16.7 mmol)의 용액을 교반하에 잔류물에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (30 ml) 및 NaOH (1M, aq) (20 ml)에 용해시켰다. 합한 유기층을 물 (30 ml) 및 염수 (20 ml ×3)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 목적 화합물 (521 mg, 6.94 mmol, 91 %)을 황색 투명 오일로 수득하였습니다.

[0956] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[0958] 단계 2: tert-부틸 6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥사노에이트의 제조

[0959] DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 6-아미노헥사노에이트 (100 mg, 0.53 mmol), (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리신 (178 mg, 0.53 mmol), HATU (223 mg, 0.59 mmol) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.33 mmol)의 용액을 90 ℃에서 16 시간 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H2O에 붓고 형성된 고체를 여과하였다. 이를 실리카 크로마토그래피 (MeOH / DCM의 0 내지 10 % 구배)로 더 정제하여 목적 화합물 (136 mg, 0.271 mmol, 51 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0960] ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.94-2.72 (m, 4H), 2.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.60-1.46 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[0962] 단계 3: 6-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)헥산 산의 제조

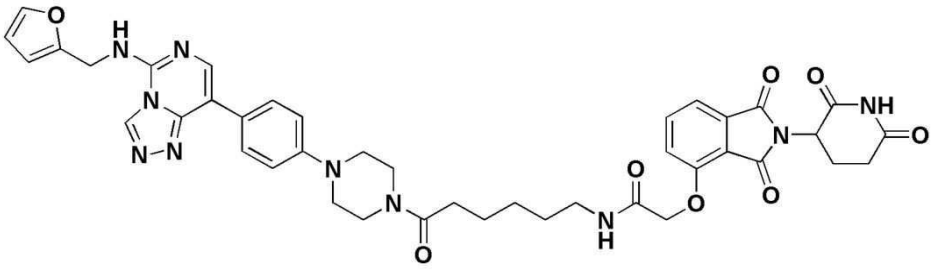
[0963] DCM (2 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (136 mg, 0.271 mmol) 및 TFA (1 mL)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 목적 화합물 (130 mg , 미정제의)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0965] 단계 4: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드의 제조

[0966] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20 mg, 0.048 mmol)의 용액에 상기 단계 3에서제조한 화합물 (22 mg, 0.048 mmol), HATU (27 mg, 0.073 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.192 mmol) 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (3 mg, 0.004 mmol, 12 %)을 수득하였다.

[0967] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.31 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.95-2.69 (m, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 802.1 $[M+H]^+$, 800.0 $[M-H]^-$

[0969] **<실시예 15> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드의 제조**

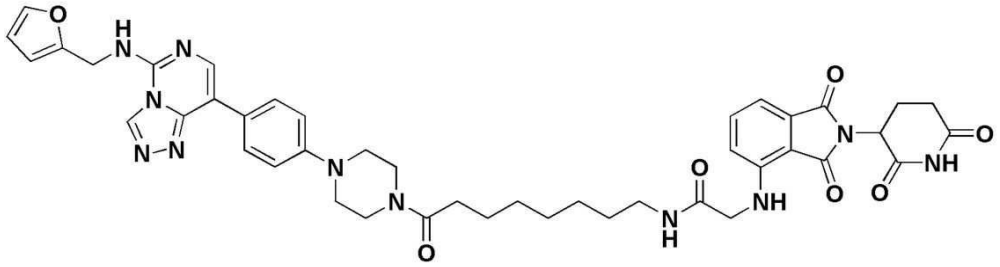


[0970]

[0971] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20 mg, 0.048 mmol)의 용액에 상기 실시예 14의 단계 3에서 제조한 화합물 (22 mg, 0.048 mmol), HATU (27 mg, 0.073 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.192 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (17 mg, 0.021 mmol, 44 %)을 수득하였다.

[0972] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.74 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.72-4.58 (m, 2H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 4H), 1.51-1.39 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 803.0 $[M+H]^+$, 801.0 $[M-H]^-$

[0974] **<실시예 16> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드의 제조**



[0975]

[0976] 단계 1: 8-((tert-부톡시카보닐)아미노)옥탄 산의 제조

[0977] 1,4-디옥산 : 물 (2 : 1) (30ml) 중의 8-아미노옥탄산 용액에 2M NaOH (aq.)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 디-tert-부틸디카보네이트를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 1M HCl로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 농축시켜 아이보리 고체로서 목적 화합물을 수득하였다.

[0978] ^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 4.53 (s, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 11H), 1.39-1.26 (m, 6H).

[0980] 단계 2: tert-부틸 (8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)카바메이트의 제조

[0981] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (150 mg, 0.364 mmol)의 용액에 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (95 mg, 0.364 mmol), HATU (208 mg, 0.546 mmol), DIPEA (0.253 mL, 1.45 mmol) 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 DCM / MeOH = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체인 목적 화합물 (154 mg, 0.249 mmol, 68 %)을 수득하였다.

[0982] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33-8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.66-6.55 (m, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.30-3.17 (m, 4H), 3.10 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 11H), 1.40-1.28 (m, 6H).

[0984] 단계 3: 8-아미노-1-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥탄-1-온의 제조

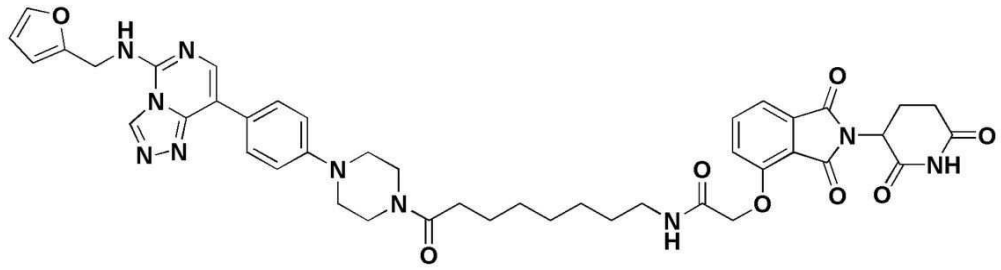
[0985] DCM (3 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (154 mg, 0.249 mmol)의 용액에 디옥산 (1.5 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 옅은 황색 고체인 목적 화합물 (150 mg, 미정제)를 수득하였다.

[0987] 단계 4: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드의 제조

[0988] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에, 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (12 mg, 0.014 mmol, 28 %)을 수득하였다.

[0989] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.56-6.46 (m, 2H), 6.40-6.34 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 6H), 2.95-2.70 (m, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 6H).

[0991] **<실시예 17> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드의 제조**

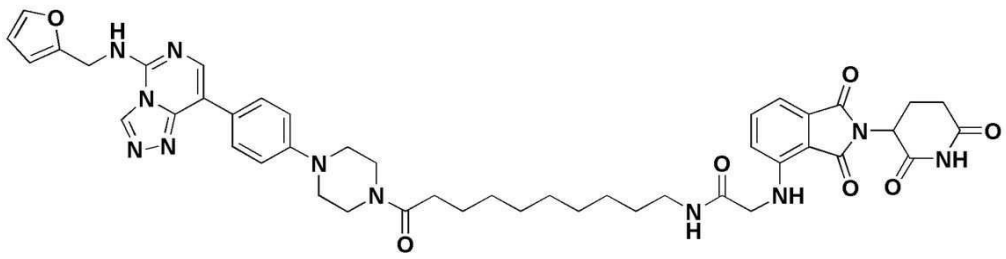


[0992]

[0993] DMF 중 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에, 전 실시예 16의 3단계에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 목적 화합물 (6 mg, 0.007 mmol, 14 %)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

[0994] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.97-2.73 (m, 3H), 2.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.47-1.34 (m, 6H).

[0996] **<실시예 18> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드의 제조**



[0997]

[0998] 단계 1: 10-아미노데칸 산의 제조

[0999] 수산화 암모늄 (28 % NH_3) 중의 10-브로모데칸 산 (1.88 g, 7.48 mmol)의 용액에, 반응 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 용액을 감압하에 증발시켜 목적 화합물 (1.54 g, quant)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

[1000] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.00 (s, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.63-1.42 (m,

4H), 1.43-1.06 (m, 12H).

[1002] 단계 2: 10-((tert-부톡시카보닐)아미노)데칸 산의 제조

[1003] 1,4-디옥산 : 물 (2 : 1) (12 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (500 mg, 2.48 mmol)의 용액에 2 M NaOH (aq.)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 디-tert-부틸디카보네이트 (0.627 mL, 2.73 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 증발시키고 1M HCl로 pH 2로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 농축시켜 투명한 오일로서 목적 화합물 (482 mg, 1.67 mmol, 67 %)을 수득하였다.

[1004] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63 (s, 1H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 11H), 1.38-1.20 (m, 10H).

[1006] 단계 3: tert-부틸 (10-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)카바메이트의 제조

[1007] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (150 mg, 0.364 mmol)의 용액에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (104 mg, 0.364 mmol), HATU (208 mg, 0.546 mmol), DIPEA (0.254 mL, 1.45 mmol)를 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hex = 55 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 베이지 색 고체로서 목적 화합물 (160 mg, 0.248 mmol, 68 %)을 수득하였다.

[1008] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.40 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.16-7.07 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.41-6.35 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.83-3.67 (m, 4H), 3.31-3.19 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 11H), 1.41-1.28 (m, 10H).

[1010] 단계 4: 10-아미노-1-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)데칸-1-온의 제조

[1011] DCM (4 mL) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (160 mg, 0.248 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (2 ml, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (150 mg, 미정제)을 베이지 색 고체로 수득하였다.

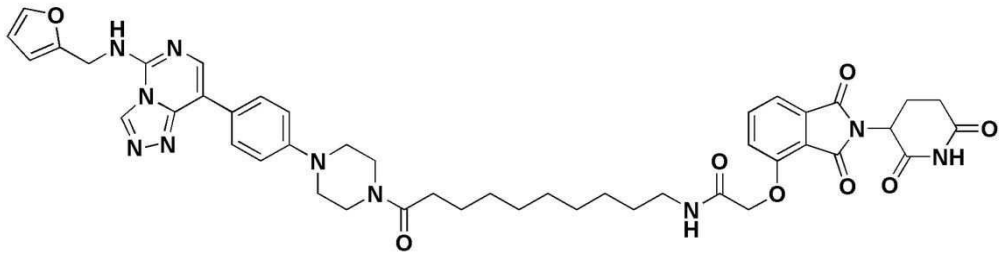
[1012] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.36-6.31 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.76-3.63 (m, 4H), 3.38-3.18 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.59-1.41 (m, 4H), 1.37-1.16 (m, 10H).

[1014] 단계 5: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-N-(10-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드의 제조

[1015] DMF 중 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에, 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 3 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (6 mg, 0.007 mmol, 13 %)을 수득하였다.

[1016] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.40-6.34 (m, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 6H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 858.1[M+H]$^+$, 856.0 [M-H]$^-$

[1018] **<실시예 19> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드의 제조**

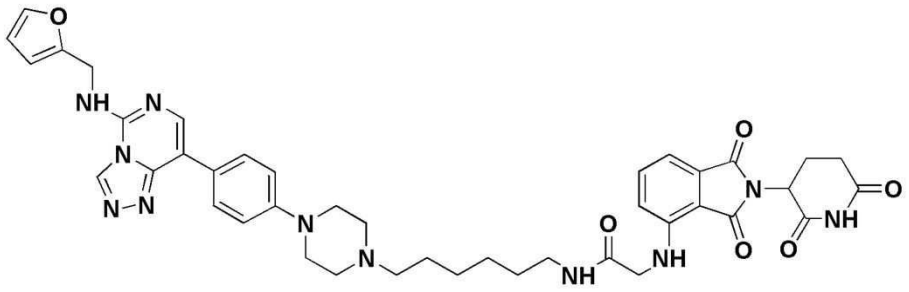


[1019]

[1020] DMF 중 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에, 상기 실시예 18의 단계 4에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 3 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (16 mg, 0.018 mmol, 36 %)을 수득하였다.

[1021] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.37 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.59 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.43-1.28 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 859.1 [M+H]$^+$, 857.1 [M-H]$^-$

[1023] **<실시예 20> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)아세트아미드의 제조**



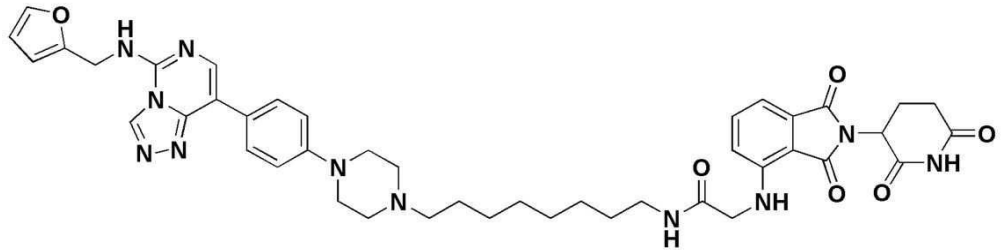
[1024]

[1025] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에 앞선 실시예 1의 단계 5에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매

를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (12 mg, 0.015 mmol, 29 %)을 수득하였다.

[1026] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.37-3.18 (m, 6H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.66-2.57 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 4H). LC/MS (ESI) *m/z* 788.1 $[M+H]^+$, 786.1 $[M-H]^-$

[1028] **<실시예 21> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)아세트아미드의 제조**

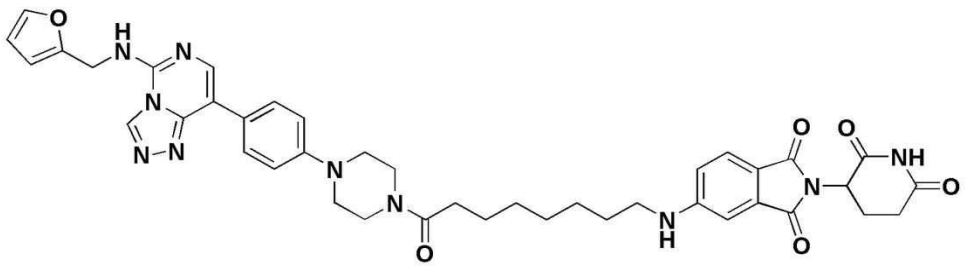


[1029]

[1030] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol) 용액에, 상기 실시예 2의 단계 5에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (10 mg, 0.012 mmol, 24 %)을 수득하였다.

[1031] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.52-6.43 (m, 2H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.33-3.20 (m, 6H), 2.97-2.69 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 4H), 2.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.56-1.43 (m, 4H), 1.35-1.17 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 816.1 $[M+H]^+$, 814.1 $[M-H]^-$

[1033] **<실시예 22> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[1034]

[1035] 단계 1: tert-부틸 8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)옥타노에이트의 제조

[1036] DMSO 중의 tert-부틸 8-아미노옥타노에이트 (117 mg, 0.543 mmol)의 용액에 5-F-탈리도마이드 (100 mg, 0.362 mmol), DIPEA (0.094 mL, 0.543 mmol)를 넣고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc

로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hx = 30 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 녹색 고체로서 목적 화합물 (36mg, 0.076mmol, 21 %)을 수득하였다.

[1037] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.00-4.89 (m, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.18 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 6H).

[1039] 단계 2: 8-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)옥탄 산의 제조

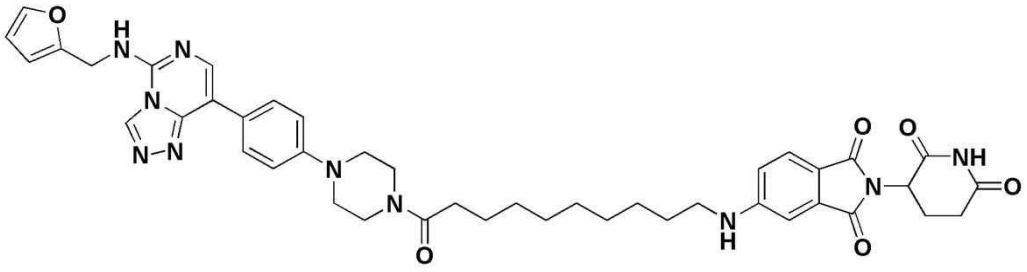
[1040] DCM (1 ml) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (36 mg, 0.076 mmol) 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 목적 화합물 (36 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1042] 단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[1043] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (25mg, 0.060mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (25mg, 0.060mmol), EDCI HCl (12mg, 0.066mmol), HOBt H2O (10mg, 0.066mmol), DIPEA (0.042 mL, 0.240 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (7 mg, 0.009 mmol, 15 %)을 수득하였다.

[1044] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 6H), 2.94-2.67 (m, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 4H), 1.48-1.36 (m, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 773.1 $[M+H]^+$, 771.0 $[M-H]^-$

[1046] **<실시예 23> 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)이소인돌린-1,3-디온의 제조**

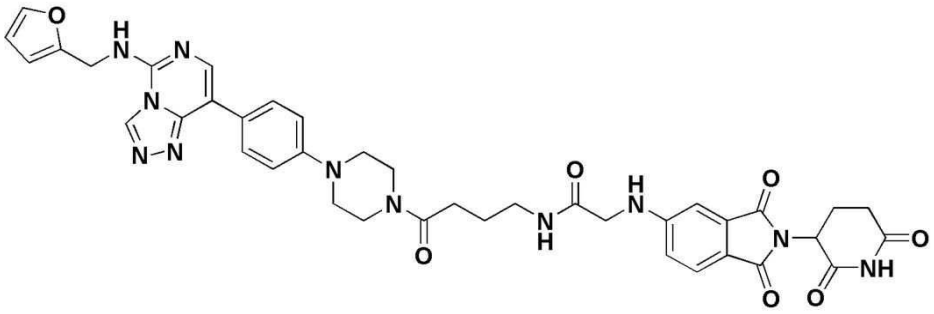


[1047]

[1048] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (13 mg, 0.031 mmol)의 용액에, 상기 실시예 18의 단계 4에서 제조한 화합물 (14 mg, 0.031 mmol), EDCI HCl (6 mg, 0.034 mmol), HOBt H_2O (5 mg, 0.031 mmol), DIPEA (0.022 mL, 0.124 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 % PREP를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (5 mg, 0.006 mmol, 20 %)을 수득하였다.

[1049] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 6H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 12H).

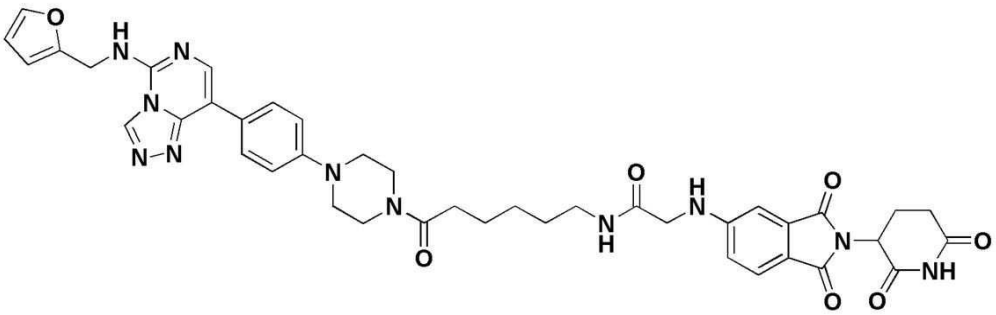
[1051] **<실시예 24> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드의 제조**

[1052] 

[1053] DMF 중 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (7 mg, 0.009 mmol, 17 %)를 수득하였다.

[1054] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 5.53 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.92-2.66 (m, 3H), 2.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 774.1 $[M+H]^+$, 772.1 $[M-H]^-$

[1056] **<실시예 25> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드의 제조**

[1057] 

[1058] 단계 1: tert-부틸 (6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)카바메이트의 제조

[1059] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (100 mg, 0.242 mmol)의 용액에 6-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥산 (56 mg, 0.242 mmol), HATU (138 mg,

0.363 mmol), DIPEA (0.168 mL, 0.968 mmol) 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 DCM / MeOH = 5 %를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (102mg, 0.173mmol, 71 %)를 베이지 색 고체로서 수득하였다.

[1060] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 2H).

[1062] 단계 2: 6-아미노-1-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥사n-1-온의 제조

[1063] DCM (3 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (102 mg, 0.173 mmol)의 용액에 디옥산 (1.5 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (101 mg, 미정제)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

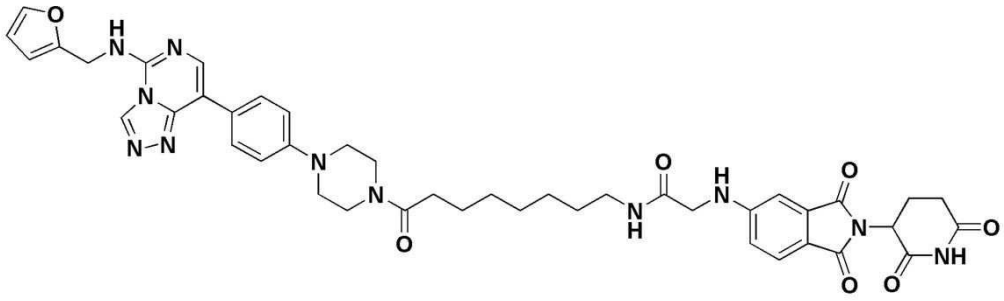
[1064] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ8.74 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 3H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 6H).

[1066] 단계 3: 2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)-N-(6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아세트아미드의 제조

[1067] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (16 mg, 0.047 mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.047 mmol), EDCl HCl (10 mg, 0.052 mmol), HOBt H2O (8 mg, 0.052 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (14 mg, 0.017 mmol, 37 %)을 수득하였다.

[1068] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.91 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.64 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 3.35 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.91-2.66 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.64 (p, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.55 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 802.1 $[M+H]^+$, 800.0 $[M-H]^-$

[1070] **<실시예 26> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드의 제조**

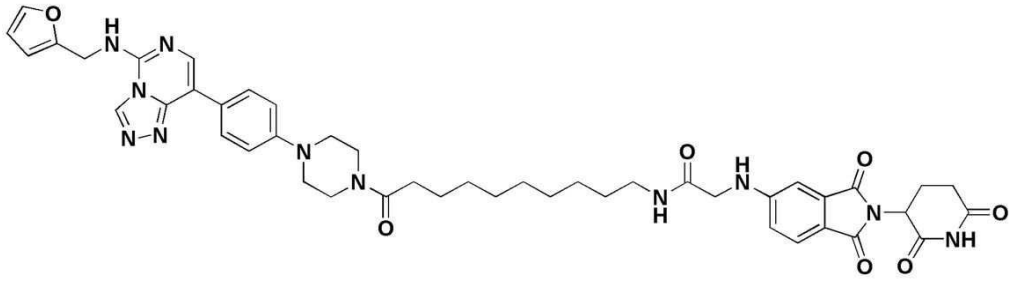


[1071]

[1072] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 16의 단계 3에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (14 mg, 0.016 mmol, 33 %)를 수득하였다.

[1073] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.61-6.51 (m, 2H), 6.41-6.33 (m, 2H), 5.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.91-2.68 (m, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* 830.1 $[M+H]^+$, 828.0 $[M-H]^-$

[1075] **<실시예 27> 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드의 제조**

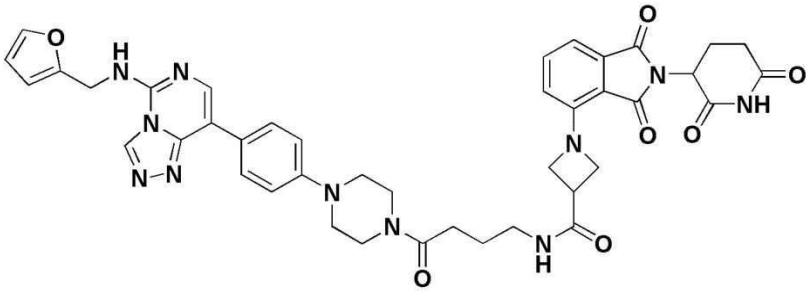


[1076]

[1077] DMF 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (11 mg, 0.034 mmol) 용액에, 실시예 18의 단계 4에서 합성한 화합물 (20 mg, 0.034 mmol), EDCI HCl (7 mg, 0.038 mmol), HOBt H2O (6 mg, 0.038 mmol), DIPEA (0.024 mL, 0.137 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (7 mg, 0.008 mmol, 24 %)을 수득하였다.

[1078] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 6.30 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.30 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 858.1 $[M+H]^+$, 856.1 $[M-H]^-$

[1080] **<실시예 28> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라잔-1-일)-4-옥소부틸)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

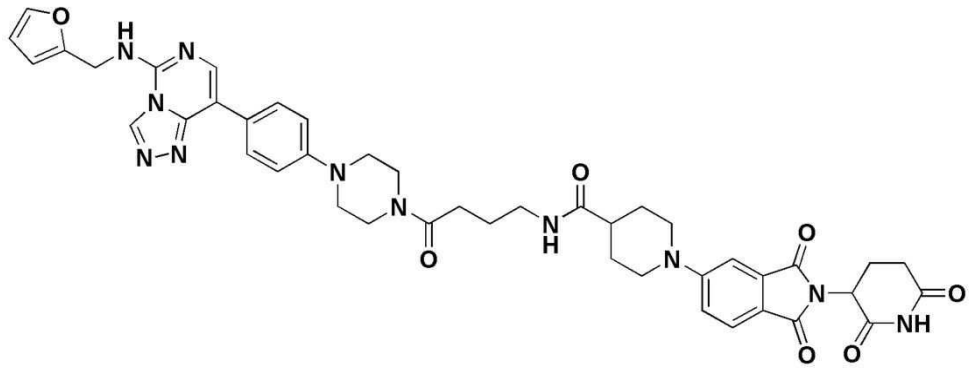


[1081]

[1082] DMF 중 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복실 산 (18 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC 상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (1.7 mg, 0.002 mmol, 4 %)를 수득하였다.

[1083] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 4H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 800.1 $[M+H]^+$, 798.1 $[M-H]^-$

[1085] **<실시예 29> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라잔-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**



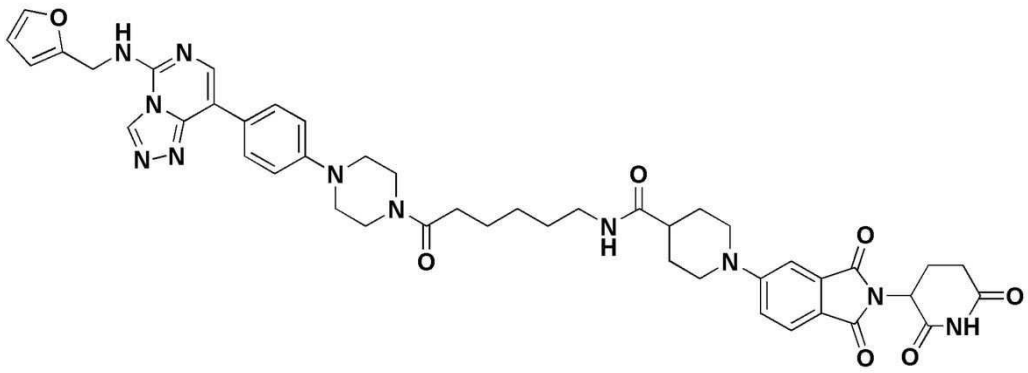
[1086]

[1087] DMF 중의 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실 산 (19 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC 상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (14 mg, 0.017 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1088] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.49 (t,

J = 5.9 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.33 (q, *J* = 6.1, 5.7 Hz, 2H), 3.29-3.16 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.93-2.67 (m, 3H), 2.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 828.2 $[M+H]^+$, 826.1 $[M-H]^-$

[1090] **<실시예 30> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**



[1091]

[1092] 단계 1: 6-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥산 산의 제조

[1093] 디옥산 / H2O (25.0 mL) 중 6-아미노산 (2.0 g, 15.25 mmol), Boc2O (4.9 mL, 21.34 mmol) 및 2M NaOH (15.0 mL)의 용액에 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그런 다음 conc. HCl을 PH4.0으로 조절하고 EA를 주입한다. 합한 유기상을 NaSO4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 %) 구배 (MeOH / DCM 구배)에 의해 정제하여 6-((tert-부 톡시 카르 보닐) 아미노) 헥산 산 , 13.4 mmol, 88 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1094] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11.54 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.54-1.34 (m, 13H).

[1096] 단계 2: tert-부틸 (6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)카바메이트의 제조

[1097] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (100 mg, 0.242 mmol)의 용액에 HSJ-18-143 (56 mg, 0.242 mmol), HATU (138 mg, 0.363 mmol), DIPEA (0.168 mL, 0.968 mmol) 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 DCM / MeOH = 5 %를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (102mg, 0.173mmol, 71 %)를 베이지 색 고체로서 수득하였다.

[1098] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 2H).

[1100] 단계 3: 6-아미노-1-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)헥사n-1-온

[1101] DCM (3 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (102 mg, 0.173 mmol)의 용액에 디옥산 (1.5 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물

(101 mg, 미정제)을 베이지 색 고체로서 수득하였다.

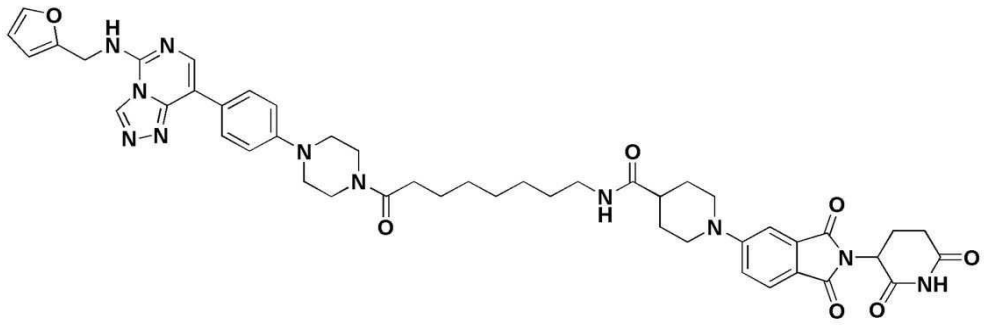
[1102] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 3H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.84-2.71 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 6H).

[1104] 단계 4: 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)피페리딘-4-카복스아미드의 제조

[1105] DMF 중 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실 산 (18 mg, 0.047 mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.047 mmol), EDCI HCl (10 mg, 0.052 mmol), HOBt H2O (8 mg, 0.052 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (21 mg, 0.024 mmol, 52 %)을 수득하였다.

[1106] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.52 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 6.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.31 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.27-3.18 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.92-2.67 (m, 3H), 2.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.56 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (p, J = 7.7 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z 856.1 $[M+H]^+$, 854.0 $[M-H]^-$

[1108] **<실시예 31> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**



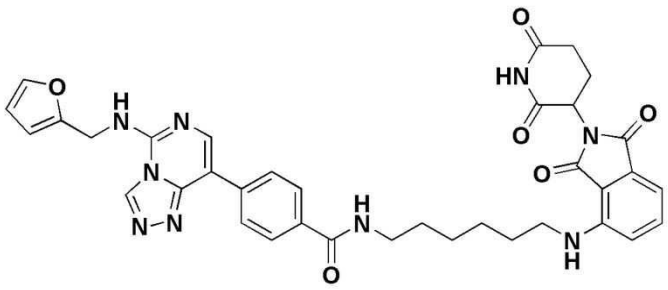
[1109]

[1110] DMF 중 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실 산 (19 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 16의 단계 3에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (22 mg, 0.024 mmol, 48 %)를 수득하였다.

[1111] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.50 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 6H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.94-2.69 (m, 3H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H),

1.56-1.45 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* 884.1 $[M+H]^+$, 882.0 $[M-H]^-$

[1113] **<실시예 32> N-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1114]

[1115] 단계 1: (tert-부틸 (6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)카바메이트)의 제조

[1116] DMSO에 용해된 N-Boc-1,6-헥산디아민 (100 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) 용액에, 4-플루오로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (128 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), DIPEA (0.3 mL, 1.4 mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반한 후, 90 °C에서 12 h 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인 용액으로 세척하였다. 이후, 유기층은 Na_2SO_4로 건조하고 여과하였다. 진공 하에 용매를 제거하고, 생성물은 용리액으로 MeOH/DCM 6%를 사용하는 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물을 제조하였다.

[1118] 단계 2: (4-((6-아미노헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온)의 제조

[1119] DCM (2 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (156 mg, 0.34 mmol) 용액에, 디옥산에 용해된 4 M HCl를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (172 mg, crude)을 제조하였다.

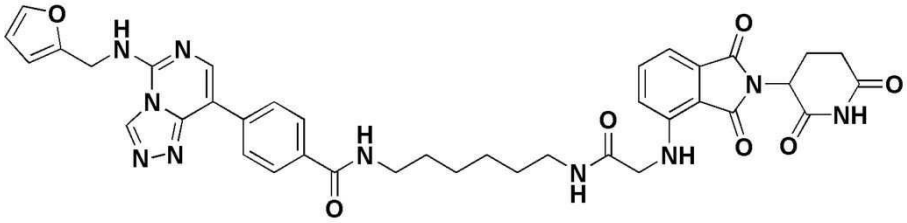
[1121] 단계 3: (N-(6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1122] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (24 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 3%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (3 mg, 0.004 mmol, 7%)을 제조하였다.

[1123] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.25 (q, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.94-4.87 (m, 3H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.29 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.91-2.67 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 690.1 $[M+H]^+$, 688.0 $[M-H]^-$

[1125] **<실시예 33> N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)헥실)-4-**

(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조



[1126]

[1127] 단계 1: (tert-부틸 (6-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미도)헥실)카바메이트)의 제조

[1128] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (100 mg, 0.298 mmol) 용액에, N-Boc-1,6-디아미노헥산 (0.066 ml, 0.298 mmol), HATU (170 mg, 0.447 mmol), DIPEA (0.207 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층은 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 EtOAc / Hex = 60%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 흰색 고체 형태로 목적 화합물 (86 mg, 0.127 mmol, 42%)을 제조하였다.

[1129] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36-8.30 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 1H), 3.47 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.34 (m, 4H).

[1131] 단계 2: (N-(6-아미노헥실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드)의 제조

[1132] DCM (2 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (68 mg, 0.127 mmol) 용액에, 1,4-디옥산 (1 mL)에 용해된 4 N HCl를 첨가하고, 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 고체를 감압 하에 DCM과 함께 여과하여 아이보리색 고체 형태로 목적 화합물 (60 mg, crude)을 제조하였다.

[1133] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.87 (s, 3H), 7.63-7.56 (m, 1H), 6.45-6.32 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.53-3.43 (m, 2H), 3.29 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 4H), 1.41-1.26 (m, 4H).

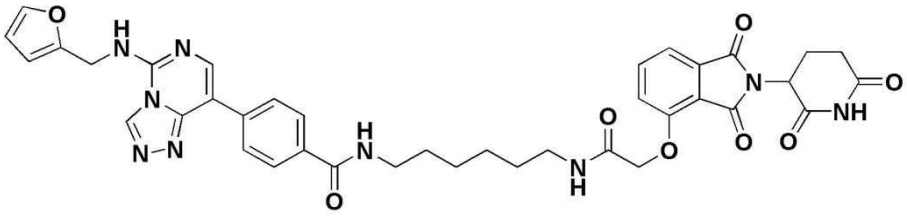
[1135] 단계 3: (N-(6-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)헥실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1136] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (18 mg, 0.055 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (26 mg, 0.055 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.060 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.060 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.220 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (17 mg, 0.022 mmol, 41%)을 제조하였다.

[1137] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.96 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 2H), 8.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* =

6.6 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 747.1 $[M+H]^+$, 745.0 [M-H]-

[1139] **<실시예 34> N-(6-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**

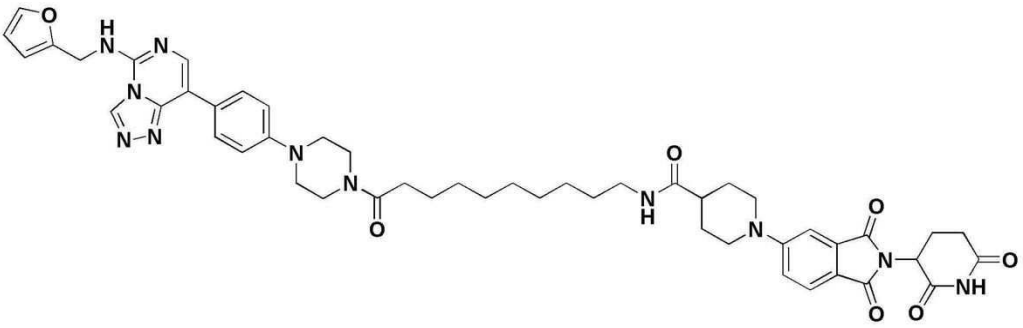


[1140]

[1141] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (18 mg, 0.055 mmol) 용액에, 전 실시예 33의 단계 2에서 제조한 화합물 (26 mg, 0.055 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.060 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.060 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.220 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (21 mg, 0.028 mmol, 51%)을 제조하였다.

[1142] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.43 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 748.0 $[M+H]^+$, 746.0 $[M-H]^-$

[1144] **<실시예 35> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**



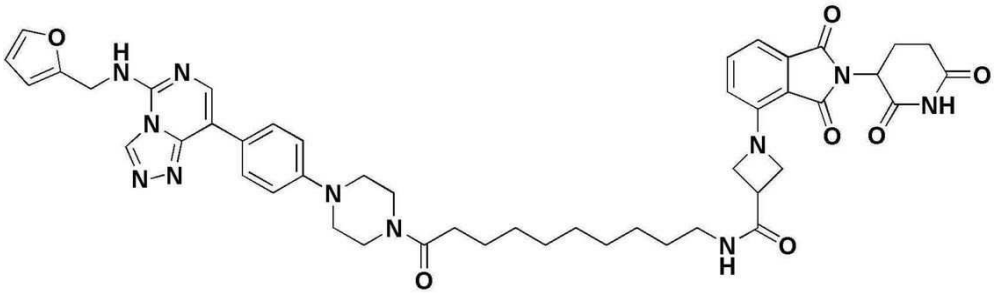
[1145]

[1146] DMF 중 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실 산 (13 mg, 0.034 mmol) 용액에 전 실시예 18의 단계 4에서 제조한 화합물 (20 mg, 0.034 mmol), EDCI HCl (7 mg, 0.038 mmol), HOBt H2O (6 mg, 0.038 mmol), DIPEA (0.024 mL, 0.137 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (5 mg, 0.005 mmol, 16 %)을 수득하였다.

[1147] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 6.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H),

6.41-6.35 (m, 2H), 5.52 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 6H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 912.2 $[M+H]^+$, 910.0 $[M-H]^-$

[1149] **<실시예 36> 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

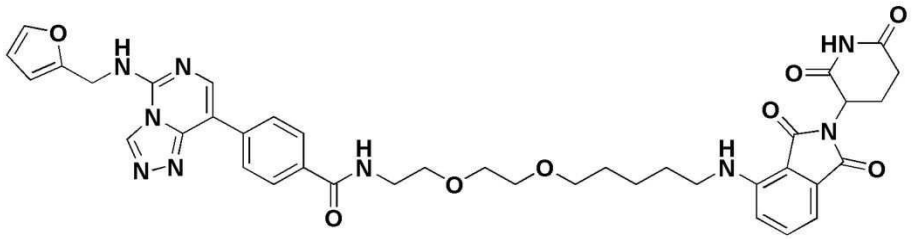


[1150]

[1151] DMF 중의 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복실 산 (13 mg, 0.034 mmol) 용액에 전 실시예 18의 단계 4에서 제조한 화합물 (20 mg, 0.034 mmol), EDCI HCl (7 mg, 0.038 mmol), HOBt H2O (6 mg, 0.038 mmol), DIPEA (0.024 mL, 0.137 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (2 mg, 0.002 mmol, 6 %)을 수득하였다.

[1152] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.40-6.35 (m, 2H), 5.72-5.66 (m, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.31-3.19 (m, 6H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 884.1 $[M+H]^+$, 882.0 $[M-H]^-$

[1154] **<실시예 37> N-(2-(2-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)펜틸옥시)에톡시)에틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1155]

[1156] 단계 1: (2-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1157] DCM (30 mL)에 용해된 tert-부틸 2-(2-히드록시에톡시)에틸카바메이트 (2.00 g, 9.74 mmol) 용액에, TsCl (3.71 mL, 19.5 mmol), TEA (4.07 mL, 29.2 mmol) 및 DMAP (118 mg , 0.97 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 이후, 용액을 상온에서 12 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)으로 추출하

였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 EtOAc/Hex (3/7)를 용리액으로 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 갈색 오일 형태로 목적 화합물 (3.42 g, 9.51 mmol, 98%)을 제조하였다.

[1158] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.35 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 9H)

[1160] 단계 2: (tert-부틸 (2-(2-((5-하이드록시펜틸)옥시)에톡시)에틸)카바메이트)의 제조

[1161] 프로판-1,3-디올 (15.0 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (2.00 g, 5.56 mmol) 용액에, NaOH (667 mg, 16.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 60 ° 에서 2 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)으로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.55 g, 5.32 mmol, 96%)을 제조하였다.

[1162] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.24 (br s, 1H), 3.70-3.51 (m, 8H), 3.48 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.08 (br s, 1H), 1.70-1.51 (m, 4H), 1.52-1.35 (m, 12H).

[1164] 단계 3: (2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11-트리옥사-5-아자헥사데칸-16-일 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1165] DCM (10 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.55 g, 5.32 mmol) 용액에, TsCl (2.03 g, 10.6 mmol), TEA (2.22 mL, 16.0 mmol) 및 DMAP (64 mg, 0.53 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 이후, 용액을 상온에서 12 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (3/7)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.69 g, 3.79 mmol, 71%)을 제조하였다.

[1166] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.67-3.50 (m, 6H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.67-3.25 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 9H), 1.42-1.32 (m, 2H).

[1168] 단계 4: (tert-부틸 (2-(2-((5-아이오도펜틸)옥시)에톡시)에틸)카바메이트)의 제조

[1169] 아세톤 (20 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.69 g, 3.78 mmol) 용액에, 소듐 아이오다이드 (2.84 mg, 19.0 mmol)를 첨가하고, 80 ° 에서 하루 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.41 g, 3.51 mmol, 92%)을 제조하였다.

[1170] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.06 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1..91-1.81 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 9H).

[1172] 단계 5: (tert-부틸 (2-(2-((5-아미노펜틸)옥시)에톡시)에틸)카바메이트)의 제조

[1173] MeOH (14.0 mL), 7 N NH_3에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.41 g, 3.51 mmol) 용액을 50 ° 에서 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 DCM/MeOH (9/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 갈색 오일 형태로 목적 화합물 (795 mg, 2.73 mmol, 78%)을 제조하였다.

[1174] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (br s, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.70-3.56 (m, 6H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.39-3.27 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1..97-1.84 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 9H).

[1176] 단계 6: (tert-부틸 (2-(2-((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜틸)옥시)에톡시)에틸)카바메이트)의 제조

[1177] DMSO (5 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (500 mg, 1.72 mmol) 용액에, 4-플루오로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (570 mg, 2.07 mmol) 및 DIPEA (0.60 mL, 3.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 90 ° 로 하루 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (183 mg, 0.33 mmol, 19%)을 제조하였다.

[1178] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 6H), 3.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.36-3.22 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 9H).

[1180] 단계 7: (4-((5-(2-(2-(클로로-14-아자네일)에톡시)에톡시)펜틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 하이드로클로라이드)의 제조

[1181] DCM (4 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (183 mg, 0.33 mmol) 용액에, 디옥산 (2.0 mL)에 용해된 4 M HCl을 첨가하고, 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 진공 하에 용매를 제거하여, 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (146 mg, 0.30 mmol, 92%)을 제조하였다.

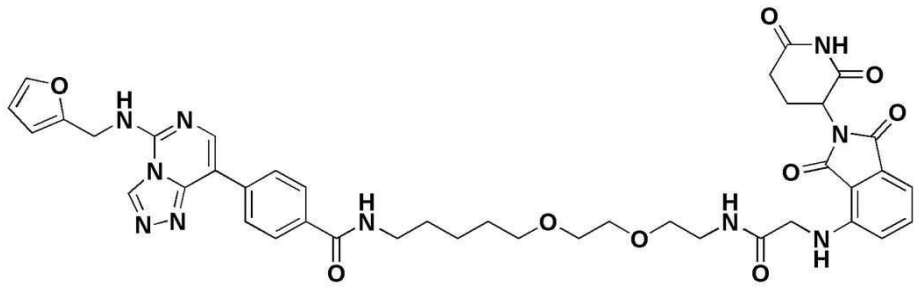
[1182] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.57-7.49 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 3H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.48 (t, *J* =6.5 Hz, 1H), 3.29-3.24 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H) 2.86-2.77 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H).

[1184] 단계 8: (N-(2-(2-((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)펜틸)옥시)에톡시)에틸)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1185] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 용리액으로 MeOH/DCM = 7%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (20 mg, 0.026 mmol, 44%)을 제조하였다.

[1186] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 6.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.88-4.85 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 6H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.91-2.68 (m, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 4H), 1.50-1.41 (m, 2H).

[1188] **<실시예 38> N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]퍼리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1189]

[1190] 단계 1: (tert-부틸 (2-(2-((5-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]퍼리미딘-8-일)벤즈아미도)펜틸)옥시)에톡시)에틸)카바메이트)의 제조

[1191] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]퍼리미딘-8-일)벤조 산 (100 mg, 0.298 mmol) 용액에, 전 실시예 37의 단계 5에서 제조한 화합물 (86 mg, 0.298 mmol), EDCI HCl (62 mg, 0.327 mmol), HOBt H_2O (50 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.207 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 4%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (100 mg, 0.130 mmol, 43%)을 제조하였다.

[1192] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.53-6.45 (m, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.66-3.41 (m, 10H), 3.30 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1194] 단계 2: (N-(5-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]퍼리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1195] DCM (2 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (65 mg, 0.107 mmol) 용액에, 1,4-디옥산 (1 mL)에 용해된 4 N HCl을 첨가하고, 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하 농축하였다. 고체를 감압 하에 DCM과 함께 여과하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (65 mg, quant.)을 제조하였다.

[1196] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.15-7.87 (m, 4H), 7.66-7.52 (m, 1H), 6.46-6.30 (m, 2H), 4.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.37-3.22 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 2H).

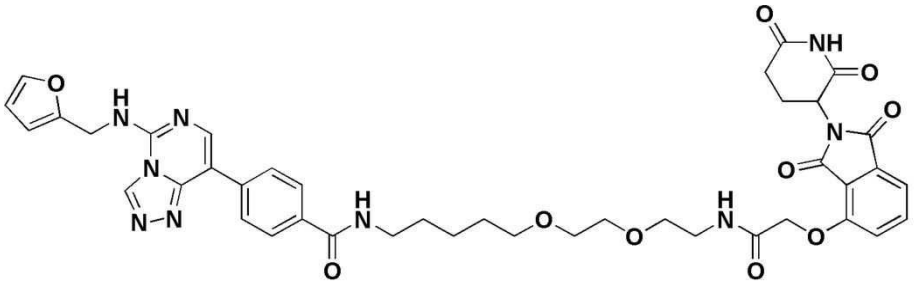
[1198] 단계 3: (N-(5-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]퍼리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1199] DMF 에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (18 mg, 0.055 mmol)에, 전 단계에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.055 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.060 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.060 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.220 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 감압 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (10 mg, 0.012 mmol, 22%)을 제조하였다.

[1200] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 2H), 7.93-7.83 (m,

2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.68-6.55 (m, 2H), 6.43-6.32 (m, 2H), 4.98-4.82 (m, 3H), 3.94 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.66-3.36 (m, 12H), 2.91-2.63 (m, 3H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.50-1.37 (m, 2H).

[1202] **<실시예 39> N-(5-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미도)에톡시)에톡시)펜틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**

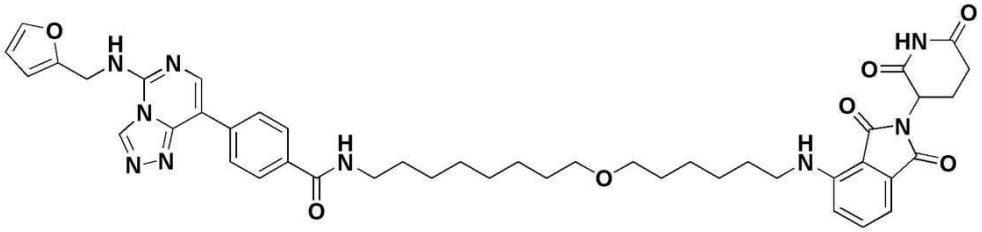


[1203]

[1204] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (18 mg, 0.055 mmol) 용액에, 전 실시예 38의 단계 2에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.055 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.060 mmol), HOBt H_2O (9 mg, 0.060 mmol), DIPEA (0.038 mL, 0.220 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (18 mg, 0.022 mmol, 39%)을 제조하였다.

[1205] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.89 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.68-3.53 (m, 8H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.52-1.41 (m, 2H).

[1207] **<실시예 40> N-(8-(6-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)헥실옥시)옥틸)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1208]

[1209] 단계 1: tert-부틸 (8-히드록시옥틸)카바메이트의 제조

[1210] THF (20 mL) 중 8-아미노옥탄-1-올 (1.00 g, 6.88 mmol)의 용액에 0 ℃에서 Boc_2O (1.90 mL, 8.26 mmol) 및 TEA (1.44 mL, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응을 켄칭시킨 다음 EtOAc (2 ×25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (1.19g, 4.85mmol, 70 %)을 수득하였다.

[1211] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ4.50 (s, 1H), 3.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.66-1.52

(m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.39-1.21 (m, 10H)

[1213] 단계 2: tert-부틸 (8-((6-클로로헥실)옥시)옥틸)카바메이트의 제조

[1214] 벤젠 (10 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (2.00 g, 8.15 mmol) 및 1-브로모-6 클로로헥산 (3.22 g, 16.3 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 하이드로겐 설페이트 (415 mg, 1.22 mmol) 및 50 % NaOH (aq) (3.84 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 50 ℃에서 교반하였다. 반응을 물로 켄칭시킨 다음 EtOAc (2 ×25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hex (3/7)를 용리액으로 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (964 mg, 2.65 mmol, 32 %)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[1215] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.49 (s, 1H), 3.64-3.38 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 3H), 3..23-2.98 (m, 2H), 1.97-1.79 (m, 3H), 1.70-1.52 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 9H), 1.39-1.18 (m, 8H).

[1217] 단계 3: 8-((6-아이오도헥실)옥시)옥틸)카바메이트의 제조

[1218] 아세톤 (20 mL) 중의 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (500 mg, 0.989 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (741 mg, 4.94 mmol)을 첨가하고 5 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로 DCM/MeOH (9/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (1.06 g, 0.929 mmol, 94 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1219] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.51 (s, 1H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.46-3.31 (m, 4H), 3.19 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 1.89-1.70 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.50-1.36 (m, 20H), 1.35-1.15 (m, 9H).

[1221] 단계 4: tert-부틸 (8-((6-아미노헥실)옥시)옥틸)카바메이트의 제조

[1222] MeOH (10.0 mL) 중 7 N NH_3 중의 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (1.06 g, 2.32 mmol)의 용액을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 % 수용성 $Na_2S_2O_3$로 처리하고 EtOAc로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후 목적 화합물 (367 mg, 1.06 mmol, 49 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1223] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (br s, 2H), 4.59 (br s, 1H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.22-2.96 (m, 4H), 1.99-1.77 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 15H), 1.36-1.16 (m, 8H).

[1225] 단계 5: tert-부틸 (8-((6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)옥시)옥틸)카바메이트의 제조

[1226] DMSO (4 mL) 중의 상기 단계 4에서 제조한 화합물(367 mg, 1.06 mmol)의 용액에 F-탈리도마이드(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온)(351 mg, 1.27 mmol) 및 DIPEA (0.37 mL, 2.12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 켄칭시킨 다음 EtOAc (2 ×25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (108 mg, 0.18 mmol, 17 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1227] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (br s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.45-3.32 (m, 4H), 3.26 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.61-1.51

(m, 4H) 1.51-1.37 (m, 18H), 1.36-1.17 (m, 10H).

[1229] 단계 6: 4-((6-((8-(클로로-14-아자neyl)옥틸)옥시)헥실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[1230] DCM (4 mL) 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (108 mg, 0.18 mmol)의 용액에 디옥산 (2.0 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하여 목적 화합물 (88 mg, 0.16 mmol, 92 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

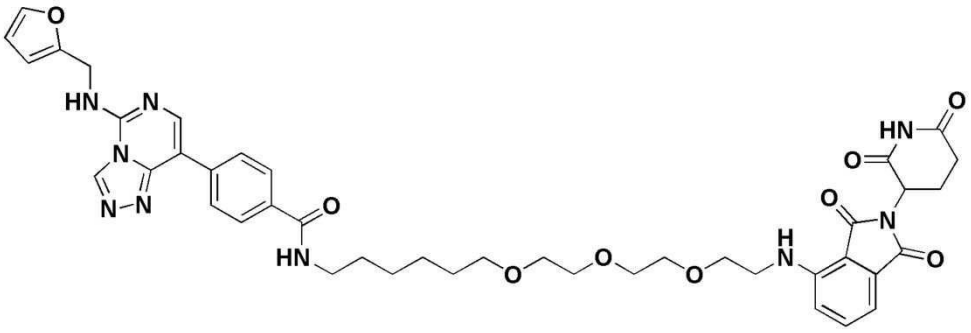
[1231] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.51 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 5.11-5.05 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.45-3.61 (m, 4H), 3.35-3.26 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.83-2.59 (m, 3H) 2.17-2.04 (m, 1H), 1.71-1.45 (m, 7H), 1.47-1.38 (m, 4H1.38-1.23 (m, 8H).

[1233] 단계 7: N-(8-((6-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)헥실)옥시)옥틸)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조

[1234] DMF 중의 4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (30 mg, 0.087 mmol)의 용액에 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (47 mg, 0.087 mmol), HATU (50 mg, 0.130 mmol), DIPEA (0.060 mL, 0.348 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (24 mg, 0.029 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1235] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 6.27-6.16 (m, 2H), 4.95-4.86 (m, 3H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.74-1.52 (m, 10H), 1.48-1.29 (m, 10H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 818.1 $[M+H]^+$, 816.1 $[M-H]^-$

[1237] **<실시예 41> N-(6-(2-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)에톡시)에톡시)에톡시)헥실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1238]

[1239] 단계 1: (tert-부틸 (6-하이드록시헥실)카바메이트)의 제조

[1240] THF (10 mL)에 용해된 6-아미노헥사n-1-올 (1.00 g, 8.53 mmol) 용액에, Boc_2O (2.35 mL, 10.2 mmol) 및 TEA (1.78 mL, 12.8 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.54 g, 7.08 mmol, 83%)을 제조하였다.

[1241] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.41-5.01 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 4H), 3.44-3.20 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 9H).

[1243] 단계 2: (6-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥실 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1244] DCM (10 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.54 g, 7.09 mmol) 용액에, TsCl (2.70 g, 14.2 mmol), TEA (2.96 mL, 21.3 mmol) 및 DMAP (86 mg, 0.71 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 이후, 용액을 상온에서 12 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)으로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (3/7)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 흰색 고체 형태로 목적 화합물 (2.59 g, 6.97 mmol, 98%)을 제조하였다.

[1245] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.49 (br s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.36-1.21 (m, 4H).

[1247] 단계 3: (tert-부틸 (6-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)헥실)카바메이트)의 제조

[1248] 트리에틸렌 글리콜 (10.0 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.50 g, 4.03 mmol) 용액에, NaOH (485 mg, 12.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 60 ° 에서 2 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 DCM/MeOH (9/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 무색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.22 g, 3.49 mmol, 87%)을 제조하였다.

[1249] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.86 (br s, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 5H), 3.64-3.54 (m, 5H), 3.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.27 (m, 4H).

[1251] 단계 4: (2,2-디메틸-4-옥소-3,12,15,18-테트라옥사-5-아자이코산-20-일 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1252] DCM (10 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.22 g, 3.49 mmol) 용액에, TsCl (1.33 g, 6.98 mmol), TEA (1.45 mL, 10.5 mmol) 및 DMAP (43 mg, 0.35 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 이후, 용액을 상온에서 12 h 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, DCM (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (3/7)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 무색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.68 g, 3.34 mmol, 96%)을 제조하였다.

[1253] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.54 (br s, 1H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.64-3.38 (m, 6H), 3.43 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 10H), 1.39-1.29 (m, 2H).

[1255] 단계 5: (tert-부틸 (6-(2-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)에톡시)헥실)카바메이트)의 제조

[1256] 아세톤 (20 mL) 에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.68 g, 3.34 mmol) 용액에, 소듐 아이오다이드 (2.50 mg, 16.7 mmol)를 첨가하고, 80 ° 로 하루 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (1.41 g, 3.07 mmol, 92%)을 제조하였다.

[1257] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.60 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.66-3.26 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H),

1..63-1.53 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.29 (m, 4H).

[1259] 단계 6: (tert-부틸 (6-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)헥실)카바메이트)의 제조

[1260] MeOH (14.0 mL), 7 N NH_3에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.41 g, 3.51 mmol) 용액을 50 ° 로 16 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 DCM/MeOH (9/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (760 mg, 2.18 mmol, 71%)을 제조하였다.

[1261] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (br s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.85-58 (m, 8H), 3.53 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1..72-1.55 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.38 (m, 4H).

[1263] 단계 7: (tert-부틸 (6-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)헥실)카바메이트)의 제조

[1264] DMSO (5 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (300 mg, 0.86 mmol) 용액에, 4-플루오로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 (285 mg, 1.03 mmol) 및 DIPEA (0.30 mL, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90 ° 에서 하루 동안 교반하였다. 물을 사용하여 반응을 종결시키고, EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 진공 하에 용매를 제거하였다. 미정제 혼합물은 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (155 mg, 0.26 mmol, 30%)을 제조하였다.

[1265] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.94-4.88 (m, 1H), 4.55 (br s, 1H), 3.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.69-3.37 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.47 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 4H) 1.50-1.45 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.37-1.27 (m, 4H).

[1267] 단계 8: (4-((2-(2-(2-((6-아미노헥실)옥시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온)의 제조

[1268] DCM (4 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (155 mg, 0.26 mmol) 용액에 디옥산 (2.0 mL)에 용해된 4 M HCl를 첨가하고, 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 진공 하에 용매를 제거하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (129 mg, 0.24 mmol, 92%)을 제조하였다.

[1269] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.76 (br s, 3H), 7.61-7.53. (m, 1H), 7.14(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* =6.0 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.57-3.55 (m, 5H), 3.55-3.40 (m, 12H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H) 2.63-2.53 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.58-1.38 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 5H).

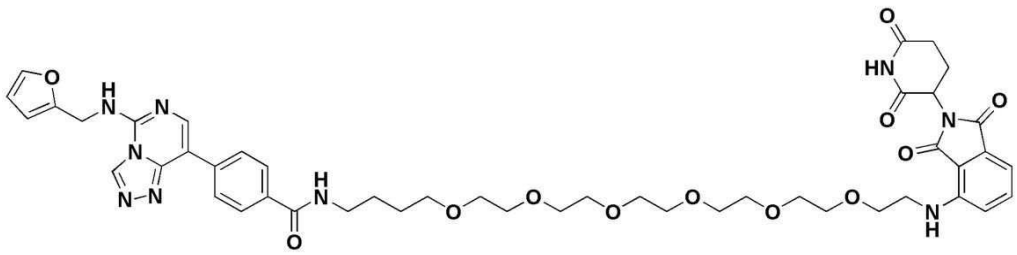
[1271] 단계 9: (N-(6-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)헥실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1272] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (31 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용

매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (19 mg, 0.023 mmol, 39%)을 제조하였다.

[1273] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.42-6.35 (m, 2H), 6.28 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.94-4.86 (m, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 6H), 2.90-2.66 (m, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 822.1 $[M+H]^+$, 820.1 $[M-H]^-$

[1275] **<실시예 42> N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1276]

[1277] 단계 1: tert-부틸 (4-히드록시부틸)카바메이트의 제조

[1278] THF (25.0 mL) 중 4-아미노부탄-1-올 (3.0 g, 33.65 mmol), Boc_2O (14 mL, 47.12 mmol), TEA (5.3 mL, 50.48 mmol)의 용액을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 70 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (4.87 g, 25.73 mmol, 76 %)을 수득하였다.

[1279] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1281] 단계 2: 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1282] DCM (50.0 mL) 중 DMAP (314 mg, 2.57 mmol), TsCl (9.8 g, 51.46 mmol), TEA (11 ml, 77.20 mmol), 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (4.9 g, 25.73 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (EA/HEX의 0 내지 30 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (6.71 g, 19.54 mmol , 76 %)을 수득하였다.

[1283] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1285] 단계 3: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트의 제조

[1286] 테트라에틸렌글리콜 (112 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (11.2 g, 32.58 mmol), NaOH (3.9 g, 97.7 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (3.9 g, 10.7 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1288] 단계 4: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1289] DCM (20.0 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (3.9 g, 10.67 mmol), TsCl (4.06 g, 21.34 mmol), TEA (4.46 mL, 32.01 mmol) 및 DMAP (130 mg, 1.06 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 % MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물 (5.12 g, 9.81 mmol, 91 %)을 얻었다.

[1290] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.74-3.52 (m, 15H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 10H).

[1292] 단계 5: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)카바메이트의 제조

[1293] 디에틸렌글리콜(17 mL) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (1.7 g, 3.27 mmol), NaOH (392 mg, 9.81 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물을 수득하였다.

[1294] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (s, 1H), 3.78-3.54 (m, 24H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1296] 단계 6: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19,22,25-헵타옥사-5-아자헵타코산-27-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1297] DCM (20.0 ml) 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (1.24 g, 2.64 mmol), TsCl (1.0 g, 5.28 mmol), TEA (1.1 mL, 7.92 mmol) 및 DMAP (32 mg, 0.26 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 $NaSO_4$상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)에 의해 목적 화합물 (1.24 mg, 2.04 mmol, 77 %)을 얻었다.

[1298] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 14H), 3.58 (s, 6H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1300] 단계 7: tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)카바메이트의 제조

[1301] 아세톤 (50 mL) 중의 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (1.24 g, 2.04 mmol) 및 소듐 아이오다이드 (18.3 g, 12.24 mmol)의 용액을 N_2와 함께 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 조합된 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 목적 화합물 (1.06 g, 1.88 mmol, 92 %)을 얻었다.

[1302] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.75 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 18H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1304] 단계 8: tert-부틸 (1-아미노-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)카바메이트의 제조

[1305] MeOH (10 mL) 중 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (1.06 g, 1.88 mmol) 및 7 N NH_3의 용액을 50 ℃에서 16 시간

동안 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물 (543 mg, 1.20 mmol, 63 %)을 수득하였다.

[1306] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 20H), 3.50 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.14 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1308] 단계 9: tert-부틸 (1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)카바메이트의 제조

[1309] DMF 중 상기 단계 8에서 제조한 화합물 (200 mg, 0.442 mmol)의 용액에 F-탈리도마이드 (122 mg, 0.442 mmol), DIPEA (0.115 mL, 0.663 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 DCM/MeOH 4 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물 (103mg, 0.145mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1310] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.70-3.60 (m, 18H), 3.60-3.53 (m, 2H), 3.53-3.39 (m, 4H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.97-2.67 (m, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1312] 단계 10: 4-((22-아미노-3,6,9,12,15,18-헥사옥사do코실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 염산염의 제조

[1313] DCM (4 mL) 중 상기 단계 9에서 제조한 화합물 (103 mg, 0.145 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (2 mL) 중 4 N HCl을 첨가하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 고체를 DCM으로 감압하에 여과하여 황색 오일로서 목적 화합물 (75 mg, 0.116 mmol, 80 %)을 수득하였다.

[1314] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.14-5.02 (m, 1H), 3.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.76-3.59 (m, 20H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.93-2.64 (m, 3H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H).

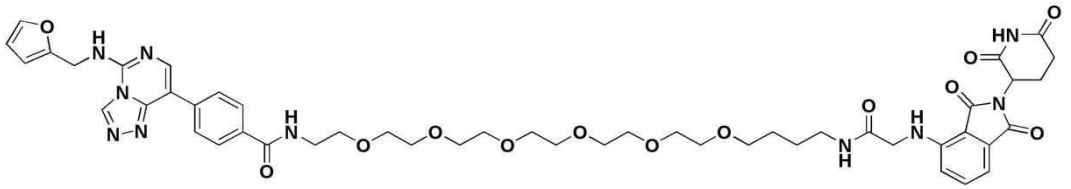
[1316] 단계 11: N-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코산-22-일)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조

[1317] DMF 중 4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol)의 용액에, 상기 단계 10에서 제조한 화합물 (38 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (29 mg, 0.031 mmol, 53 %)을 수득하였다.

[1318] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 4.96-4.85 (m, 3H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.67-3.58 (m, 20H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 926.1 $[M+H]^+$, 924.1 $[M-H]^-$

[1320] **<실시예 43> N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-**

헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조



[1321]

[1322] 단계 1: tert-부틸 (1-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)-1-옥소-5,8,11,14,17,20-헥사옥사-2-아자테트라코산-24-일)카바메이트의 제조

[1323] DMF 중의 4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (100mg, 0.298mmol)의 용액에 상기 실시예 42의 단계 8에서 제조한 화합물 (135mg, 0.298mmol), EDCI HCl (62mg, 0.327mmol), HOBt H_2O (50mg, 0.327mmol), DIPEA (0.207 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 %를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (100 mg, 0.130 mmol, 43 %)을 수득하였다.

[1324] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 22H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1326] 단계 2: N-(22-아미노-3,6,9,12,15,18-헥사옥사do코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드 염산염의 제조

[1327] DCM (4 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.130 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 (2 mL) 중 4 N HCl을 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 고체를 DCM으로 감압하에 여과하여 황색 오일로서 목적 화합물 (101mg, quant.)을 수득하였다.

[1328] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 20H), 3.62-3.55 (m, 6H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 4H).

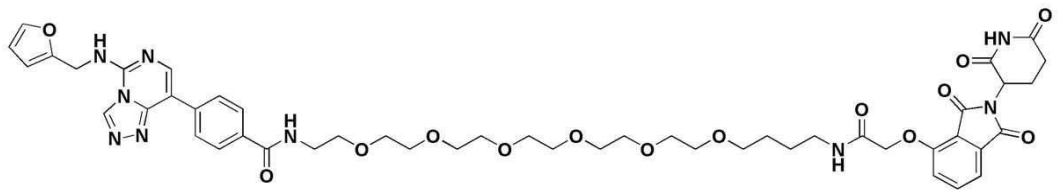
[1330] 단계 3: N-(25-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조

[1331] DMF 중의 중의 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (23 mg, 0.070 mmol)의 용액에, 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.070 mmol), EDCI HCl (15 mg, 0.077 mmol), HOBt H_2O (12 mg, 0.077 mmol) , DIPEA (0.048 mL, 0.280 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 7 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (16mg, 0.016mmol, 23 %)을 수득하였다.

[1332] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73-3.57 (m, 20H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38 (t,

J = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.91-2.68 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 1H), 1.53 (m, 4H).

[1334] **<실시예 44> N-(25-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**

[1335] 

[1336] 단계 1: (tert-부틸 (1-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)-1-옥소-5,8,11,14,17,20-헥사옥사-2-아자테트라코산-24-일)카바메이트)의 제조

[1337] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (100 mg, 0.298 mmol) 용액에, 전 실시예 42의 단계 8에서 제조한 화합물 (135 mg, 0.298 mmol), EDCI HCl (62 mg, 0.327 mmol), HOBt H_2O (50 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.207 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 4%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (100 mg, 0.130 mmol, 43%)을 제조하였다.

[1338] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 4.90 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 22H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.12 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1340] 단계 2: (N-(22-아미노-3,6,9,12,15,18-헥사옥사도코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드 하이드로클로라이드)의 제조

[1341] DCM (4 mL)에 용해된 전 1단계에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.130 mmol) 용액에, 1,4-디옥산 (2 mL)에 용해된 4 N HCl를 첨가하고 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하 농축하였다. 감압 하 고체를 DCM과 함께 여과하여 노란색 오일 형태의 목적 화합물 (101 mg, quant.)을 제조하였다.

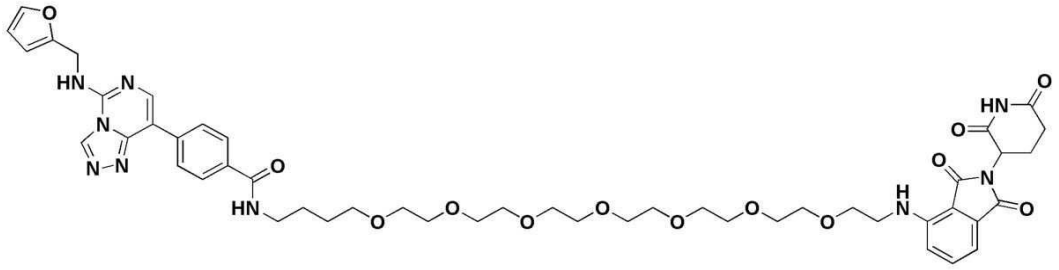
[1342] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.51-7.46 (m, 1H), 6.49-6.43 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.79-3.66 (m, 20H), 3.62-3.55 (m, 6H), 3.08-2.96 (m, 2H), 1.92-1.68 (m, 4H).

[1344] 단계 3: (N-(25-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)-24-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-23-아자펜타코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1345] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (23 mg, 0.070 mmol) 용액에, 전 2단계에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.070 mmol), EDCI HCl (15 mg, 0.077 mmol), HOBt H_2O (12 mg, 0.077 mmol), DIPEA (0.048 mL, 0.280 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 7%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 흰색 고체 형태로 목적 화합물 (9 mg, 0.009 mmol, 13%)을 제조하였다.

[1346] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 9.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.72 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.73-3.58 (m, 22H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.92-2.71 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 4H).

[1348] **<실시예 45> N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1349]

[1350] 단계 1: tert-부틸(4-하이드록시부틸)카바메이트의 제조

[1351] THF (25.0 mL) 중 4-아미노부탄-1-올 (3.0 g, 33.65 mmol), Boc_2O (14 mL, 47.12 mmol), TEA (5.3 mL, 50.48 mmol)의 용액을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 70 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (4.87 g, 25.73 mmol, 76 %)을 수득하였다.

[1352] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1354] 단계 2: 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1355] DCM (50.0 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (4.9 g, 25.73 mmol), TsCl (9.8 g, 51.46 mmol), TEA (11 mL, 77.20 mmol), DMAP (314 mg, 2.57 mmol) mL)을 25 ℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (EA/HEX의 0 내지 30 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (6.71 g, 19.54 mmol , 76 %)을 수득하였다.

[1356] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1358] 단계 3: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트의 제조

[1359] 테트라에틸렌글리콜 (112 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (11.2 g, 32.58 mmol), NaOH (3.9 g, 97.7 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (3.9 g, 10.7 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1361] 단계 4: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1362] 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (3.9 g, 10.67 mmol), TsCl (4.06 g, 21.34 mmol), TEA (4.46 mL, 32.01 mmol)

및 DMAP (130 mg, 1.06 mmol)의 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 % MeOH / DCM 구배)로 정제하여 목적 화합물 (5.12 g, 9.81 mmol, 91 %)을 수득하였다.

[1363] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.74-3.52 (m, 15H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 10H).

[1365] 단계 5: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트의 제조

[1366] 트리에틸렌글리콜 (17ml) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (1.7 g, 3.27 mmol), NaOH (392 mg, 9.81 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (1.05 g, 2.11 mmol, 64 %)을 수득하였다.

[1367] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (s, 1H), 3.76-3.54 (m, 28H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1369] 단계 6: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19,22,25,28-옥타옥사-5-아자트리아콘탄-30-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1370] DCM (20.0 mL) 중의 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (1.05 g, 2.11 mmol)의 용액에, TsCl (805 mg, 4.22 mmol), TEA (0.9 mL, 6.33 mmol) 및 DMAP (26 mg, 0.21 mmol)를 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 % MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물 (1.21 g, 1.85 mmol, 88 %)을 수득하였다.

[1371] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 20H), 3.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1373] 단계 7: tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트의 제조

[1374] 아세톤 (50 mL) 중의 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (1.21 g, 1.85 mmol) 및 NaI (16.6 g, 11.1 mmol)의 용액을 N_2와 함께 환류시키면서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (1.02 g, 1.68 mmol, 90 %)을 수득하였다.

[1375] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.81 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 22H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1377] 단계 8: tert-부틸 (1-아미노-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트의 제조

[1378] MeOH (15 mL) 중 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (1.02 mg, 1.68 mmol) 및 7 N NH_3의 용액을 50 ℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (520 mg, 1.04 mmol, 62 %)을 수득하였다.

[1379] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 20H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

[1381] 단계 9: tert-부틸 (1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트의 제조

[1382] DMSO 중 상기 단계 8에서 제조한 화합물 (200 mg, 0.4 mmol)의 용액에 F-탈리도마이드(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온)(111 mg, 0.4 mmol), DIPEA (0.2 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 90 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 식염수로 세척하였다. 이어서, 유기층을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성물을 MeOH/DCM 6 % 용리액을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (152 mg, 0.207 mmol, 52 %)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1383] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.56-6.47 (m, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.67 (q, *J* = 6.2, 4.7 Hz, 27H), 3.56-3.40 (m, 5H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.98-2.68 (m, 4H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1385] 단계 10: 4-((25-아미노-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 염산염의 제조

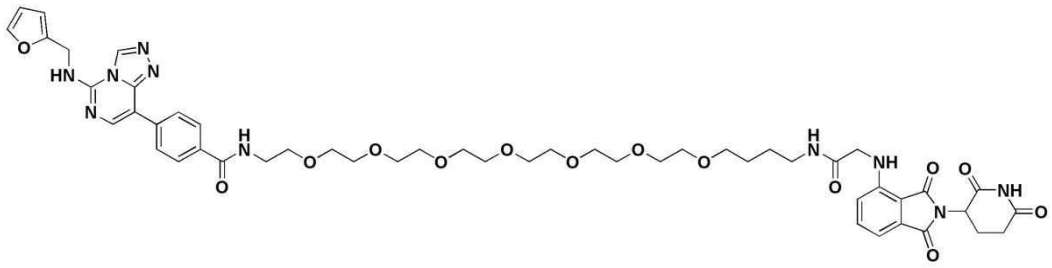
[1386] DCM (2 mL) 중 상기 단계 9에서 제조한 화합물 (156 mg, 0.21 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 목적 화합물 (210 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1388] 단계 11: N-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조

[1389] DMF 중의 4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol)의 용액에, 상기 단계 10에서 제조한 화합물 (40 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (40 mg, 0.041 mmol, 69 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1390] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 3H), 3.70 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.68-3.59 (m, 23H), 3.59-3.49 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 3H), 2.92-2.68 (m, 3H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 970.1 $[M+H]^+$, 968.0 $[M-H]^-$

[1392] **<실시예 46> N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1393]

[1394] 단계 1: (tert-부틸 (4-하이드록시부틸)카바메이트)의 제조

[1395] THF (25.0 mL)에 용해된 4-아미노부탄-1-올 (3.0 g, 33.65 mmol), Boc_2O (14 mL, 47.12 mmol), TEA (5.3 mL, 50.48 mmol) 용액을 1 h 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 70% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 tert-부틸 (4-하이드록시부틸)카바메이트 (4.87 g, 25.73 mmol, 76%)를 제조하였다.

[1396] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1398] 단계 2: (4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1399] DCM (50.0 mL)에 용해된 tert-부틸 (4-하이드록시부틸)카바메이트 (4.9 g, 25.73 mmol), TsCl (9.8 g, 51.46 mmol), TEA (11 mL, 77.20 mmol), DMAP (314 mg, 2.57 mmol) 용액을 16 h 동안 25 ℃로 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고 실리카 크로마토그래피 (0 내지 30% 구배 EA/HEX)를 통해 정제하여 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (6.71 g, 19.54 mmol, 76%)를 제조하였다.

[1400] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1402] 단계 3: (tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트)의 제조

[1403] 테트라에틸렌글리콜 (112 mL)에 용해된 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트 (11.2 g, 32.58 mmol), NaOH (3.9 g, 97.7 mmol) 용액을 2 h 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 브라인으로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트 (3.9 g, 10.7 mmol, 33%)를 제조하였다.

[1405] 단계 4: (2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1406] DCM (20.0 mL)에 용해된 tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트 (3.9 g, 10.67 mmol), TsCl (4.06 g, 21.34 mmol), TEA (4.46 mL, 32.01 mmol), 및 DMAP (130 mg, 1.06 mmol) 용액을 16 h 동안 25 ℃로 교반하였다. 반응 혼합물을 브라인으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트 (5.12 g, 9.81 mmol, 91%)를 제조하였다.

[1407] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.74-3.52 (m, 15H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-

1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 10H).

[1409] 단계 5: (tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트)의 제조

[1410] 트리에틸렌글리콜 (17 mL)에 용해된 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트 (1.7 g, 3.27 mmol), NaOH (392 mg, 9.81 mmol) 용액을 2 h 동안 60 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 브라인으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층은 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트 (1.05 g, 2.11 mmol, 64%)를 제조하였다.

[1411] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.72 (s, 1H), 3.76-3.54 (m, 28H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1413] 단계 6: (2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19,22,25,28-옥타옥사-5-아자트리아콘탄-30-일 4-메틸벤젠설포네이트)의 제조

[1414] DCM (20.0 mL)에 용해된 tert-부틸 (1-하이드록시-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트 (1.05 g, 2.11 mmol), TsCl (805 mg, 4.22 mmol), TEA (0.9 mL, 6.33 mmol), 및 DMAP (26 mg, 0.21 mmol) 용액을 16 h 동안 25 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 브라인으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 후, 농축하고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19,22,25,28-옥타옥사-5-아자트리아콘탄-30-일 4-메틸벤젠설포네이트 (1.21 g, 1.85 mmol, 88%)를 제조하였다.

[1415] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 20H), 3.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1417] 단계 7: (tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트)의 제조

[1418] 아세톤 (50 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (1.21 g, 1.85 mmol) 및, NaI (16.6 g, 11.1 mmol) 용액을 4 h 동안 N_2와 함께 환류하며 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트 (1.02 g, 1.68 mmol, 90%)를 제조하였다.

[1419] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.81 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 22H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1421] 단계 8: (tert-부틸 (1-아미노-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트)의 제조

[1422] MeOH (15 mL)에 용해된 tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트 (1.02 mg, 1.68 mmol) 및 7 N NH_3 용액을 16 h 동안 50 ℃로 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 반응 혼합물을 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15% 구배 MeOH/DCM)를 통해 정제하여 tert-부틸 (1-아미노-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코산-25-일)카바메이트 (520 mg, 1.04 mmol, 62%)를 제조하였다.

[1423] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 2H), 3.72-3.62 (m, 20H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.09 (t, *J* =

6.5 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

[1425] 단계 9: (tert-부틸 (1-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)-1-옥소-5,8,11,14,17,20,23-헵타옥사-2-아자헵타코산-27-일)카바메이트)의 제조

[1426] DMF에 용해된 4-(5-((퓨란-2-일)메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (100 mg, 0.298 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (147 mg, 0.298 mmol), EDCI HCl (62 mg, 0.327 mmol), HOBt H_2O (50 mg, 0.327 mmol), DIPEA (0.207 mL, 1.19 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (109 mg, 0.134 mmol, 45%)을 제조하였다.

[1427] ^{1}H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.64-6.55 (m, 1H), 6.42-6.34 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 26H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1429] 단계 10: (N-(25-아미노-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사펜타코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1430] DCM (4 mL)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (109 mg, 0.134 mmol) 용액에, 1,4-디옥산 (2 mL)에 용해된 4 N HCl을 첨가하고, 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하 농축하였다. 고체를 감압 하 DCM과 함께 여과하여 노란색의 오일 형태로 목적 화합물 (110 mg, quant.)을 제조하였다.

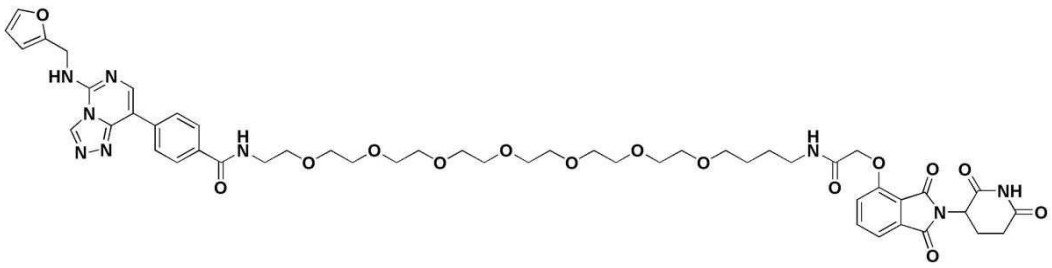
[1431] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10-7.96 (m, 4H), 7.51-7.45 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 28H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.88-1.71 (m, 4H).

[1433] 단계 11: (N-(28-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드)의 제조

[1434] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (23 mg, 0.070 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (52 mg, 0.070 mmol), EDCI HCl (15 mg, 0.077 mmol), HOBt H_2O (12 mg, 0.077 mmol), DIPEA (0.048 mL, 0.280 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (14 mg, 0.013 mmol, 19%)을 제조하였다.

[1435] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.94 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 6.70 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.44-6.34 (m, 2H), 4.98-4.85 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.73-3.54 (m, 26H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.39 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.91-2.69 (m, 3H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 4H).

[1437] **<실시예 47> N-(28-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)-27-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사-26-아자옥타코실)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**

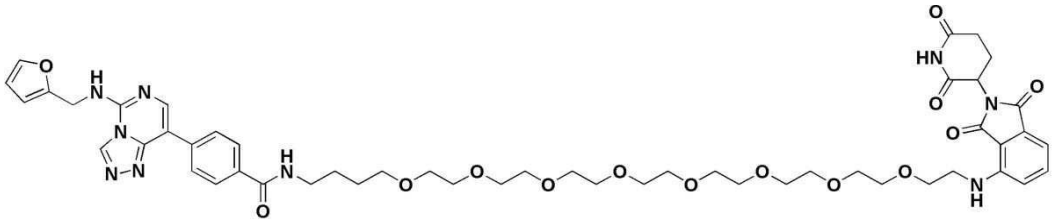


[1438]

[1439] DMF에 용해된 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트 산 (23 mg, 0.070 mmol) 용액에, 전 실시예 46의 단계 10에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.070 mmol), EDCI HCl (15 mg, 0.077 mmol), HOBt H_2O (12 mg, 0.077 mmol), DIPEA (0.048 mL, 0.280 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 5%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 흰색 고체 형태로 목적 화합물(14 mg, 0.013 mmol, 19%)을 제조하였다.

[1440] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.67-4.59 (m, 2H), 3.73-3.53 (m, 28H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 4H).

[1442] **<실시예 48> N-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)-4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조**



[1443]

[1444] 단계 1: 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1445] DCM (50.0 mL) 중 DMAP (314 mg, 2.57 mmol), TsCl (9.8 g, 51.46 mmol), TEA (11 ml, 77.20 mmol), tert-부틸 (4-히드록시부틸)카바메이트 (4.9 g, 25.73 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (EA/HEX의 0 내지 30 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (6.71 g, 19.54 mmol , 76 %)을 수득하였다.

[1446] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1448] 단계 2: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-16-일)카바메이트의 제조

[1449] 테트라에틸렌글리콜 (112 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (11.2 g, 32.58 mmol), NaOH (3.9 g, 97.7 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물 (3.9 g, 10.7 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1451] 단계 3: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19-펜타옥사-5-아자헤니코산-21-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1452] DCM (20.0 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (3.9 g, 10.67 mmol), TsCl (4.06 g, 21.34 mmol), TEA (4.46 mL, 32.01 mmol) 및 DMAP (130 mg, 1.06 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 % MeOH/DCM 구배)로 정제하여 목적 화합물 (5.12 g, 9.81 mmol, 91 %)을 얻었다.

[1453] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 2H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.74-3.52 (m, 15H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.12 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 10H).

[1455] 단계 4: tert-부틸 (1-히드록시-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)카바메이트의 제조

[1456] 테트라에틸렌글리콜 (12 mL) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (1.7 g, 3.27 mmol), NaOH (392 mg, 9.81 mmol)의 용액을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (1.08 g, 1.99 mmol, 61 %)을 수득하였다.

[1457] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.80 (s, 1H), 3.79-3.53 (m, 32H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1459] 단계 5: 2,2-디메틸-4-옥소-3,10,13,16,19,22,25,28,31-노나옥사-5-아자트리트리아콘탄-33-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1460] DCM (20.0 mL) 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (1.08g, 1.99 mmol), TsCl (758mg, 3.98 mmol), TEA (0.83 mL, 5.97 mmol) 및 DMAP (23 mg, 0.19 mmol)의 용액을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 크로마토그래피 (0 내지 15 % MeOH/DCM 구배)에 의해 정제하여 목적 화합물 (1.24 g, 1.78 mmol, 89 %)을 수득하였다.

[1462] 단계 6: tert-부틸 (1-아이오도-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)카바메이트의 제조

[1463] 아세톤 (50 mL) 중의 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (1.24 g, 1.78 mmol) 및 소듐 아이오다이드 (16.0 g, 10.7 mmol)의 용액을 N_2와 함께 4 시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 모으고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (1.0 g, 1.53 mmol, 86 %)을 수득하였다.

[1464] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.81 (s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.71-3.53 (m, 28H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

[1466] 단계 7: tert-부틸 (1-아미노-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)카바메이트의 제조

[1467] 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (1.0 g, 1.53 mmol) 및 7 N NH_3의 MeOH (15 mL) 용액을 50 ℃에서 16 시간 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실리카 크로마토그래피 (MeOH/DCM의 0 내지 15 % 구배)로 정제하여 목적 화합물 (445 mg, 0.823 mmol, 53 %)을 얻었다.

[1468] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.84-3.63 (m, 26H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1470] 단계 8: tert-부틸 (1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)카바메이트의 제조

[1471] DMSO (4 mL) 중의 상기 단계 8에서 제조한 화합물 (500 mg, 0.55 mmol)의 용액에 F-탈리도마이드(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온)(185 mg, 0.67 mmol) 및 DIPEA (0.19 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응을 켄칭시킨 다음 EtOAc (2 ×25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로 EtOAc/Hex (1/1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (120 mg, 0.15 mmol, 27 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1472] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (br s, 1H), 7.53-7.44 (m, 1H) 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.97-4.84 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.69-3.50 (m, 6H), 3.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.69-3.60 (m, 26H), 3.60-3.54 (m, 3H), 3.52-3.43 (m, 4H), 3.18-3.07 (m, 2H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.19-2.03 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

[1474] 단계 9: 4-((28-아미노-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온 염산염의 제조

[1475] DCM (4 mL) 중의 상기 단계 9에서 제조한 화합물 (120 mg, 0.14 mmol) 용액에 디옥산 (2.0 mL) 중의 4 M HCl을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (95 mg, 0.13 mmol, 93 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1476] δ ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.61-7.53 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 5.10-5.01 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 4H), 3.70-3.61 (m, 30H), 3.59-3.46 (m, 7H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.06-3.97 (m, 2H), 2.91-2.63 (m, 3H), 2.17-2.06 (m, 1H) 2.86-1.69 (m, 4H).

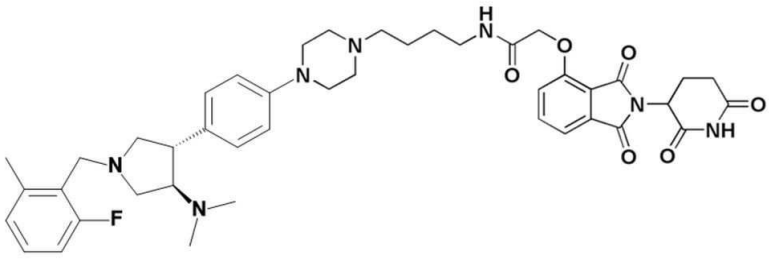
[1478] 단계 10: N-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사옥타코산-28-일)-4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)벤즈아미드의 제조

[1479] DMF 중 4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)벤조 산 (20 mg, 0.059 mmol)의 용액에 상기 단계 10에서 제조한 화합물 (43 mg, 0.059 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.065 mmol), HOBt H_2O (10 mg, 0.065 mmol), DIPEA (0.041 mL, 0.236 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 7 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (27 mg, 0.026 mmol, 45 %)을 수득하였다.

[1480] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.64 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.49 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.96-4.85 (m, 3H), 3.71 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 28H), 3.57-3.49 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.92-2.69 (m, 3H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 4H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 1014.1 $[M+H]^+$, 1012.0 $[M-H]^-$

[1482] **<실시예 49> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-**

1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드의 제조



[1483]

[1484] 단계 1: tert-부틸 (4-히드록시부틸)카바메이트 의 제조

[1485] THF (25 mL) 중 4-아미노 부탄-1-올 (1 g, 11.2 mmol)의 용액에 TEA (2.3 mL, 16.85 mmol)를 첨가하고 반응 물질을 5-10 ℃로 냉각시켰다. BOC 무수물 (3.9 mL, 16.8 mmol)을 첨가하고 온도를 실온으로 상승시킨다. 반응물을 1 시간 동안 저어 준다. TLC에서 반응이 완결 된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (1.6g, 수율 76 %)를 무색 오일로 수득하였다.

[1486] ^{1}H NMR : (300 MHz, DMSO-d6) δ 6.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.89 (m 2H), 1.37 (m, 13H).

[1488] 단계 2: 4-((tert-부톡시카보닐)아미노)부틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1489] DCM (30 mL) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (1.6 g, 8.45 mmol)의 용액에 TEA (3.5 mL, 25.35 mmol),이어서 DMAP (516 mg, 4.22 mmol)를 첨가하고 반응 물질을 5 ℃-10 ℃. TsCl (3.2 g, 16.91 mmol)를 충전시키고 온도를 실온으로 상승시켰다. 하룻밤 반응 물질을 교반하였다. 반응 완료 후, 반응을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 목적 화합물 (2.0g, 70 % 수율)을 수득하였다.

[1490] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.71 (m,1H), 1.66 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1492] 단계 3: tert-부틸 (4-아이오도부틸) 카바메이트의 제조

[1493] 아세톤 (50 ml) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (2 g, 5.89 mmol)의 용액에 요오드화 나트륨 (3.5 g, 23.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 물질을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응물을 증류시키고, 잔류물을 물로 켄칭시키고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 적색 황색 오일의 목적 화합물 (1.6g, 90 % 수율)을 수득하였다.

[1494] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.57 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 1.87 (p, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.61 (p, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1496] 단계 4: tert-부틸 (4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)카바메이트의 제조

[1497] DMF (1 ml) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (90 mg, 0.23 mmol)의 용액에 K2CO3 (100 mg, 0.69 mmol), 전 단계에서 제조한 화합물 (90 mg, 0.300 mmol)을 첨가하고, 80 ℃에서 2 시간 교반하였다. TLC에서 반응이 종결 된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을

황색 오일로서 수득하였다 (80 mg, 68 % 수율)을 수득하였다.

[1498] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 3H), 5.23 (s, 1H), 3.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.19-3.11 (m, 3H), 2.97 (q, *J* = 7.9, 7.3 Hz, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.56 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

[1500] 단계 5: (3R,4S)-4-(4-(4-(4-아미노부틸)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염의 제조

[1501] DCM (1 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.0880 mmol)의 현탁액에 4.0 N HCl (0.6 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC상에서 반응의 완료 후 용매를 건조시켜 목적 화합물을 백색 고체 (40 mg, 87 % 수율)로서 수득하였다.

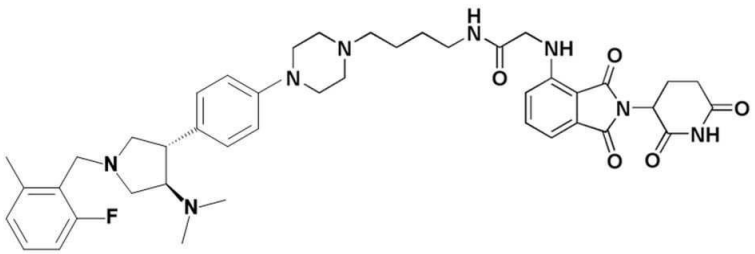
[1502] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (td, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 14.7, 8.1 Hz, 3H), 7.12 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.75 (q, *J* = 13.9, 13.5 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.78-3.72 (m, 3H), 3.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 10.2, 6.6 Hz, 6H), 3.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.81 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H).

[1504] 단계 6: N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드의 제조

[1505] 수득된 전 단계에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.029 mmol)의 용액에 DMF (2 mL), EDCI (6.0 mg, 0.031 mmol), HOBt (4.0 mg, 0.03319 mmol), DIPEA (27 μL, 0.116 mmol) 및 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4일옥시)아세트 산 (10 mg, 0.029 mmol)를 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC에서 반응이 완료된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하고 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물을 약간의 황색 오일로서 수득하였다 (6.0 mg, 25 % 수율)을 수득하였다.

[1506] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81-7.74 (m, 2H), 7.59 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.21 (m,3H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.27 (m,7H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.76-2.61 (m, 6H), 2.58-2.48 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.06

[1508] **<실시예 50> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드의 제조**



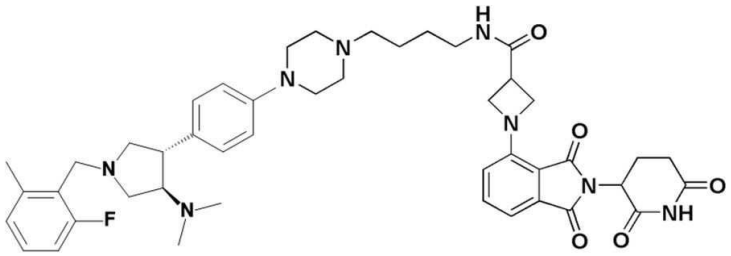
[1509]

[1510] DMF (2 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (15 mg, 0.029 mmol) 용액에, EDCI (6.2 mg, 0.032 mmol), HOBt (4.3 mg, 0.0319 mmol), DIPEA (27 μL, 0.116 mmol), 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (10 mg, 0.029 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. TLC에서 반응이 완료된 후, 반응물을 물로 켄칭시키고,

고체가 나타나고 필터를 과량의 물로 세척하였다. 수득 된 고체를 CHCl3로 용해시키고 추출하여 과량의 물을 제거하여 황산나트륨상에서 유기층을 건조시키고 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (8.0mg, 34 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1511] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (m,1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 4H), 6.74 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.32 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.19-3.10 (m, 5H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.90-2.69 (m, 3H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.53 (m, 4H).

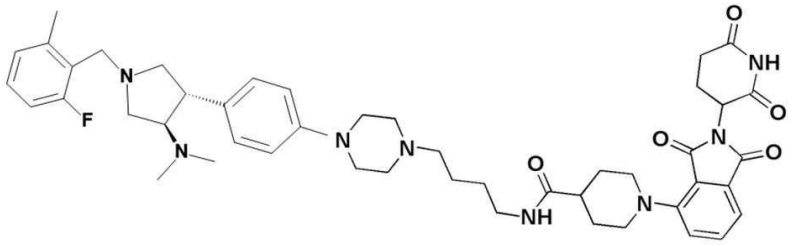
[1513] **<실시예 51> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

[1514] 

[1515] DMF (2 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (15 mg, 0.029 mmol)의 용액에, EDCI (6.2 mg, 0.032 mmol), HOBt (4.3 mg, 0.0319 mmol), DIPEA (27 μL, 0.116 mmol) 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복실 산 (6.7 mg (0.019 mmol))을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다.TLC상에서 반응을 완료 한 후, 반응물을 물로 켄칭시키고, 고체가 나타나고, 필터를 과량의 물로 세척하였다. 잔류물을 제거하기 위해 CHCl3로 추출하여 황산나트륨상에서 유기층을 건조시키고 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (8.0 mg, 50 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1516] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (m,2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99-4.88 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (m,2H), 4.25 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (m,9H), 3.08 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.71 (m,6H), 2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.06 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 1.66 (m, 3H).

[1518] **<실시예 52> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

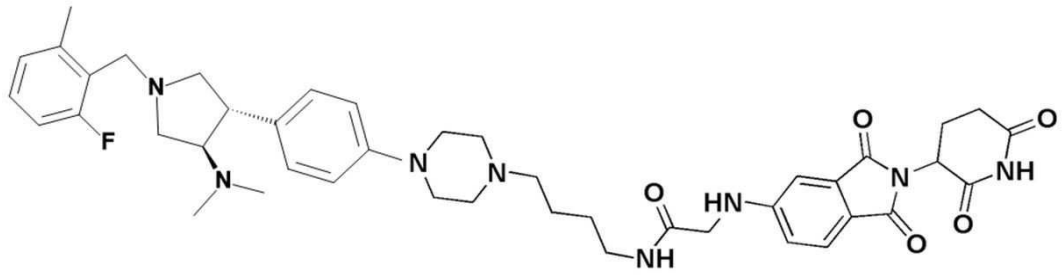
[1519] 

[1520] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (15 mg, 0.019 mmol)의 용액에 1-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복실 산 (7.6 mg, 0.019 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt (2.8 mg, 0.0209 0.17 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol) 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0 mg, 50 % 수율)을 황색 오일

로서 수득하였다.

[1521] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 16.5, 8.3 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.14 (m, 5H), 3.01-2.90 (m, 4H), 2.83 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 4H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.58 (m, 5H), 1.29 (s, 4H).

[1523] **<실시예 53> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트아미드의 제조**

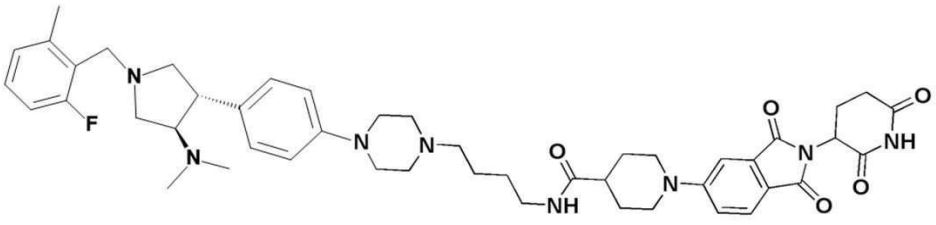


[1524]

[1525] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.019 mmol)의 용액에 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (7.6 mg, 0.019 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 증류시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (6.0 mg, 40 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1526] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 6.89 (m, 4H), 5.04 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.27 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.15-3.04 (m, 6H), 2.98 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.53 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.50 (s, 2H), 1.30 (m, 2H).

[1528] **<실시예 54> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

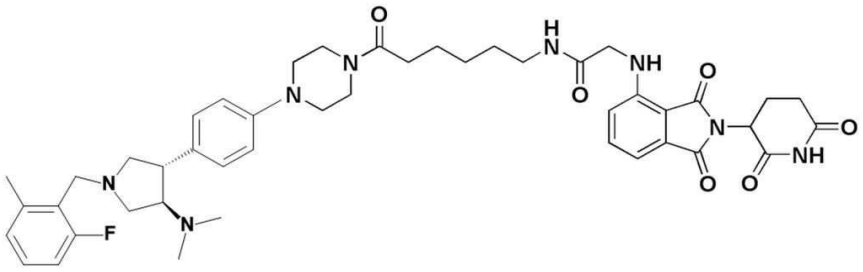


[1529]

[1530] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.019 mmol) 용액에 1-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복실 산 (7.6 mg, 0.019 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (7.0 mg, 43 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1531] ^{1}H NMR : (300 MHz, MeOH-d4) δ 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (m, 3H), 5.06 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 3.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.17 (m, 7H), 3.08-2.92 (m, 5H), 2.88-2.68 (m, 4H), 2.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.49 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.02-1.75 (m, 5H), 1.57 (m, 5H), 1.32 (m, 4H).

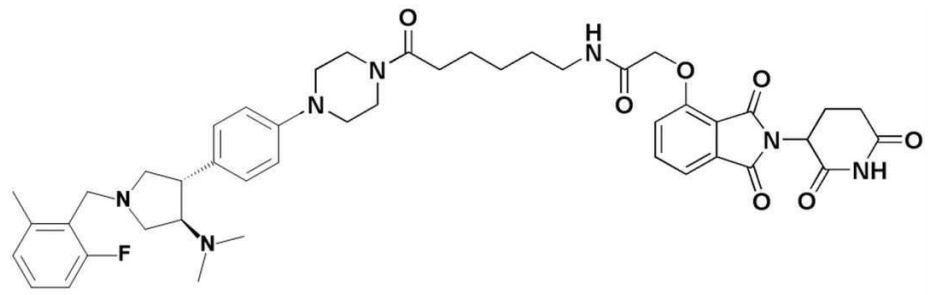
[1533] **<실시예 55> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드의 제조**

[1534] 

[1535] DMF (1.0 mL) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (10 mg, 0.0252 mmol)의 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-7-일아미노)-N-(6-카복시헥실)아세트아미드 (12.0 mg, 0.0252 mmol), EDCI (5.5 mg, 0.0277 mmol), HOBt , 0.0277 mmol), DIPEA (18 μL, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물 (4.0 mg, 20 % 수율)를 수득하였다.

[1536] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.58 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 4H), 5.07 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.01 (q, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.59 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.52 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H).

[1538] **<실시예 56> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드의 제조**

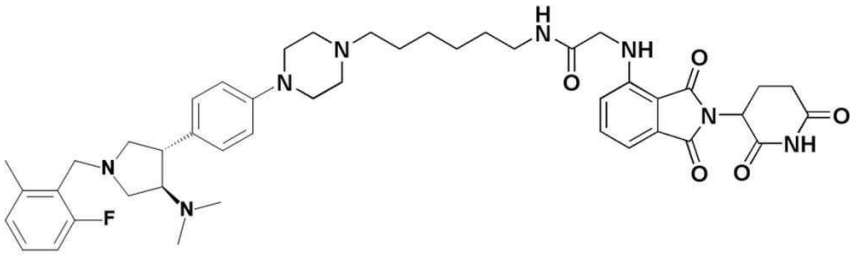
[1539] 

[1540] DMF (1.0 mL) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (10 mg, 0.0252 mmol) 용액에 6-(2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-7-일옥시)아세트아미도)헥산 산 (12.0 mg, 0.0252 mmol), EDCI (5.5 mg, 0.0277 mmol), HOBt , 0.0277 mmol), DIPEA (18 μL, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (7.0m, 35 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1541] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.79 (dd, *J* = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 4H), 5.13 (dd, *J*

= 13.6, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.12 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 3.06 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.00-2.92 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

[1543] **<실시예 57> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일아미노)아세트아미드의 제조**



[1544]

[1545] 단계 1: tert-부틸 (6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)카바메이트의 제조

[1546] DMF (1 ml) 중 전 실시예 1의 단계 3에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.252 mmol)의 현탁액에 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (107 mg, 0.327 mmol) K2CO3 (104 mg, 0.756 mmol)을 첨가하고, 2 시간 동안. TLC에서 반응이 완료된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 목적 화합물을 수득하였다 (110 mg, 73 % 수율)을 수득하였다.

[1547] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.10 (m, 3H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.32 (m,2H), 3.24 (m, 5H), 3.12 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 3.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.53 (dd, *J* = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 2.44 (m, 11H), 2.08 (m, 8H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (m, 4H).

[1549] 단계 2: (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염의 제조

[1550] DCM (1 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (110 mg, 0.184 mmol)의 현탁액에 4.0 N HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응을 2 시간 동안 교반하였다. TLC에서 반응이 완료된 후, 용매를 증발 시켜서 건조 시켜서 목적 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 80 % 수율)을 수득하였다.

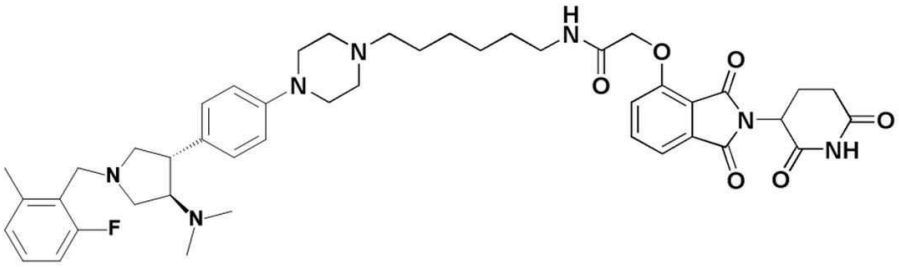
[1551] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD-d4) δ 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 20.1, 8.9 Hz, 3H), 4.75 (m, 2H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.68 (s, 4H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 6H), 2.91 (m,7H), 2.63 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.73 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (m, 4H).

[1553] 단계 3: N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드의 제조

[1554] DMF (1.0 mL) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.019 mmol) 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (6.2 mg, 0.019 mmol), EDCI (6.2 mg, 0.030 mmol), HOBt , 0.032 mmol), DIPEA (27 μL, 0.116 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. . TLC에서 반응이 종결 된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0mg, 34 % 수율)을 황색 오일로 수득하였다.

[1555] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOD-d4) δ 7.60 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 4H), 5.09 (dd, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.19-3.12 (m, 6H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.63 (m, 5H), 2.52 (dd, *J* = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.16-2.10 (m, 1H), 1.52 (m,4H), 1.36-1.32 (m, 4H).

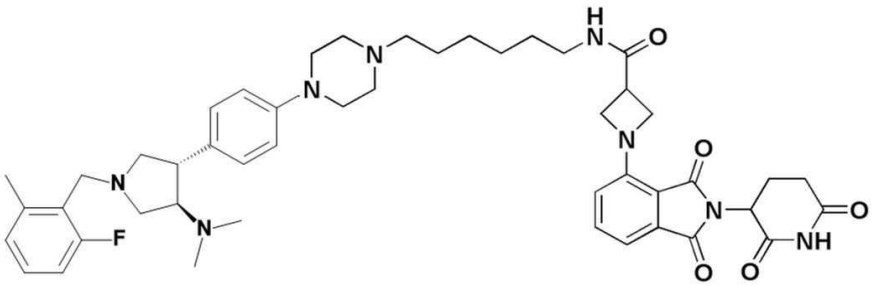
[1557] **<실시예 58> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일옥시)아세트아미드의 제조**

[1558] 

[1559] DMF (1 mL) 중 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.019 mmol)의 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4일옥시)아세트 산 (6.2 mg, 0.019 mmol), EDCI (6.2 mg, 0.032 mmol), HOBt , 0.0205 mmol), DIPEA (13 μL, 0.0.748 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 물로 급냉하여 후 처리를 수행하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 미정제 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 목적 화합물 (4 mg, 26 % 수율)을 수득하였다.

[1560] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.82 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m,3H), 5.13 (dd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (m,6H), 2.99 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 7H), 2.50 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 2.47 (m,5H), 2.26 (s, 6H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.59 (m,4H), 1.41 (m,6H).

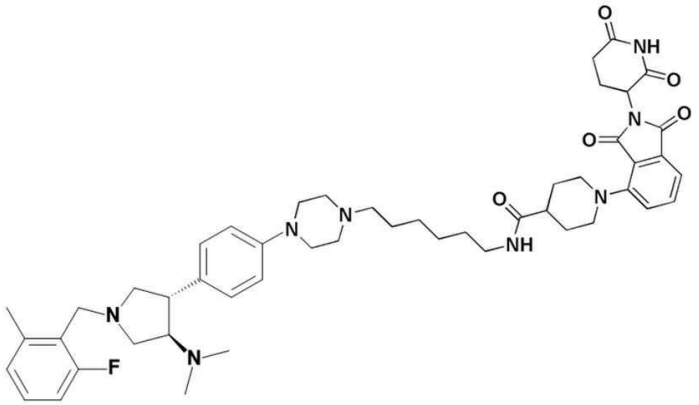
[1562] **<실시예 59> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

[1563] 

[1564] DMF (1 mL) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.0187 mmol)의 용액에 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아제티딘-3-카복실 산 (6.6 mg, 0.0187 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.020 mmol), HOBt 0.020 mmol), DIPEA (13 μL, 0.076 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 물로 급냉하여 후 처리를 수행하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 미정제 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일의 목적 화합물 (3 mg, 20 % 수율)를 수득하였다.

[1565] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96-6.85 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.09-4.99 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26-3.14 (m, 7H), 3.01 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.76-2.66 (m, 6H), 2.48 (m,6H), 2.32 (s, 6H), 1.64-1.48 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 10H).

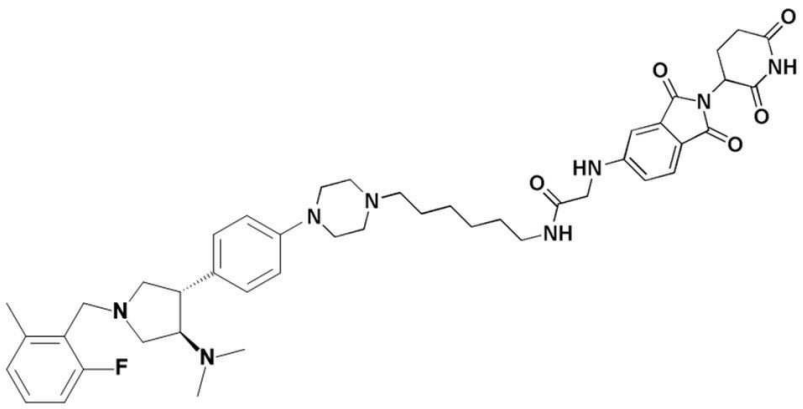
[1567] **<실시예 60> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1568] 

[1569] DMF (1 mL) 중 전 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 1-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복실 산 (7.2 mg, 0.018 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0198 mmol), HOBt , 0.0198 mmol), DIPEA (16 μL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0mg, 50 % 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1570] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 16.4, 7.6 Hz, 3H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 16.6, 8.5 Hz, 3H), 5.10 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.15 (m, 5H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.68-2.60 (m, 5H), 2.51 (m, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.65-1.51 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 4H).

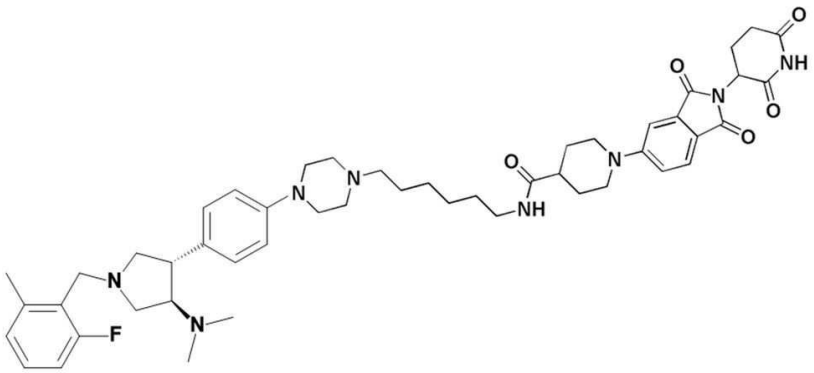
[1572] **<실시예 61> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드의 제조**

[1573] 

[1574] DMF (1 mL) 중의 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.0188 mmol)의 용액에 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (6.2 mg, 0.0188 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (6.0 mg, 46 % 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1575] ^{1}H NMR : (300 MHz, MeOH-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.90 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (m,, 6H), 3.01 (m, 5H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (m, 8H), 2.48 (m, 5H), 2.27 (s, 6H), 1.52 (m, 4H).

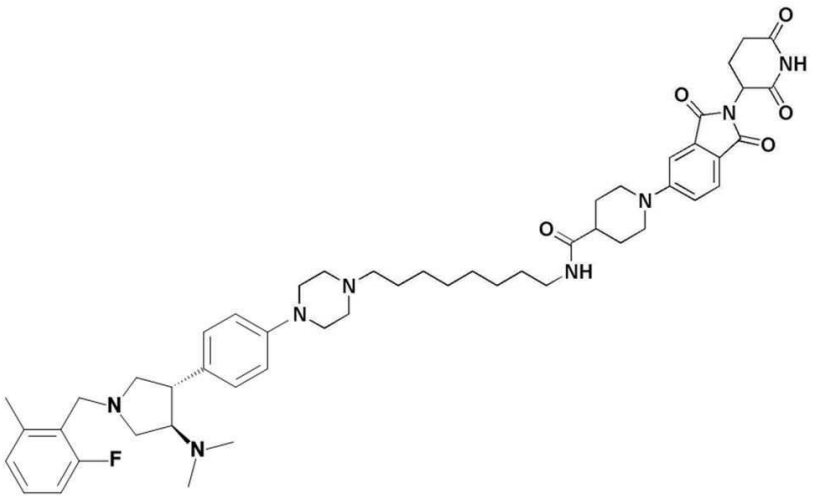
[1577] **<실시예 62> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1578] 

[1579] DMF (1 mL) 중의 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.019 mmol)의 용액에 1-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일)피페리딘-4-카복실 산 (7.2 mg, 0.0188 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0mg, 45 % 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1580] ^{1}H NMR : (300 MHz, MeOH-d4) δ 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96-6.82 (m, 3H), 5.06 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 3.19 (m, 7H), 3.02 (m, 5H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.73-2.62 (m, 5H), 2.47 (m, 6H), 2.30 (m, 6H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.39 (m, 4H).

[1582] **<실시예 63> N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1583] 

[1584] 단계 1: tert-부틸 (8-히드록시옥틸) 카바메이트의 제조

[1585] THF (30 mL) 중 8-아미노 옥탄-1-올 (1.0 g, 6.88 mmol)의 용액에 TEA (1.5 mL, 10.32 mmol)를 첨가하고 반응 물질을 5-10 ℃로 냉각시켰다. BOC 무수물 (1.9 mL, 8.25 mmol)을 첨가하고 온도를 실온으로 상승시킨다. 반응물을 1 시간 동안 저어 준다. 반응 완료된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (1.4g, 85 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1586] ^{1}H NMR: (300 MHz, DMSO) δ 6.75 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.89 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.42 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.21 (m, 11H).

[1588] 단계 2: 8-((tert-부톡시카보닐)아미노)옥틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1589] DCM (30 ml) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (1.4 g, 5.70 mmol)의 용액에 TEA (2.4 mL, 17.1 mmol),이어서 DMAP (348 mg, 2.85 mmol)를 첨가하고 반응 물질을 5 ℃-10 ℃로 냉각시켰다. TsCl (2.2 g, 11.41 mmol)을 가한 후 온도를 실온으로 상승시키고 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로서 목적 화합물 (1.8g, 80 % 수율)을 수득하였다.

[1590] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.69-1.66 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.35-1.24 (m, 10H).

[1592] 단계 3: tert-부틸 (8-아이오도옥틸) 카바메이트의 제조

[1593] 아세톤 (50ml) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (2.20g, 5.92mmol)의 용액에 요오드화 나트륨 (3.5g, 23.68mmol)을 첨가하였다. 반응 물질을 60 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응물을 증류시키고 잔사를 물로 켄칭시키고 EtOAc로 추출하여 황산나트륨상에서 유기층을 건조시키고 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (1.60g, 90 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1594] ^{1}H NMR: (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.54 (s, 1H), 3.19 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (m, 8H).

[1596] 단계 4: tert- 부틸 (8- (4- (4-((3S, 4R) -4- (디메틸 아미노) -1- (2- 플루오로 -6- 메틸 벤질) 피 롤리 딘 -3- 일) 페닐) 피페 라진 -1- 일) 옥틸) 카바 메이트의 제조

[1597] DMF (1 mL) 중 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (178 mg, 0.504 mmol) K2CO3 (104 mg, 0.756 mmol)을 첨가하고, 1 시간 동안. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공하에 농축시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물을 수득하였다 (100 mg, 64 % 수율)을 수득하였다.

[1598] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 14.4, 8.9 Hz, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.19 (m, 6H), 3.06-2.97 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.52-2.45 (m, 6H), 2.31 (s, 6H), 1.59 (s, 2H), 1.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (m,10H).

[1600] 단계 5: (3R,4S)-4-(4-(4-(8-아미노옥틸)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염의 제조

[1601] DCM (1 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (95 mg, 0.152 mmol)의 용액에 4.0 N HCl (0.8 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC에서 반응이 완결 된 후, 용매를 증발시켜 건조시켜 목적 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (80 mg, 94 % 수율)을 수득하였다.

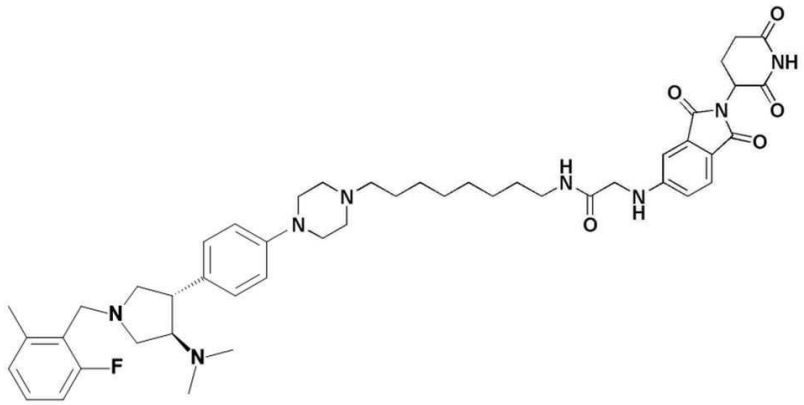
[1602] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85-6.76 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 18.9, 8.9 Hz, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.04 (m, 9H), 2.97 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.65-2.46 (m, 6H), 2.37-2.14 (m, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.05 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 5.2 Hz, 8H).

[1604] 단계 6: N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조

[1605] DMF (1.0 mL) 중의 전 단계에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.0178 mmol)의 용액에 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실 산 (6.0 mg, 0.0178 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0195 mmol), HOBt , 0.0195 mmol), DIPEA (12 ㎕, 0.0712 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0 mg, 50 % 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1606] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.06 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.20-3.11 (m, 8H), 3.05-2.96 (m, 4H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 7H), 2.51-2.44 (m, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 6H), 1.36 (m, 6H).

[1608] **<실시예 64> N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)아세트아미드의 제조**

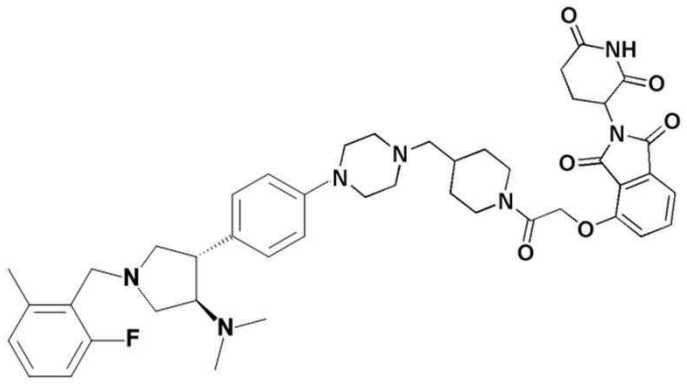


[1609]

[1610] DMF (1.0 mL) 중의 실시예 63의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.0178 mmol) 용액에 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (6.0 mg, 0.0178 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0195 mmol), HOBt , 0.0195 mmol), DIPEA (12 ㎕, 0.0712 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (6.0 mg, 40 % 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1611] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 16.3, 8.6 Hz, 4H), 5.05 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.14 (m, 5H), 3.05 (m, 1H), 2.97 (q, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.65 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.36 (m, 6H).

[1613] **<실시예 65> 4-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 제조**



[1614]

[1615] 단계 1: tert-부틸 4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1616] MeOH (5 mL) 중 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (100 mg, 0.252 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-포르밀피페리딘-1-카복실레이트 (134 mg, 0.630 mmol), AcOH (0.5 mL) 실온에서 1 시간 동안 반응시켰다. NaBH3CN (95 mg, 1.512 mmol)을 천천히 충전하고, 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 증류시키고 잔류물을 5 % K2CO3 용액으로 켄칭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (106 mg, 72 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1617] ^{1}H NMR : (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 7H), 3.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 8.5 Hz,

1H), 2.76-2.65 (m, 4H), 2.54 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1619] 단계 2: (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 의 제조

[1620] DCM (10 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (106 mg, 0.213 mmol)의 용액에 디옥산 (1.0 mL) 중의 4.0 N HCl을 첨가하고, 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 증류에 의해 건조시켜 백색 고체를 수득한다. 미정제 물질을 5 % K2CO3로 추출하고 EtOAc로 추출하여 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (85 mg, 95 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

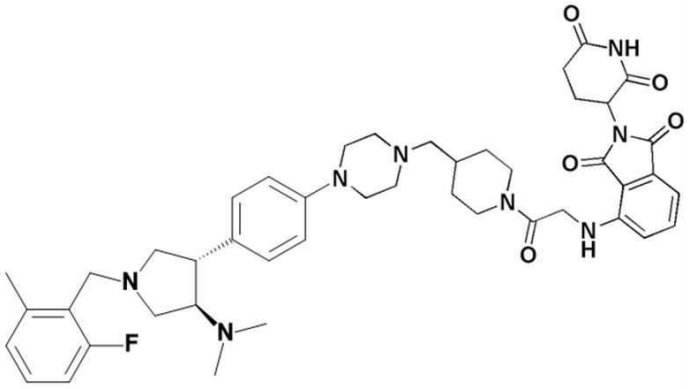
[1621] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 3H), 3.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.09 (m, 3H), 2.96-2.90 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.54 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H).

[1623] 단계 3: 4-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 제조

[1624] DMF (1 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.0198 mmol)의 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4일옥시)아세트 산 (6.5 mg, 0.0198 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0217 mmol), HOBt , 0.0217 mmol), DIPEA (20 μL, 0.099 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (4.0 mg, 26 % 수율)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[1625] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 18.7, 8.9 Hz, 3H), 5.05 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 7H), 2.88 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 4H), 2.50 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 1.00 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).

[1627] **<실시예 66> 4-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 제조**

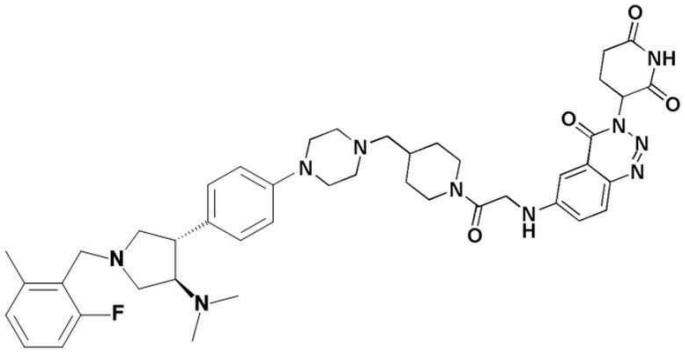
[1628] 

[1629] DMF (1 mL) 중 실시예 65의 단계 2에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.0188 mmol)의 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-4-일아미노)아세트 산 (6.5 mg, 0.01868 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.02076 mmol), HOBt , 0.0206 mmol), DIPEA (16 μL, 0.093 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상

에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (5.0 mg, 33 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1630] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.80 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.1, 3.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.06 (m, 6H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 3H), 2.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.39 (dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.02 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.86-1.72 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (m, 2H).

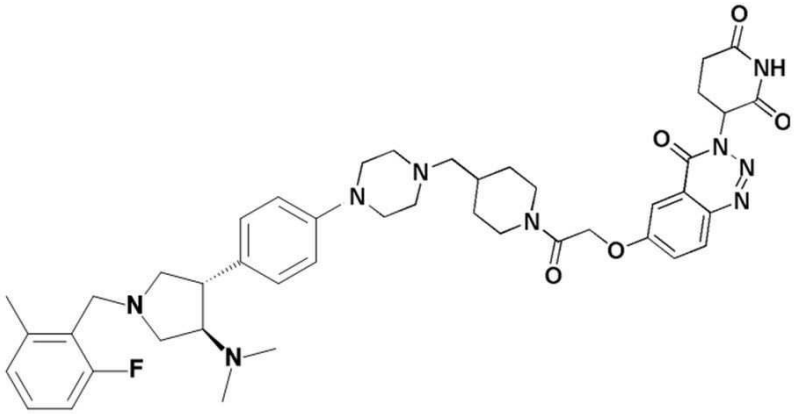
[1632] **<실시예 67> 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**

[1633] 

[1634] DMF (1 mL) 중 실시예 65의 단계 2에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.0188 mmol)의 용액에 2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일아미노)아세트 산 (6.5 mg, 0.0188 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0207 mmol), HOBt , 0.0206 mmol), DIPEA (16 μL, 0.093 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (4.0 mg, 26 % 수율)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[1635] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (td, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.16 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 4H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.51 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.39 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.13 (m,2H), 1.10-0.96 (m, 2H).

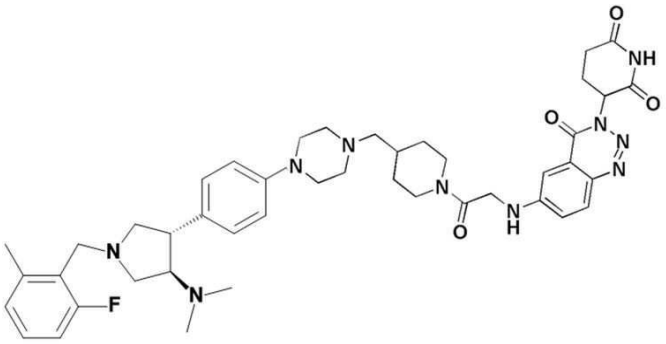
[1637] **<실시예 68> 3-(6-(2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에톡시)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1638]

[1639] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 5.84-5.71 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.15 (m, 7H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.67 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.24 (d, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)

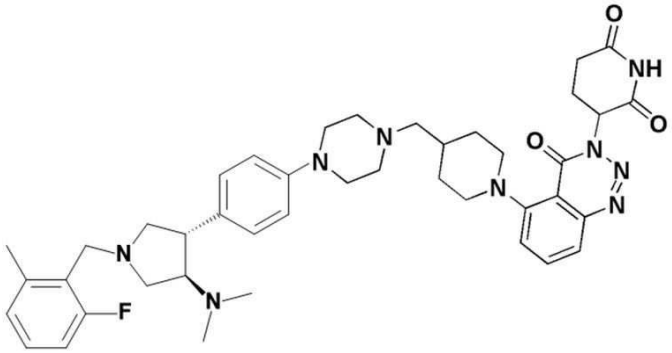
[1641] **<실시예 69> 3-(6-((2-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1642]

[1643] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.88 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (m, 3H), 5.89 (m, 1H), 4.54 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.19 (m, 7H), 3.01 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.63 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

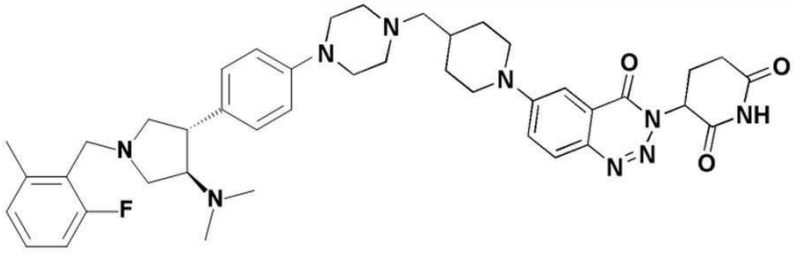
[1645] **<실시예 70> 3-(5-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1646]

[1647] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.80 (dd, J = 11.1, 5.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.63 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.16 (m, 5H), 3.04-2.86 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.03 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.88 (m, 3H), 1.60 (t, J = 11.8 Hz, 2H).

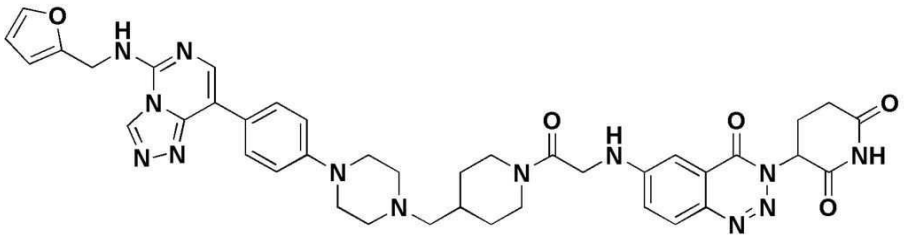
[1649] **<실시예 71> 3-(6-(4-((4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1650]

[1651] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.98 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 3H), 5.76 (m, 1H), 4.05 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.16 (m, 5H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.04-2.91 (m, 6H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.55 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.41-2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.34 (m, 2H).

[1653] **<실시예 72> 3-(6-(2-(4-((4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1654]

[1655] 단계 1: tert-부틸 4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진e-1-카보닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1656] MeOH (3 mL)에 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산

염 (30 mg, 0.080 mmol), tert-부틸-4-포르밀피페리딘-1-카복실레이트 (43 mg, 0.199 mmol) 및 AcOH (0.3 ml)의 용액을 첨가하고, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. NaBH3CN (20 mg, 0.319 mmol)을 천천히 충전하고, 반응을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 증류시키고, 잔류물을 5 % K2CO3 용액으로 켄칭시키고 DCM으로 추출하고, MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 DCM / MeOH = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물 (18 mg, 0.030 mmol, 38 %)을 수득하였다.

[1657] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.44 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.33-3.19 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.65-2.52 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.17-1.05 (m, 2H).

[1659] 단계 2: 8-(4-(4-((1-클로로-115-피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)-N-(퓨란-2-일메틸)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-5-아민의 제조

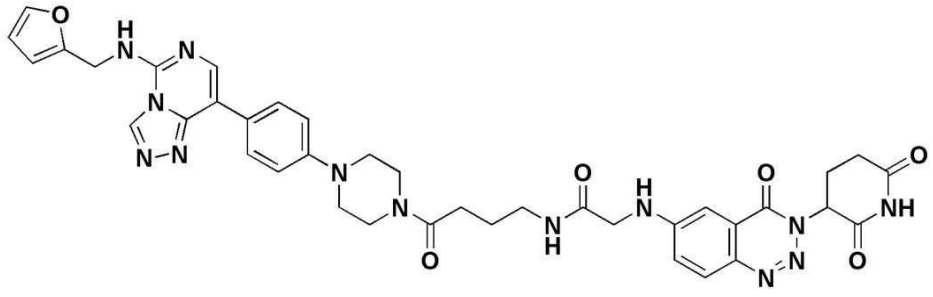
[1660] DCM (2 mL) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (82 mg, 0.143 mmol)의 용액에 디옥산 (1 ml) 중의 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 목적 화합물 (90 mg, 미정제)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

[1662] 단계 3: 3-(6-((2-(4-((4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1663] DMF 중의 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트산 (16 mg, 0.049 mmol) 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.049 mmol), EDCI HCl (10 mg, 0.054 mmol), HOBt H2O (8 mg, 0.054 mmol), DIPEA (0.034 mL, 0.196 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (5 mg, 0.006 mmol, 13 %)를 수득하였다.

[1664] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 6.06-6.00 (m, 1H), 5.83-5.74 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.11 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.01-2.92 (m, 2H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.07-1.87 (m, 3H), 1.23-1.12 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 786.1 $[M+H]^+$, 784.1 $[M-H]^-$

[1666] **<실시예 73> 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)아세트아미드의 제조**

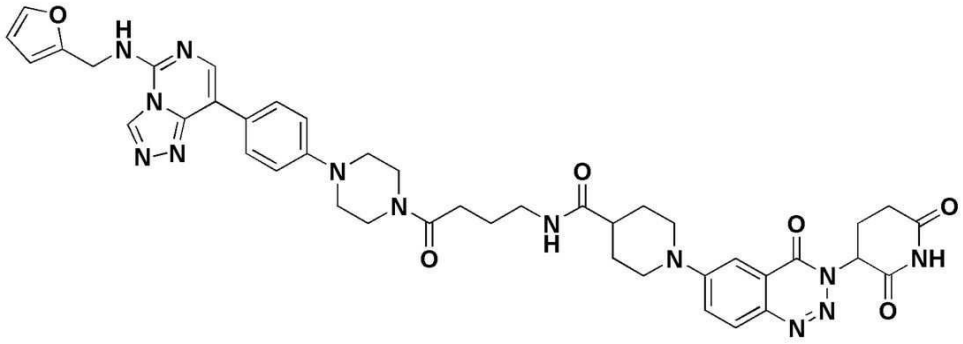


[1667]

[1668] DMF 중의 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트 산 (17 mg, 0.051 mmol) 용액에 전 실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물(25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (17 mg, 0.022 mmol, 43 %)를 수득하였다.

[1669] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.35 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.54 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.40-6.32 (m, 2H), 5.88-5.73 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 775.1 $[M+H]^+$, 773.0 $[M-H]^-$

[1671] **<실시예 74> 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4-옥소부틸)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

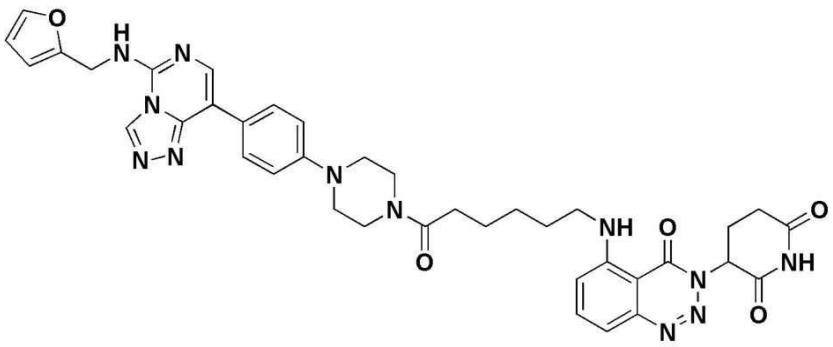


[1672]

[1673] DMF 중의 3-(6-(4-카복시피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (19 mg, 0.051 mmol)의 용액에 상기 실시예 12의 단계 3에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (15 mg, 0.018 mmol, 35 %)을 수득하였다.

[1674] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 5.82-5.75 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.33 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 2H), 3.03-2.78 (m, 5H), 2.48 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 828.1 $[M+H]^+$, 826.0 $[M-H]^-$

[1676] **<실시예 75> 3-(5-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1677]

[1678] 단계 1: tert-부틸 6-아미노헥사노에이트의 제조

[1679] 티오닐 클로라이드 (76.2 ml, 76.2 mmol) 중 6-아미노헥산 산 (1 g, 7.62 mmol)의 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 그 후 과량의 티오닐 클로라이드를 진공하에 제거하였다. t-BuOH (10 ml) 중 $NaHCO_3$ (1.40 g, 16.7 mmol)의 용액을 교반하에 잔류물에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 EtOAc (30 ml) 및 NaOH (1M, aq) (20 ml)에 용해시켰다. 합쳐진 유기층을 물 (30 ml) 및 염수 (20 ml x 3)로 세척하고, $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 목적 화합물 (521 mg, 6.94 mmol, 91 %)을 황색 투명 오일로 수득하였다.

[1680] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ2.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42-1.30 (m, 2H).

[1682] 단계 2: tert-부틸 6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)헥사노에이트의 제조

[1683] DMF 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.534 mmol)의 용액에 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (98 mg, 0.356 mmol), DIPEA (0.093 mL, 0.534 mmol)를 넣고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hx = 26 %를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (89 mg, 0.200 mmol, 56 %)을 수득하였다.

[1684] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.73-5.62 (m, 1H), 3.21 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.02-2.74 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.80-1.59 (m, 4H), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1686] 단계 3: 6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)헥산 산의 제조

[1687] DCM (2 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (85 mg, 0.191 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 갈색 오일로서 목적 화합물 (92 mg, 미정제)을 수득하였다.

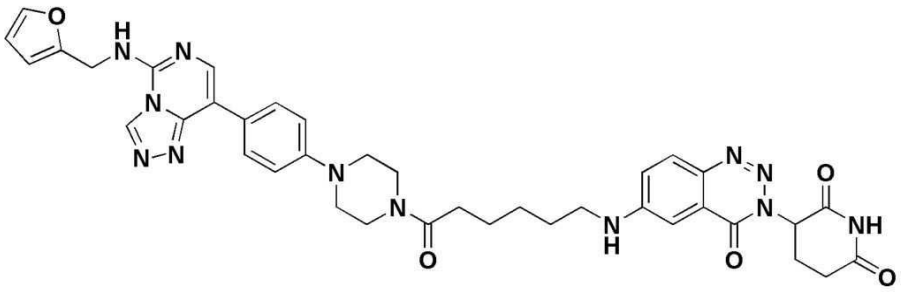
[1689] 단계 4: 3-(5-((6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1690] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 (26 mg, 0.063 mmol)의 용액에, 상기 ㄷ단계 3에서 제조한 화합물 (24 mg, 0.063 mmol), EDCI HCl (13 mg, 0.069 mmol), HOBt H_2O (11 mg, 0.069 mmol), DIPEA (0.044 mL, 0.252 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교

반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 3 % 를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (5 mg, 0.006 mmol, 10 %)을 수득하였다.

[1691] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 5.68-5.59 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 6H), 3.01-2.74 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 2H).

[1693] **<실시예 76> 3-(6-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1694]

[1695] 단계 1: tert-부틸 6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)헥사노에이트의 제조

[1696] DMSO 중의 전 실시예 75의 1 단계에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.534 mmol)의 용액에 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (122 mg, 0.445 mmol)를 넣고 DIPEA (0.116 mL, 0.667 mmol)를 가하고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hx = 55 %를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (106 mg, 0.239 mmol, 53 %)을 수득하였다.

[1697] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 4.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.04-2.75 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 11H).

[1699] 단계 2: 6-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)헥산 산의 제조

[1700] DCM (2 ml) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.225 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 목적 화합물 (102 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

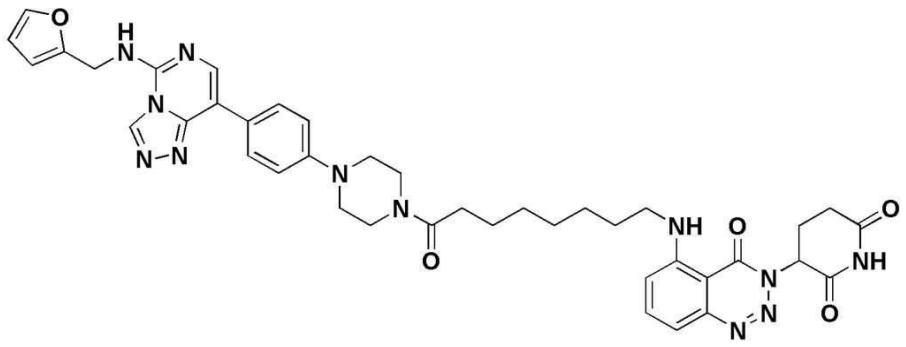
[1702] 단계 3: 3-(6-((6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1703] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20 mg, 0.049 mmol), 전 단계에서 제조한 화합물 (18 mg, 0.049 mmol), EDCI HCl (10 mg, 0.054 mmol), HOBt H2O (8 mg, 0.054 mmol), DIPEA (0.034 mL, 0.196 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼

합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (6 mg, 0.008 mmol, 16 %)를 수득하였다.

[1704] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ8.40 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.49 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.80-5.71 (m, 1H), 5.01 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.70-3.63 (m, 2H), 3.29 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.27-3.19 (m, 4H), 3.01-2.77 (m, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 2H). LC/MS (ESI) *m/z* 745.1 $[M+H]^+$, [M-H]-

[1706] **<실시예 77> 3-(5-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1707]

[1708] 단계 1: tert-부틸 8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)옥타노에이트의 제조

[1709] DMSO 중 tert-부틸 8-아미노옥타노에이트 (117 mg, 0.543 mmol)의 용액에 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.362 mmol), DIPEA (0.094 mL, 0.543 mmol)를 넣고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hx = 29 % 를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (150 mg, 0.318 mmol, 87 %)을 수득하였다.

[1710] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.78-5.64 (m, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.30 (m, 6H).

[1712] 단계 2: 8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)옥탄 산의 제조

[1713] DCM (2 ml) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (150 mg, 0.318 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hex = 50 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (55 mg, 0.132 mmol, 41 %)를 수득하였다.

[1714] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.36-7.18 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.85-5.57 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 2H), 3.02-2.77 (m, 3H), 2.44-2.25 (m, 3H),

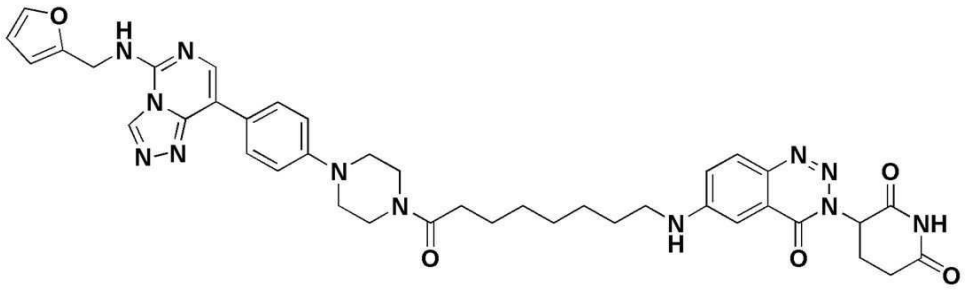
1.78-1.52 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 6H).

[1716] 단계 3: 3-(5-((8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1717] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (25 mg, 0.060 mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.060 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.066 mmol), HOBt H2O (10 mg, 0.066 mmol), DIPEA (0.042 mL, 0.240 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (14 mg, 0.018 mmol, 30 %)을 수득하였다.

[1718] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.31-3.15 (m, 6H), 3.01-2.73 (m, 3H), 2.44-2.31 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.51-1.34 (m, 6H).

[1720] **<실시예 78> 3-(6-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1721]

[1722] 단계 1: tert-부틸 8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아미노)옥타노에이트의 제조

[1723] DMSO 중 전 tert-부틸 8-아미노옥타노에이트 (117 mg, 0.543 mmol)의 용액에 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (100 mg, 0.362 mmol), DIPEA (0.094 mL, 0.543 mmol)를 넣고 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc / Hx = 35 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (123mg, 0.260mmol, 72 %)를 수득하였다.

[1724] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.03-2.74 (m, 3H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43-1.29 (m, 6H).

[1726] 단계 2: 8-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)옥탄 산의 제조

[1727] DCM (2 ml) 중 전 단계에서 제조한 화합물 (123 mg, 0.260 mmol)의 용액에 TFA (2 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켜 황색 오일로서 목적 화합물

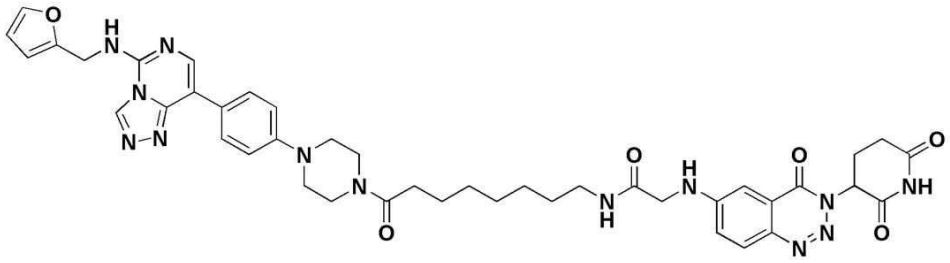
(123mg, 미정제)를 수득하였다.

[1729] 단계 3: 3-(6-((8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1730] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (25 mg, 0.060 mmol), 전 단계에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.060 mmol), EDCI HCl (12 mg, 0.066 mmol), HOBt H2O (10 mg, 0.066 mmol), DIPEA (0.042 mL, 0.240 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (3 mg, 0.004 mmol, 6 %)을 수득하였다.

[1731] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.47 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 6H), 3.02-2.76 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 6H) ; LC/MS (ESI) *m/z* 773.1 $[M+H]^+$, 771.1 $[M-H]^-$

[1733] **<실시예 79> 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)아세트아미드의 제조**

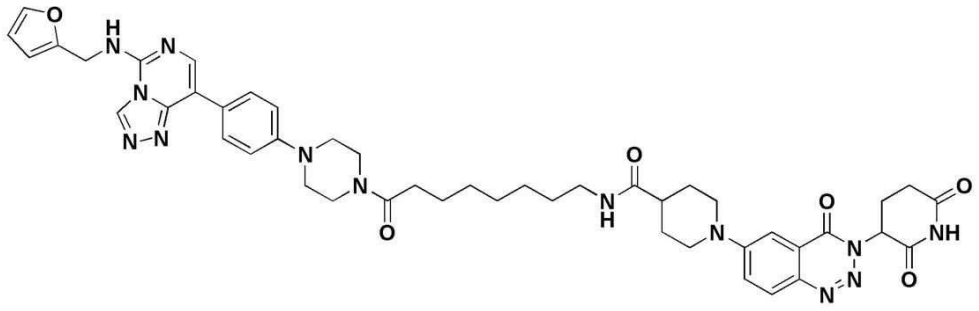


[1734]

[1735] DMF 중의 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트산 (17mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 16의 단계 3에서 제조한 화합물 (28mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (6 mg, 0.007 mmol, 14 %)을 수득하였다.

[1736] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.63 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.81-5.72 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.34-3.15 (m, 6H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.43-2.29 (m, 3H), 1.67-1.55 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* 830.1 $[M+H]^+$, 828.1 $[M-H]^-$

[1738] **<실시예 80> 1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)-N-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥틸)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

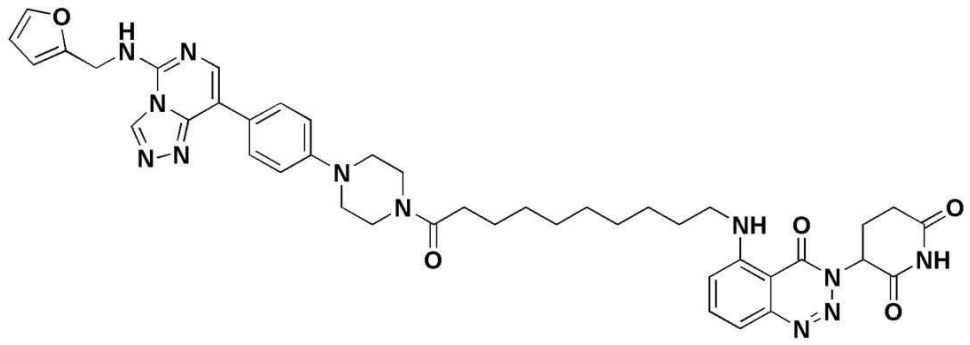


[1739]

[1740] DMF 중의 3-(6-(4-카복시피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4h)-일)피페리딘-2,6-디온 (19 mg, 0.051 mmol)의 용액에 전 실시예 16의 3 단계에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.051 mmol), EDCI HCl (11 mg, 0.057 mmol), HOBt H2O (9 mg, 0.057 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.204 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (23 mg, 0.026 mmol, 51 %)을 수득하였다.

[1741] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.90-7.83 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.30-3.19 (m, 6H), 3.10-3.01 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 3H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 6H). LC/MS (ESI) *m/z* 884.2 $[M+H]^+$, 882.0 $[M-H]^-$

[1743] **<실시예 81> 3-(5-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



[1744]

[1745] 단계 1: (tert-부틸 10-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)데카노에이트)의 제조

[1746] DMF에 용해된 tert-부틸 10-아미노데카노에이트 (100 mg, 0.410 mmol) 용액에, 3-(5-플루오로-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (76 mg, 0.273 mmol), DIPEA (0.071 mL, 0.388 mmol)를 첨가하고, 90 ℃에서 하루 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 EtOAc/Hx = 30%를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 목적 화합물 (77 mg, 0.154 mmol, 56%)를 제조하였다.

[1747] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.74-5.63 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.03-2.75 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.27 (m, 8H).

[1749] 단계 2: (10-((3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디하이드로벤조[d][1,2,3]트리아진-5-일)아미노)데카노익산)의 제조

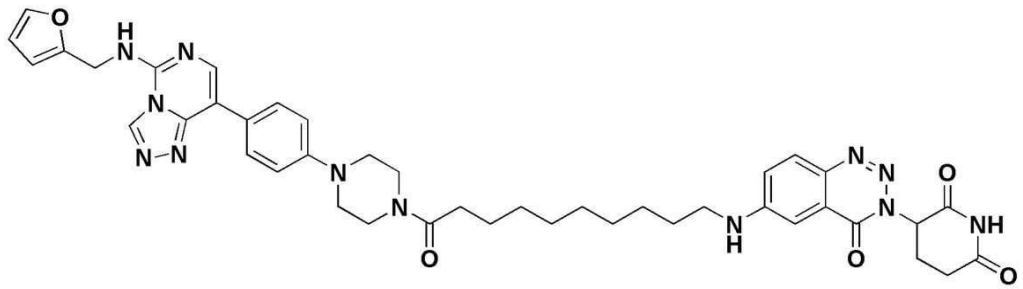
[1750] DCM (2 ml)에 용해된 전 단계에서 제조한 화합물 (77 mg, 0.191 mmol) 용액에, TFA (2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 상온에서 1 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하여 갈색 오일 형태로 목적 화합물 (80 mg, 미정제)을 제조하였다.

[1752] 단계 3: (3-(5-((10-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온)의 제조

[1753] DMF에 용해된 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (26 mg, 0.063 mmol) 용액에, 전 단계에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.063 mmol), EDCI HCl (13 mg, 0.069 mmol), HOBt H_2O (11 mg, 0.069 mmol), DIPEA (0.044 mL, 0.252 mmol)를 첨가하고, 상온에서 2 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 수집된 유기층을 브라인으로 세척하고, $MgSO_4$로 건조한 후, 진공 하에 용매를 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물은 MeOH/DCM = 3% 를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 노란색의 고체 형태로 목적 화합물 (3 mg, 0.003 mmol, 6%)을 제조하였다.

[1754] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89-7.82 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.69-5.63 (m, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.28-3.16 (m, 6H), 2.99-2.76 (m, 3H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.36-2.31 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 8H).

[1756] **<실시예 82> 3-(6-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**



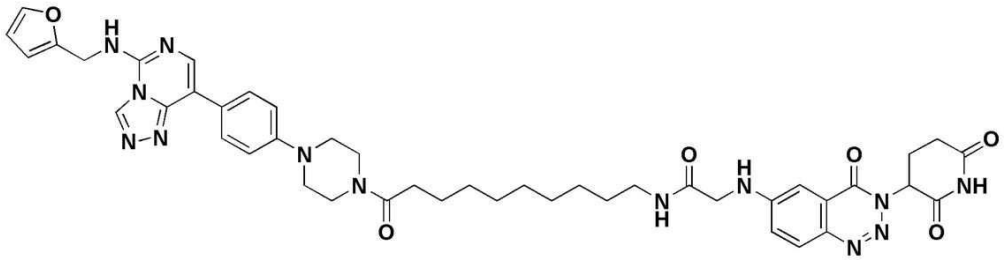
[1757]

[1758] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20 mg, 0.048 mmol)의 용액에 전 실시예 18의 단계4에서 제조한 화합물 (21 mg, 0.048 mmol), HATU (27 mg, 0.073 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.192 mmol) 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 MgSO4상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH / DCM = 5 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (10 mg, 0.012 mmol, 26 %)을 수득하였다.

[1759] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.34 (m, 2H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 6H), 3.01-2.77 (m, 3H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.66 (p, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.45-1.30 (m, 10H). LC/MS (ESI) *m/z* 801.2 $[M+H]^+$, 799.0

$[M-H]^-$

[1761] **<실시예 83> 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)-N-(10-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-10-옥소데실)아세트아미드의 제조**

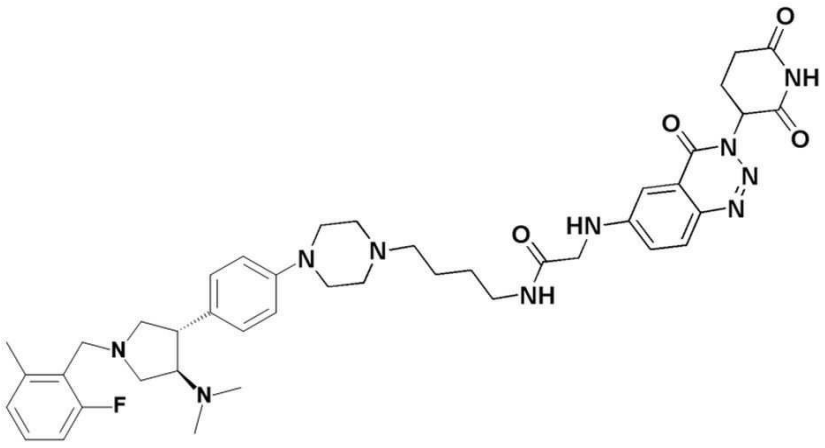


[1762]

[1763] DMF 중의 2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트 산 (11 mg, 0.034 mmol)의 용액에, 상기 실시예 18의 단계 4에서 제조한 화합물 (20 mg, 0.034 mmol), EDCI HCl (7 mg, 0.038 mmol), HOBt H_2O (6 mg, 0.038 mmol), DIPEA (0.024 mL, 0.137 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 PREP TLC상에서 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (8 mg, 0.009 mmol, 27 %)을 수득하였다.

[1764] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.50 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 3H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.30 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.27-3.17 (m, 4H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.41-2.32 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 10H)., LC/MS (ESI) *m/z* 858.1 $[M+H]^+$, 856.2 $[M-H]^-$

[1766] **<실시예 84> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드의 제조**



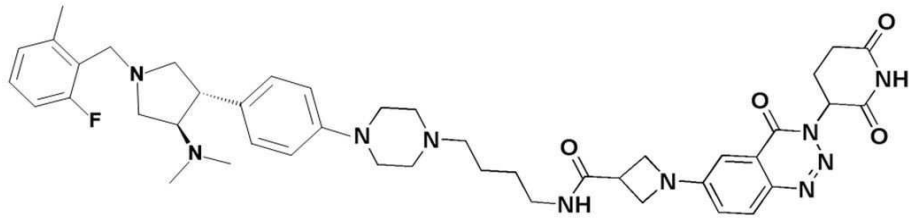
[1767]

[1768] DMF (2 mL) 중 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (15 mg, 0.029 mmol)의 현탁액에 3-(6-(2-카복시에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (10 mg, 0.029 mmol), EDCI (8.5 mg, 0.043 mmol), HOBt 0.043 mmol), DIPEA (8 μL, 0.043 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시

키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0 mg, 32 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1769] ^{1}H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25-7.08 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.92-6.79 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.29-3.09 (m, 6H), 3.07-2.83 (m, 5H), 2.75 (m,5H), 2.61-2.42 (m, 6H), 2.30 (m, 5H), 2.05 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.63 (s, 4H).

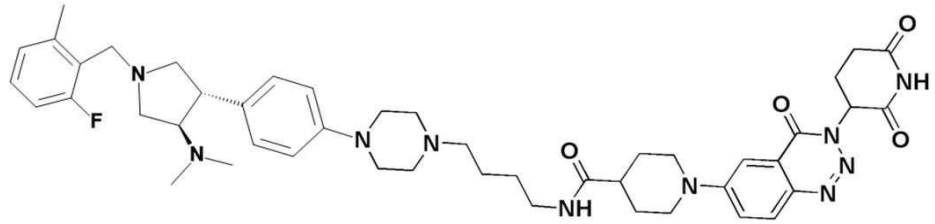
[1771] **<실시예 85> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

[1772] 

[1773] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.019 mmol)의 용액에 3-(6-(3-카복시아제티딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (7.0 mg, 0.019 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 목적 화합물 (6.0 mg, 37 % 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1774] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 5.86 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 2.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.03 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 1.59 (m,2H), 1.33 (m, 2H).

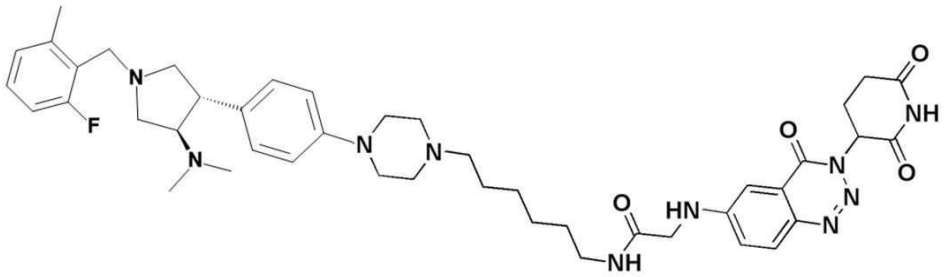
[1776] **<실시예 86> N-(4-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)부틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1777] 

[1778] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 49의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.019 mmol) 용액에 3-(6-(4-카복시피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (7.5 mg, 0.019 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0209 mmol), HOBt , 0.0209 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)을 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 목적 화합물 (6.0 mg, 40 % 수율)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[1779] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 16.4, 8.5 Hz, 3H), 5.88 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.24 (m 2H), 3.16 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 4H), 3.00 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.64 (m, 4H), 2.51 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.33 (m, 4H).

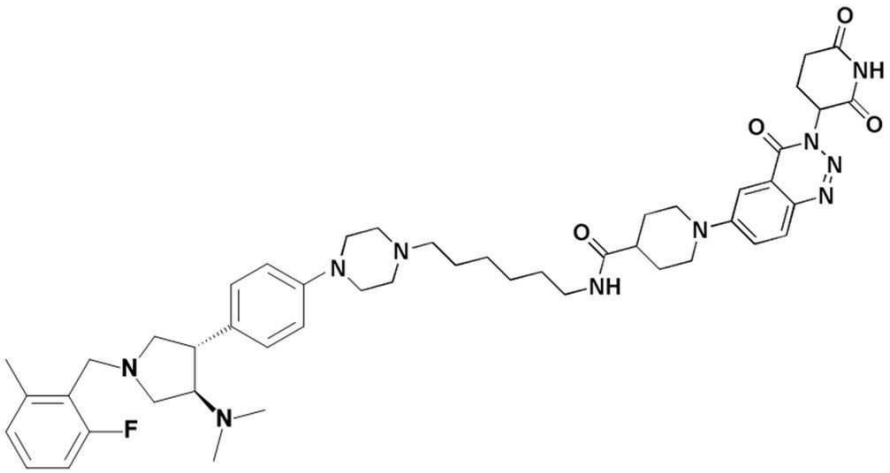
[1781] **<실시예 87> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드의 제조**

[1782] 

[1783] DMF (1 mL) 중 전 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 3-(6-(2-카복시에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (6.2 mg, 0.018 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0198 mmol), HOBt 0.0198 mmol), DIPEA (5 μL, 0.027 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하여 후 처리를 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 목적 화합물 (5.0 mg, 33 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1784] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 5.87 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.30-3.17 (m, 8H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.83-2.70 (m, 6H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.05 (m,3H), 1.32 (m, 8H).

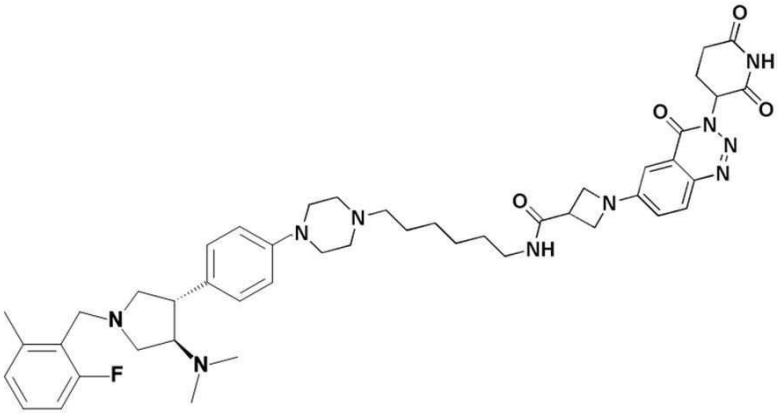
[1786] **<실시예 88> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1787] 

[1788] DMF (1 mL) 중의 전 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.018 mmol) 용액에 3-(6-(4-카복시피페리딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (7.2 mg, 0.018 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0198 mmol), HOBt , 0.0198 mmol), DIPEA (16 μL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 목적 화합물 (7.0mg, 40 % 수율)을 무색의 오일로서 수득하였다.

[1789] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOD-d4) δ 8.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.78-7.65 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 18.7, 8.8 Hz, 3H), 5.90 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.19 (m, 7H), 3.13-3.07 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 2.52 (dd, *J* = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.06 (s, 1H), 1.96-1.89 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 4H).

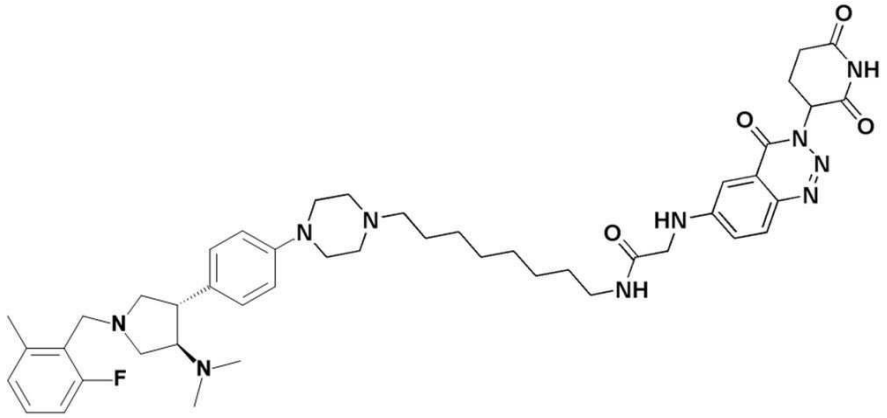
[1791] **<실시예 89> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)헥실)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

[1792] 

[1793] DMF (1 mL) 중 전 실시예 57의 단계 2에서 제조한 (3R,4S)-4-(4-(4-(6-아미노헥실)피페라진-1-일)페닐)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 염산염 (10 mg, 0.018 mmol)의 용액에 3-(6-(3-카복시아제티딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (7.2 mg, 0.018 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0198 mmol), HOBt , 0.0198 mmol), DIPEA (17 μL, 0.095 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (8.0mg, 50 % 수율)를 무색의 오일로서 수득하였다.

[1794] ^{1}H NMR : (300 MHz, MeOH-d4) δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 5.89 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 4H), 3.10-2.94 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 3H), 2.66 (s, 5H), 2.46 (m, 5H), 2.23 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.41 (m, 4H),1.31 (s,5H).

[1796] **<실시예 90> N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-2-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일아미노)아세트아미드의 제조**

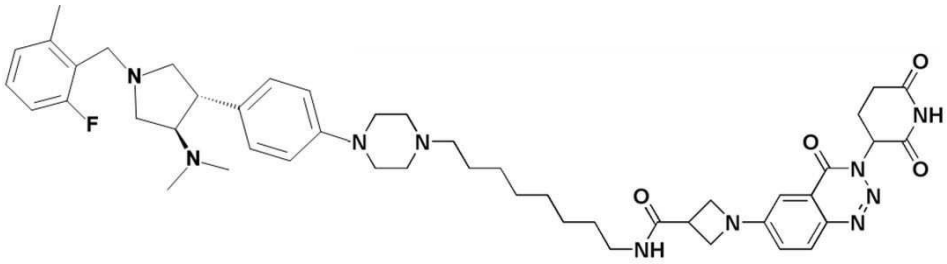


[1797]

[1798] DMF (1.0 mL) 중의 전 실시예 63의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.017 mmol)의 용액에 3-(6-(2-카복시에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (6.0 mg, 0.017 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0187 mmol), HOBt 0.0187 mmol), DIPEA (12.0 μL, 0.068 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(5.0 mg, 33 % 수율)을 수득하였다.

[1799] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.91 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.17-7.10 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 3H), 5.86 (dd, *J* = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.65 (s,2H), 3.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 5H), 3.04-2.76 (m, 7H), 2.62 (m, 5H), 2.50 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.48 (m,5H), 1.32-1.28 (m, 7H).

[1801] **<실시예 91> N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)아제티딘-3-카복스아미드의 제조**

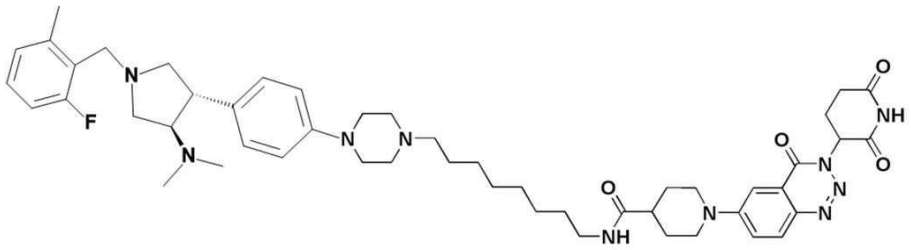


[1802]

[1803] DMF (1.0 mL) 중의 전 실시예 63의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.017 mmol) 용액에 3-(6-(3-카복시아제티딘-1-일)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (6.0 mg, 0.017 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0187 mmol), HOBt 0.0187 mmol), DIPEA (12.0 μL, 0.068 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 무색의 오일로서 목적 화합물 (6.0 mg, 37 % 수율)을 수득하였다.

[1804] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.88 (m, 3H), 5.86 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.14 (m,5H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.99-2.75 (m, 5H), 2.64 (m, 5H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.62-1.44 (m, 6H), 1.36 (m, 6H).

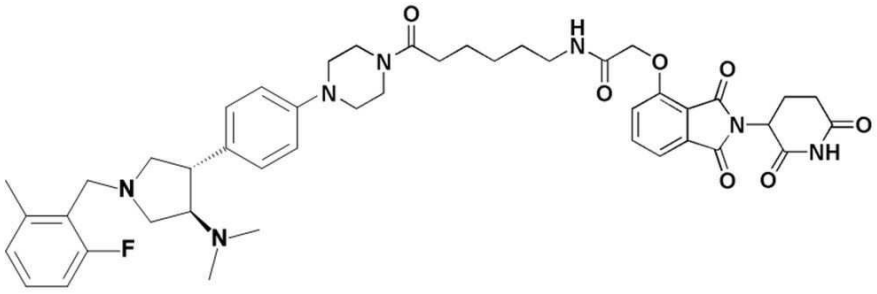
[1806] **<실시예 92> N-(8-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)옥틸)-1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-옥소-3,4-디히드로벤조[d][1,2,3]트리아진-6-일)피페리딘-4-카복스아미드의 제조**

[1807] 

[1808] DMF (1.0 mL) 중의 전 실시예 63의 단계 5에서 제조한 화합물 (10 mg, 0.017 mmol)의 용액에 3-(6-(2-카복시에틸아미노)-4-옥소벤조[d][1,2,3]트리아진-3(4H)-일)피페리딘-2,6-디온 (6.0 mg, 0.017 mmol), EDCI (4.0 mg, 0.0187 mmol), HOBt 0.0187 mmol), DIPEA (12.0 μL, 0.068 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4로 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 무색의 오일로서 목적 화합물 (6.0 mg, 37 % 수율)을 수득하였다.

[1809] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (m 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 3H), 5.88 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.15 (m, 7H), 3.09-2.99 (m, 3H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.85 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.49 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.84 (m, 4H), 1.53 (m, 4H), 1.36 (m, 8H).

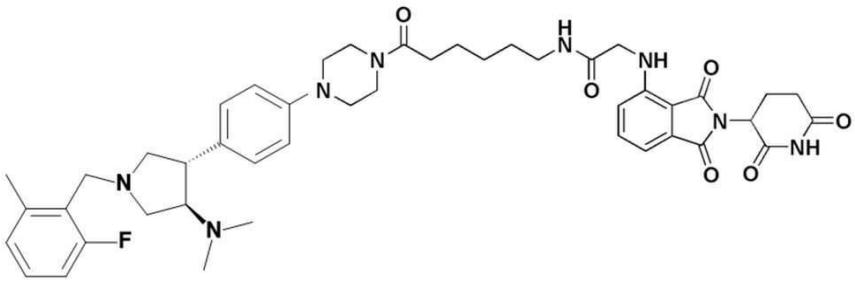
[1811] **<실시예 93> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트아미드의 제조**

[1812] 

[1813] DMF (1.0 mL) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (10 mg, 0.0252 mmol) 용액에 6-(2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-7-일옥시)아세트아미도)헥산 산 (12.0 mg, 0.0252 mmol), EDCI (5.5 mg, 0.0277 mmol), HOBt , 0.0277 mmol), DIPEA (18 μL, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 증류시키고 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (7.0m, 35 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1814] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.79 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 4H), 5.13 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.36-3.33 (m, 2H), 3.12 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.06 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.00-2.92 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 1.43 (m, 2H).

[1816] **<실시예 94> N-(6-(4-(4-((3S,4R)-4-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)피롤리딘-3-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥실)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)아세트아미드의 제조**

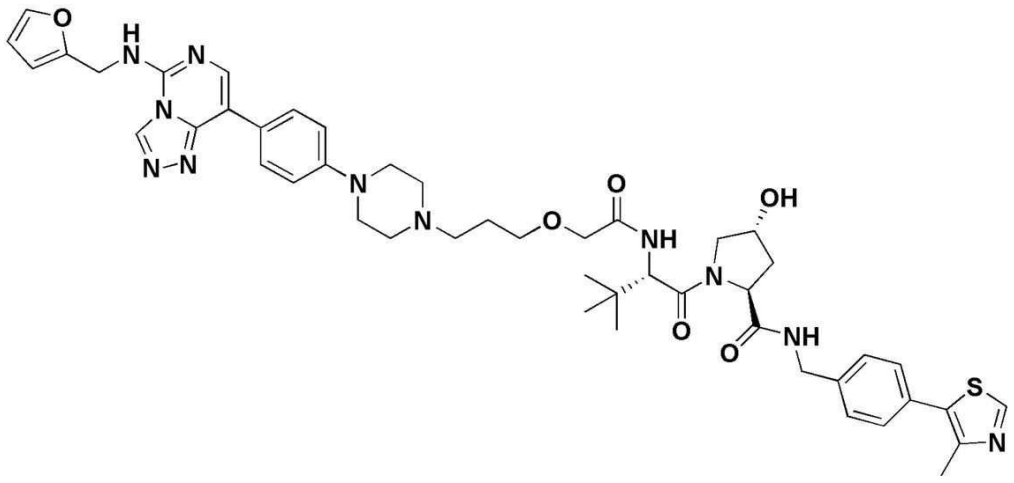


[1817]

[1818] DMF (1.0 mL) 중의 (3R,4S)-1-(2-플루오로-6-메틸벤질)-N,N-디메틸-4-(4-(피페라진-1-일)페닐)피롤리딘-3-아민 (10 mg, 0.0252 mmol)의 용액에 2-(1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-7-일아미노)-N-(6-카복시헥실)아세트아미드 (12.0 mg, 0.0252 mmol), EDCI (5.5 mg, 0.0277 mmol), HOBt , 0.0277 mmol), DIPEA (18 μL, 0.100 mmol)를 첨가하고, 반응을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 물질을 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하는 작업을 수행한다. 유기층을 무수 Na2SO4상에서 건조시키고, 칼럼 크로마토그래피를 통해 증류 및 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물 (4.0 mg, 20 % 수율)를 수득하였다.

[1819] ^{1}H NMR : (500 MHz, MeOH-d4) δ 7.58 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97-6.85 (m, 4H), 5.07 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 3.01 (q, J = 7.6, 6.7 Hz, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 3H), 2.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.03 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H).

[1821] **<실시예 95> (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**



[1822]

[1823] 단계 1: tert-부틸 2-(3-클로로프로폭시)아세테이트의 제조

[1824] THF 중 3-클로로프로판-1-올 (3 g, 31.73 mmol)의 용액에 tert-부틸 브로모아세테이트 (5.63 ml, 38.07 mmol)를 첨가하고, 0 ℃에서 포타슘 tert-부톡시드 (5.34 g, 47.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고 EtOAc (50 ml ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc/Hx = 23 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.60g,

7.66mmol, 24 %)을 수득하였다.

[1825] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 2H), 3.66 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1827] 단계 2: tert-부틸 2-(3-아이오도프로폭시)아세테이트의 제조

[1828] 아세톤 (20 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1.60 g, 7.66 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (4.60 g, 30.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 목적 화합물 (2.30g, quant.)을 갈색 투명 오일로서 수득하였다.

[1829] ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 3.97 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[1831] 단계 3: tert-부틸 2-(3-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트의 제조

[1832] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (50mg*2, 0.243mmol)의 용액에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (109mg, 0.364mmol), DIPEA (0.127mL, 0.729mmol)을 첨가하고 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (57 mg, 0.104 mmol, 42 %)을 수득하였다.

[1833] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.40-6.33 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.67 (s, 4H), 2.61-2.48 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1835] 단계 4: 2-(3-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트 산의 제조

[1836] DCM (1 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (57 mg, 0.104 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (50 mg, 미정제)을 수득하였다.

[1837] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.77 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.44-6.29 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38-3.14 (m, 4H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.06-1.93 (m, 2H),

[1839] 단계 5: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

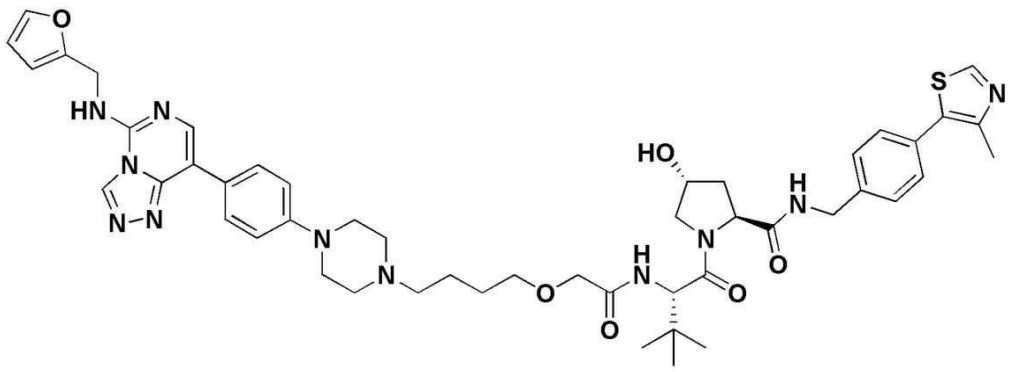
[1840] DMF 중 (2R,4R)-1-((R)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (48 mg, 0.104 mmol)의 용액에 전 단계에서 제조한 화합물 (50 mg, 0.104 mmol), HATU (60 mg, 0.156 mmol), DIPEA (0.072 mL, 0.416 mmol) 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진

공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체인 목적 화합물 (1 mg, 0.001 mmol, 1 %)을 수득하였다.

[1841] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.26 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.51-4.48 (m, 1H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.43-4.38 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 2H), 0.95 (s, 8H) ; LC/MS (ESI) m/z 904.1 $[M+H]^+$, 902.1 $[M-H]^-$

[1843] **<실시예 96>**

(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조



[1844]

[1845] 단계 1: tert-부틸 2-(4-클로로부톡시)아세테이트의 제조

[1846] THF 중 4-클로로부탄-1-올 (3 g, 27.6 mmol), tert-부틸 브로모아세테이트 (4.08 ml, 27.6 mmol)의 용액에, 0 ℃에서 칼륨 tert-부톡시드 (4.65 g, 41.4 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 얻었다. 미정제 혼합물을 EA/Hx 30 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 무색의 오일로 목적 화합물 (1.05g, 4.71mmol, 17 %)을 얻었다.

[1847] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 2H), 3.60 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[1849] 단계 2: tert-부틸 2-(4-아이오도부톡시)아세테이트의 제조

[1850] 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (100 mg, 0.449 mmol)의 아세톤 용액에 소듐 아이오다이드 (673 mg, mmol)을 첨가하고, 80 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 반응 혼합물을 10 % $Na_2S_2O_3$ (aq.)로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여, 목적 화합물 (70 mg, 0.245 mmol, 50 %)을 무색의 오일로 얻었다.

[1851] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (s, 2H), 3.54 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)

[1853] 단계 3: tert-부틸 2-(4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세테이트의 제조

[1854] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (40

mg, 0.097 mmol)의 용액에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (46 mg, 0.145 mmol), DIPEA (0.051 mL, 0.291 mmol)를 첨가하고, 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (28 mg, 0.050 mmol, 51 %)을 얻었다.

[1855] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.31 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 3.28 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.53-2.38 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[1857] 단계 4: 2-(4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트 산의 제조

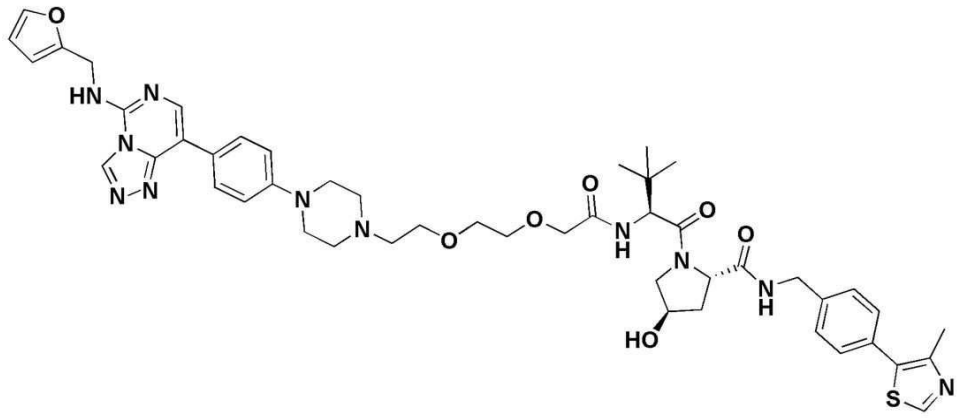
[1858] DCM (1 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.050 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로 목적 화합물 (30 mg, quant)을 얻었다.

[1860] 단계 5: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[1861] DMF 중 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (23 mg, 0.050 mmol)의 용액에 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (25 mg, 0.050 mmol), HATU (28 mg, 0.075 mmol), DIPEA (0.035 mL, 0.200 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 14 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체로서 최종 목적 화합물 (18 mg, 0.019 mmol, 39 %)를 얻었다.

[1862] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.33 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.51 (m, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 0.98 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 918.2 $[M+H]^+$, 916.0 $[M-H]^-$

[1864] **<실시예 97> (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**



[1865]

[1866] 단계 1: tert-부틸 2-(2-(2-(벤질옥시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[1867] DCM (64 mL) 중 디(에틸렌 글리콜)벤질 에테르 (9 mL, 54 mmol, 1 eq.)의 용액에, 37 % aq. NaOH (64 mL), t-부틸브로모아세테이트 (30 mL, 204 mmol, 4 eq.), TBAB (17 g, 52 mmol, 1.02 eq.)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc 100 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 목적 화합물 (10.4g, 35.3mmol, 70 %)을 얻었다.

[1868] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.80-3.61 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).

[1870] 단계 2: tert-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[1871] MeOH (140 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (10.4 g, 35 mmol, 1 eq.) 및 탄소 상 팔라듐 [10 % (wt / vol), 416 mg]의 용액을 40 ℃에서 밤새 수소 분위기(수소 벌룬)하에서 교반하였다. 탄소 상 팔라듐을 셀라이트 여과로 제거하고 MeOH로 2회 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켜 무색의 오일로서 목적 화합물 (6.81 g, 33.3 mmol, 94 %)을 얻었으며, 이를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1872] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 (s, 2H), 3.80-3.68 (m, 6H), 3.69-3.58 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 1.49 (s, 9H).

[1874] 단계 3: tert-부틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[1875] 피리딘 (18 mL) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (6.8 g, 33 mmol, 1 eq.) 및 TsCl (7.6 g, 40 mmol, 1.2 eq.)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 수집하고, 차가운 1 N HCl (80 mL)로 세척한 후 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔유물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피 로 정제하여 목적 화합물 (10.9 g, 30.4 mmol, 92 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1876] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[1878] 단계 4: tert-부틸 2-(2-(2-아이오도에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[1879] 아세톤 (20 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (1.00 g, 2.67 mmol)의 용액에 소듐 아이오다이드 (1.60 g, 10.68 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로

희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 갈색 오일로서 목적 화합물 (837 mg, 2.53 mmol, 94 %)을 수득하였다.

[1880] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 (s, 2H), 3.78 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).

[1882] 단계 5: tert-부틸 2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[1883] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (50 mg, 0.121 mmol)의 용액에 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (60 mg, 0.182 mmol), DIPEA (0.063 mL, 0.363 mmol)를 첨가하고 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 ml)로 희석하고 EtOAc (50 ml ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 목적 화합물 (23 mg, 0.039 mmol, 33 %)을 수득하였다.

[1884] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.32 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.05-2.77 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[1886] 단계 6: 2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트 산의 제조

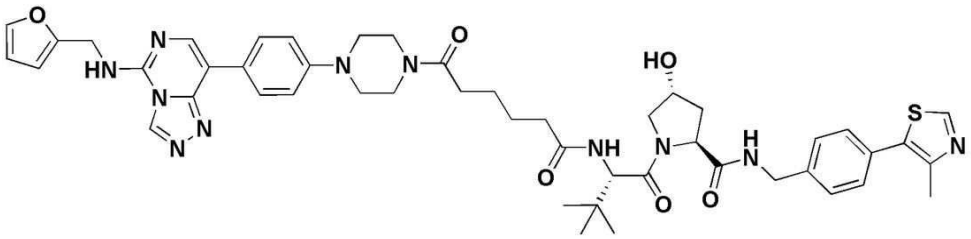
[1887] DCM (1 ml) 중 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (23 mg, 0.040 mmol)의 용액에 TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (25 mg, 미정제)을 수득하였다.

[1889] 단계 7: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[1890] DMF 중 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (22mg, 0.048mmol)의 용액에 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (25mg, 0.048mmol), HATU (27mg, 0.072mmol), DIPEA (0.034mL, 0.192mmol) 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 20 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체로서 목적 화합물 (10 mg, 0.010 mmol, 22 %)을 수득하였다.

[1891] ^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 10.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.84-7.69 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 5H), 7.24 (s, 2H), 6.55-6.47 (m, 1H), 6.45-6.37 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.21-4.04 (m, 3H), 3.99 (s, 4H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 7H), 3.67-3.48 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.08 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 935.33 $[M+H]^+$

[1893] **<실시예 98> (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**



[1894]

[1895] 단계 1: 메틸 6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥사노에이트의 제조

[1896] DMF 중의 모노메틸 아디페이트 (58 mg, 0.364 mmol)의 용액에 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (150 mg, 0.364 mmol), HATU (207 mg, 0.546 mmol), DIPEA (0.253 mL, 1.45 mmol)을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 EtOAc:Hex = 75 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (90mg, 0.173mmol, 47 %)을 수득하였다.

[1897] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 4.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.30-3.18 (m, 4H), 2.48-2.31 (m, 4H), 1.80-1.66 (m, 4H).

[1899] 단계 2: 6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥산 산의 제조

[1900] MeOH (1 ml) 및 THF (3 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물(90 mg, 0.173 mmol)의 용액에 물 (1 ml) 중의 LiOH

[1901] H_2O (18 mg, 0.432 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl로 pH 4가 될 때까지 산성화시키고, 희석된 물을 첨가한 후 EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (70 mg, 0.139 mmol, 80 %)을 수득하였다.

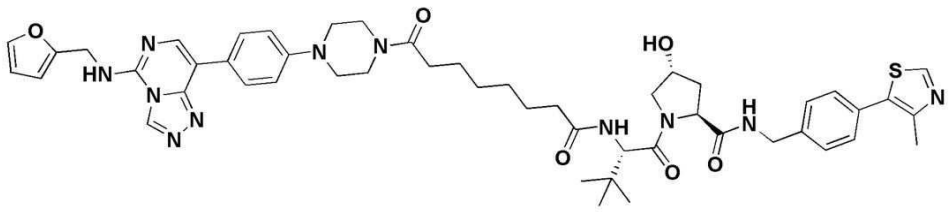
[1902] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.17-7.06 (m, 2H), 6.43-6.37 (m, 1H), 6.36-6.30 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.31-3.14 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 4H).

[1904] 단계 3: (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-6-옥소헥사namido)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[1905] DMF 중의 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (18 mg, 0.039 mmol)의 용액에 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (20 mg, 0.039 mmol), HATU (22 mg, 0.058 mmol), DIPEA (0.027 mL, 0.156 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 10 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체인 목적 화합물 (2 mg, 0.002 mmol, 5 %)을 수득하였다.

[1907] **<실시예 99> (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페**

닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조



[1908]

[1909] 단계 1: 디메틸 옥탄디오에이트의 제조

[1910] 옥탄디산 (1.00 g, 5.74 mmol)을 무수 DCM에 현탁시키고 0 ℃로 냉각시켰다. 옥살릴 클로라이드 (1.48 mL, 17.2 mmol)를 서서히 첨가한 후, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시키고, 잔류물을 무수 MeOH (1 mmol 당 5 ml)에 용해시키고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 감압하에 농축시키고, 수성 포화 $NaHCO_3$ 용액에 용해시켰다. 용액을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 수성 NaCl 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시킨 후, 용액을 감압하에 농축시켜 목적 화합물 (1.00 g, 4.94 mmol, 86 %)을 백색 오일로서 수득하였다.

[1911] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.53 (s, 6H), 2.17 (t, J =7.5 Hz, 4H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.29-1.15 (m, 4H).

[1913] 단계 2: 8-메톡시-8-옥소옥탄 산의 제조

[1914] 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1.00 g, 4.94 mmol) 및 MeOH (10 mL)의 용액에 10 분에 걸쳐 MeOH (20 mL) 중 KOH (277 mg, 4.94 mmol)의 혼합물에 적가하고, 실온에서 21 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 생성물-함유 수성층을 1M HCl을 사용하여 pH 4로 조정하였다. 반응을 물로 켄칭시키고, EtOAc (2 ×25 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 감압하에 제거하여 목적 화합물 (512 mg, 2.72 mmol, 55 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1915] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.64 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 4H), 1.71-1.50 (m, 4H), 01.41-1.25 (m, 4H).

[1917] 단계 3: 메틸 8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥타노에이트의 제조

[1918] DMF 중의 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (210 mg, 1.12 mmol)의 용액에, N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (460 mg, 1.12 mmol), HATU (639 mg, 1.68 mmol), DIPEA (0.780 mL, 4.48 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 EtOAc:Hex = 70 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체로서 목적 화합물 (280 mg, 0.513 mmol, 45 %)을 수득하였다.

[1919] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 2H), 6.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.42-6.32 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.22 (q, J = 6.0 Hz, 4H), 2.43-2.27 (m, 4H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.46-1.30 (m, 4H).

[1921] 단계 4: 8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥탄 산의 제조

[1922] MeOH (1 ml) 및 THF (3 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (280 mg, 0.513 mmol)의 용액에 물 (1 ml) 중의

LiOH H_2O (53 mg, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl, 희석된 물로 pH 4가 될 때까지 산성화시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 용매를 진공하에 제거하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (220 mg, 0.413 mmol, 80 %)을 수득하였다.

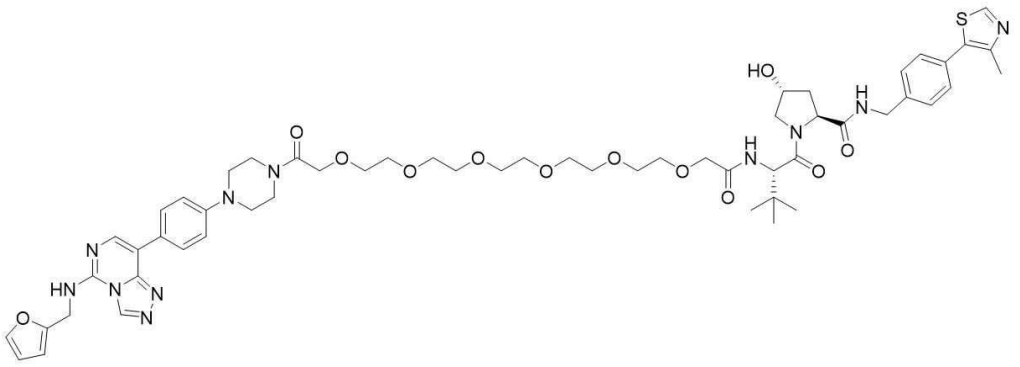
[1923] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.36-6.29 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.56 (m, 4H), 3.32-3.15 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.58-1.41 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 4H).

[1925] 단계 5: (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-8-옥소옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[1926] DMF 중의 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 (18mg, 0.037mmol)의 용액에 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (20mg, 0.037mmol), HATU (21mg, 0.055mmol), DIPEA (0.026mL, 0.148mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 10 %에서 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (15 mg, 0.015 mmol, 불순물)을 수득하였다.

[1927] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로form-d) δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41-6.33 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 3H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.36-1.29 (m, 8H), 0.98 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 944.2 $[M+H]^+$, 942.1 $[M-H]^-$

[1929] **<실시예 100> (2S,4R)-1-((S)-2-tert-부틸-23-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4,23-디옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코산-1-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**



[1930]

[1931] 단계 1: 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1932] DCM (20 ml) 중 테트라에틸렌 글리콜 모노벤질 에테르 (1 g, 3.52 mmol)의 용액에 TEA (1.47 ml, 10.56 mmol), DMAP (43 mg, 0.352 mmol)를 실온에서 첨가한 후, TsCl (1.34 g, 7.03 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 이어서 DCM (50 mL ×2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc/Hx =

45 %)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.54 g, 3.52 mmol, quant.)을 얻었다.

[1933] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84-7.75 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 7H), 4.56 (s, 2H), 4.19-4.13 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 10H), 3.58 (s, 4H), 2.44 (s, 3H).

[1935] 단계 2: 1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-올의 제조

[1936] 디에틸렌글리콜 (10 ml) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (1 g, 2.28 mmol)의 용액에, NaOH (274 mg, 6.84 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×8)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (494 mg, 1.326 mmol, 58 %)을 얻었다.

[1937] ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 7.36-7.29 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.72-3.59 (m, 22H), 3.55 (q, J = 5.4, 4.5 Hz, 3H), 3.41 (s, 1H).

[1939] 단계 3: tert-부틸 1-페닐-2,5,8,11,14,17,20-헵타옥사도코산-22-오에이트의 제조

[1940] DCM (1.28 ml) 중 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (200 mg, 0.537 mmol)의 용액에, 37 % aq. NaOH (1.28 ml), t-부틸 브로모아세테이트 (0.315 ml, 2.148 mmol), TBAB (176 mg, 0.547 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc 100 %)을 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (150 mg, 0.308 mmol, 57 %)을 얻었다.

[1941] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.74-3.68 (m, 5H), 3.68-3.60 (m, 20H), 1.47 (s, 9H).

[1943] 단계 4: tert-부틸 20-히드록시-3,6,9,12,15,18-헥사옥사이코사노에이트의 제조

[1944] EtOH (7 ml) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (140 mg, 0.287 mmol)의 용액에 Pd/C (10 중량 %) (12 mg)를 첨가하고 ,생성된 혼합물을 수소하에 두었다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에탄올을 사용하여 수회 세척하였다. 여과물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (150 mg, 0.279 mmol, 97 %)을 얻었다.

[1945] ^{1}H NMR (300 MHz, CDC13) δ 4.02 (s, 2H), 3.76-3.57 (m, 24H), 3.23 (s, 1H), 1.48 (s, 9H).

[1947] 단계 5: 22,22-디메틸-20-옥소-3,6,9,12,15,18,21-헵타옥사이코사논 산의 제조

[1948] ACN/H_2O (2 ml) 중 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (111 mg, 0.297 mmol)의 용액에 BAIB (210 mg, 0.653 mmol), TEMPO (10 mg, 0.065 mmol)를 첨가하고, 결과 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (DCM/MeOH = 5 %)를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일로서 목적 화합물 (30 mg, 0.073 mmol, 26 %)을 얻었다.

[1949] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.14 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.76-3.64 (m, 25H), 1.47 (s, 9H).

[1951] 단계 6: tert-부틸 (S)-22-((2R,4S)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-

23,23-디메틸-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-21-아자테트라코산오에이트의 제조

[1952] DMF 중의 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.073 mmol)의 용액에 VHL 리간드 (34 mg, 0.073 mmol), HATU (42 mg, 0.110 mmol), DIPEA (0.051 mL, 0.292 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 5-11 %를 사용한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 목적 화합물 (34mg, 0.041mmol, 56 %)을 얻었다.

[1953] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 3H), 4.37 (dd, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 5H), 3.70-3.62 (m, 21H), 3.14 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

[1955] 단계 7: (S)-22-((2R,4S)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-23,23-디메틸-20-옥소-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-21-아자테트라코산 산의 제조

[1956] DCM (1 ml) 중 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (30 mg, 0.036 mmol)의 용액에, TFA (1 ml)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 오일로서 목적 화합물 (30 mg, quant)을 얻었다.

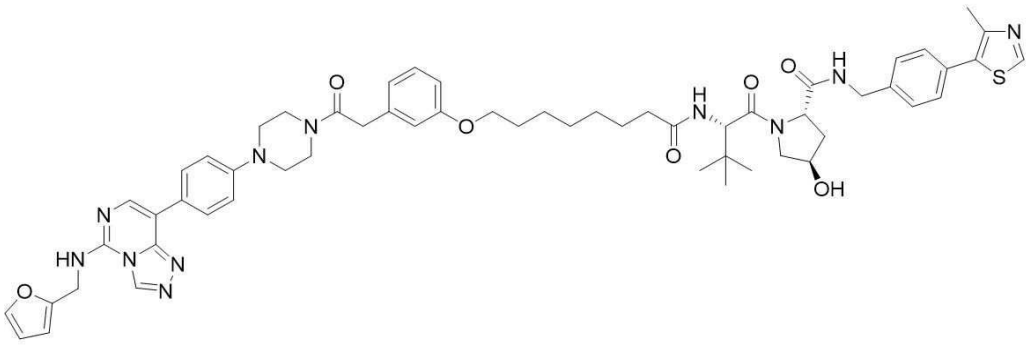
[1957] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.83-4.68 (m, 3H), 4.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 15.6, 5.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (dd, J = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.78-3.63 (m, 20H), 2.64 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).

[1959] 단계 8: (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-부틸)-23-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-4,23-디옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코산오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[1960] DMF 중 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (15 mg, 0.036 mmol)의 용액에 상기 단계 7에서 제조한 화합물 (28 mg, 0.036 mmol), HATU (21 mg, 0.054 mmol), DIPEA (0.025 mL, 0.144 mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 6 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체로서 최종 목적 화합물 (6 mg, 0.005 mmol, 14 %)을 얻었다.

[1961] ^{1}H NMR (300 MHz, CD3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53-7.38 (m, 6H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.43-6.33 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 3H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 5H), 3.76-3.62 (m, 26H), 3.61-3.55 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.02 (m, 4H), 1.06 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 1124.0 $[M+H]^+$, 1122.0 $[M-H]^-$

[1963] **<실시예 101> (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)페녹시)옥탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**



[1964]

[1965] 단계 1: tert-부틸 8-브로모옥타노에이트의 제조

[1966] 무수 THF (100 mL) 중의 8-브로모옥탄산 (5 g, 22 mmol, 1 eq.)의 용액을-40 ℃로 냉각시키고 무수 트리플루오로아세트산 (6 mL, 44 mmol, 2 eq.)을 천천히 첨가하였다.-40 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, tert-부탄올 (29 mL, 300 mmol, 13.4 eq.)을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온시키고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄된 얼음과 포화 $NaHCO_3$ (aq)의 혼합물에 천천히 부었다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고 합한 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고 감압하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (2.7g, 9.67 mmol, 44 %)을 수득하였다.

[1967] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 11H), 1.38-1.27 (m, 4H).

[1969] 단계 2: tert-부틸 8-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)phen옥시)옥타노에이트의 제조

[1970] DMF 중의 메틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (2 g, 12 mmol, 1 eq.) 및 K_2CO_3 (3.3 g, 24 mmol, 2 eq.)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 아세톤 중의 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (4.85 g, 12 mmol, 1 eq.)을 반응 혼합물에 적가한 다음, 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 제거하였다. 이어서, 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 제거하고 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기물을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, 목적 화합물 (1.7g, 4.66mmol, 39 %)을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 얻었다.

[1971] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 3H), 3.93 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 11H), 1.41-1.30 (m, 4H).

[1973] 단계 3: 8-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)펜옥시)옥탄 산의 제조

[1974] 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (1.7 g, 4.6 mmol)의 DCM 용액에 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EA로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, MeOH/DCM 5 % 용리액을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명한 오일로서 목적 화합물 (1.6g, 미정제)을 수득하였다.

[1975] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91-6.78 (m, 3H), 3.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.55-1.35 (m, 6H).

[1977] 단계 4: 메틸 2-(3-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-8-옥소옥틸)옥시)페닐)아세테이트의 제조

[1978] 무수 DMF (11 ㎖) 중 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (1.6 g, 2.9 mmol, 1 eq.), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-

3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (1.3 g, 2.9 mmol, 1 eq.) 및 DIPEA (2 mℓ, 11 mmol, 4 eq.)를 0 ℃에서 HATU (1.6 g, 4.3 mmol, 1.5 eq)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔유물을 수득하고, 이를 정제하여 목적 화합물 (1.09 g, 1.52 mmol, 53 %)을 백색 고체로 수득하였다.

[1980] 단계 5: 메틸 2-(3-((8-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-8-옥소옥틸)옥시)페닐)아세트 산의 제조

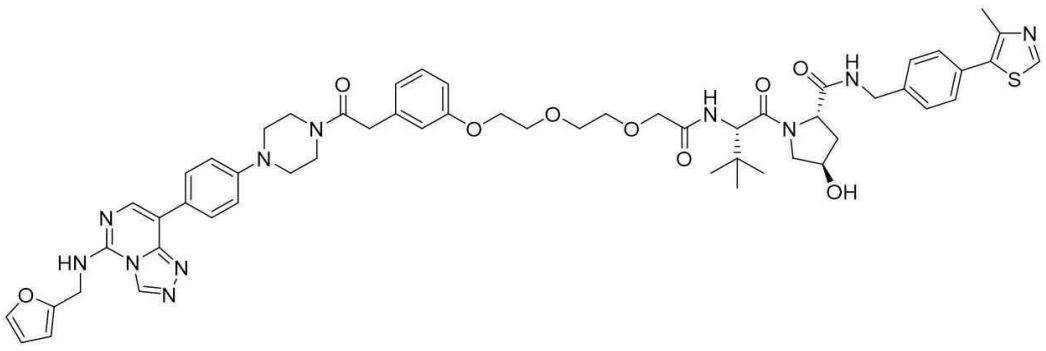
[1981] THF (6 mL), MeOH (3 mL) 및 물 (6 mL)에 상기 단계 4에서 제조한 화합물 (1.09 g, 1.5 mmol, 1 eq.)과 리튬 히드록사이드 수화물 (320 mg, 7.6 mmol, 5 eq. mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 18 시간 동안 교반하였다. THF를 농축시켜 제거하였다. 잔류물을 얼음물로 희석시키고 3N HCl로 pH를 2-3으로 서서히 조절하였다. 생성된 현탁액을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 여과로 수집하고 오븐에서 건조시켜 목적 화합물 (1.09g)을 수득하였다.

[1983] 단계 6: (2S,4R)-1-((S)-2-(8-(3-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)펜옥시)옥탄amido)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드

[1984] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20mg, 0.039mmol)의 용액에 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (34mg, 0.048mmol), HATU (27mg, 0.072mmol), DIPEA (0.033mL, 0.192mmol)를 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제 혼합물을 MeOH/DCM = 4 % 를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 옅은 황색 고체인 목적 화합물 (22 mg, 0.020 mmol, 43 %)을 수득하였다.

[1985] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.52 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.39-6.32 (m, 2H), 6.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 3H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.91 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 0.94 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 1064.1 $[M+H]^+$, 1062.0 $[M-H]^-$

[1987] **<실시예 102> (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(4-(5-(퓨란-2-일메틸아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)펜녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조**

[1988] 

[1989] 단계 1: 1-(2-(2-(벤질옥시)에톡시)에톡시)-3,3-디메틸부탄-2-온의 제조

[1990] DCM (64 mL) 중 디(에틸렌 글리콜)벤질 에테르 (9 mL, 54 mmol, 1 eq.)의 용액에, 37 % aq. NaOH (64 mL), tert-부틸브로모아세테이트 (30 mL, 204 mmol, 4 eq.), TBAB (17 g, 52 mmol, 1.02 eq.)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, EtOAc (50 mL ×2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 혼합물을 용리액으로서 (EtOAc 100 %)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 투명 오일로서 목적 화합물 (10.4g, 35.3mmol, 70 %)을 수득하였다.

[1991] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.33 (m, 3H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.80-3.61 (m, 8H), 1.49 (s, 9H).

[1993] 단계 2: 1-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)-3,3-디메틸부탄-2-온의 제조

[1994] MeOH (140 mL) 중 상기 단계 1에서 제조한 화합물 (10.4 g, 35 mmol, 1 eq.) 및 탄소 상 팔라듐 [10 % (wt/vol), 416 mg]의 혼합물을 수소 분위기(수소 벌룬)하에 40 ℃에서 밤새 교반하였다. 탄소 상 팔라듐을 셀라이트 여과로 제거하고 MeOH로 2 회 세척하였다. 합한 여과액을 감압하에 농축시켜 무색의 오일로서 목적 화합물 (6.81 g, 33.3 mmol, 94 %)을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1996] 단계 3: 2-(2-(3,3-디메틸-2-옥소부톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트의 제조

[1997] 피리딘 (18 mL) 중의 상기 단계 2에서 제조한 화합물 (6.8 g, 33 mmol, 1 eq.) 및 TsCl (7.6 g, 40 mmol, 1.2 eq.)을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 수집하고, 차가운 1 N HCl (aq.) (80 mL)로 세척한 후 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔유물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (10.9 g, 30.4 mmol, 92 %)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1998] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.68-3.59 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[2000] 단계 4: tert-부틸 2-(2-(2-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)펜옥시)에톡시)에톡시)아세테이트의 제조

[2001] DMF 중의 메틸 2-(3-히드록시페닐)아세테이트 (1g, 6mmol, 1 eq.) 및 K_2CO_3 (1.7g, 12mmol, 2 eq.)의 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 아세톤 중의 상기 단계 3에서 제조한 화합물 (2.4 g, 6 mmol, 1 eq.)을 반응 혼합물에 적가한 다음, 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 용매를 제거한 후 물 및 EtOAc로 희석하였다. 유기층은 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하고, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 (1.8g, 4.89mmol, 83 %)을 얻었다

[2002] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.20 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 3H), 4.16 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).

[2004] 단계 5: 2메틸 2-(3-(2-(2-(2-tert-부톡시-2-옥소에톡시)에톡시)에톡시)페닐)아세테이트의 제조

[2005] 상기 단계 4에서제조한 화합물 (1.7 g, 4.6 mmol)의 DCM 용액에 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, MeOH/DCM 5 % 용리액을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물 (2.5 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다.

[2007] 단계 6: 2-(2-(2-(3-(2-메톡시-2-옥소에틸)phen옥시)에톡시)에톡시)아세트 산의 제조

[2008] 상기 단계 5에서 제조한 화합물 (100mg, 0.3mmol, 1eq.), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드 염산염 (150mg, 0.3mmol, 1eq.) 및 DIPEA (0.2ml, 1.3mmol, 4eq)의 무수 DMF (2 mL)를 0 ℃에서 HATU (183 mg, 0.5 mmol, 1.5 eq)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC-MS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수집하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 잔유물을 수득하고, 이를 정제하여 목적 화합물 (124mg, 0.171mmol, 53 %)을 백색 고체로 수득하였다.

[2009] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88-6.75 (m, 3H), 4.70 (q, J = 6.7, 5.6 Hz, 1H), 4.65-4.46 (m, 3H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 4.06 (s, 1H), 4.04-3.96 (m, 3H), 3.85 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.78-3.59 (m, 10H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)

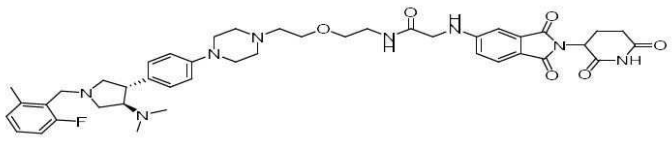
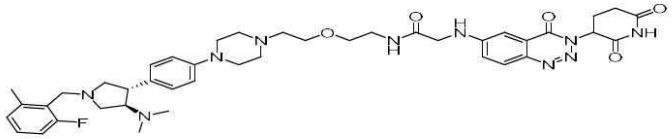
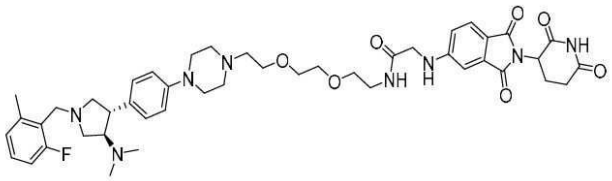
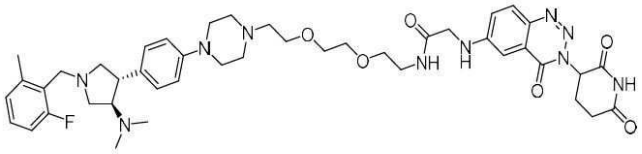
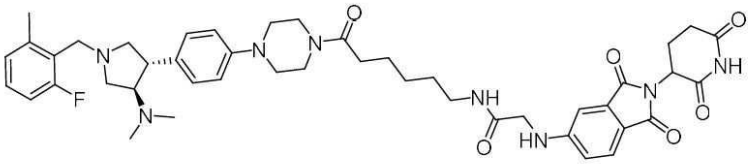
[2011] 단계 7: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(3-(2-(4-(4-(5-((퓨란-2-일메틸)아미노)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-c]피리미딘-8-일)페닐)피페라진-1-일)-2-옥소에틸)펜옥시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복스아미드의 제조

[2012] DMF 중의 N-(퓨란-2-일메틸)-8-(4-(피페라진-1-일)페닐)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-f]피리미딘-5-아민 염산염 (20 mg, 0.039 mmol)의 용액에, HATU (27 mg, 0.072 mmol), DIPEA (0.033 mL, 0.192 mmol), 및 상기 단계 6에서 제조한 화합물 (34 mg, 0.048 mmol)을 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 미정제의 혼합물을 MeOH/DCM = 7 %를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 상아색 고체로서 목적 화합물 (6 mg, 0.005 mmol, 12 %)을 수득하였다.

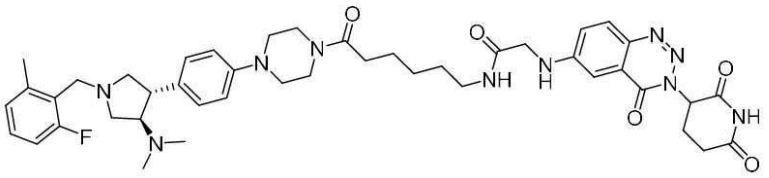
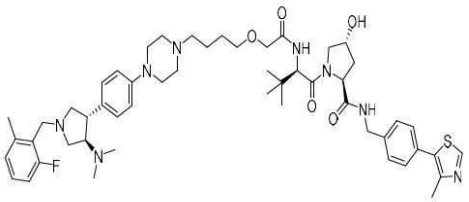
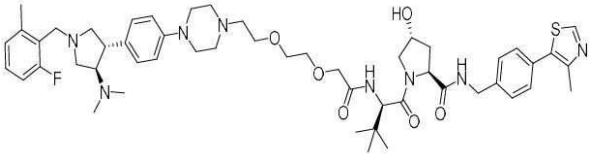
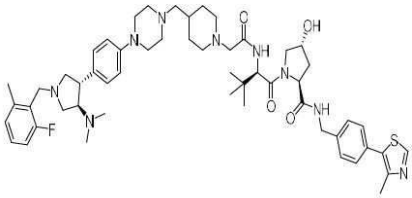
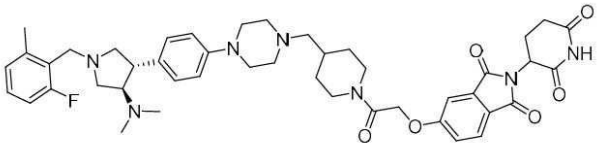
[2013] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 6H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 6.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.39-6.35 (m, 2H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 3H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 0.94 (s, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 1068.0 $[M+H]^+$, 1065.8 $[M-H]^-$

[2015] 상기 실시예 1 내지 102와 동일 또는 유사하게 하기 표 1의 화합물들을 추가적으로 합성하였으며, 그의 분석 데이터는 표 2에 나타내었다.

표 1

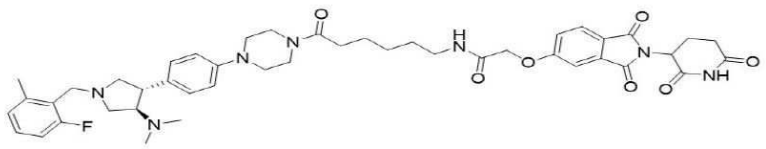
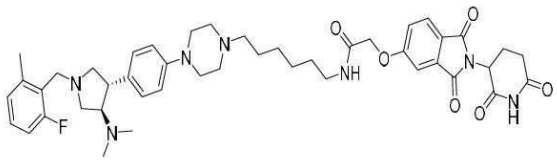
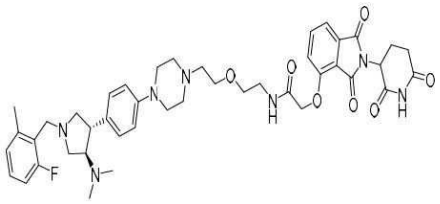
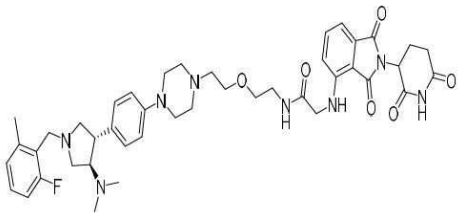
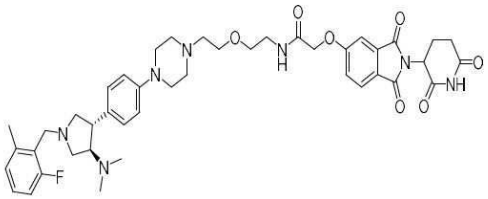
Example	Structure
103	
104	
105	
106	
107	

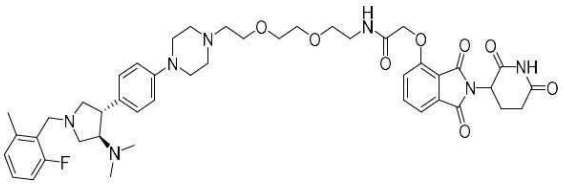
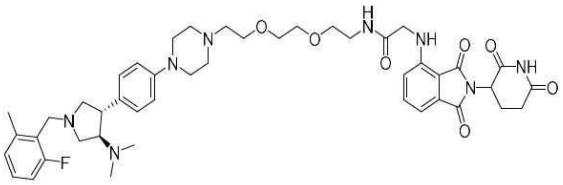
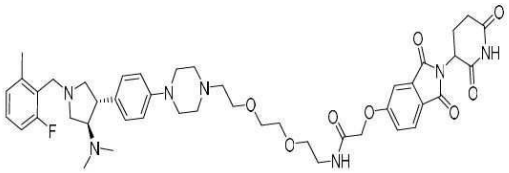
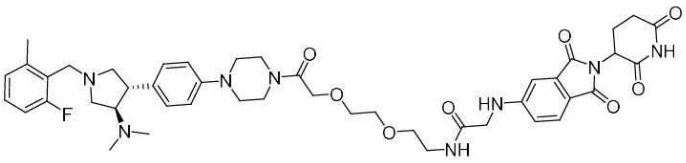
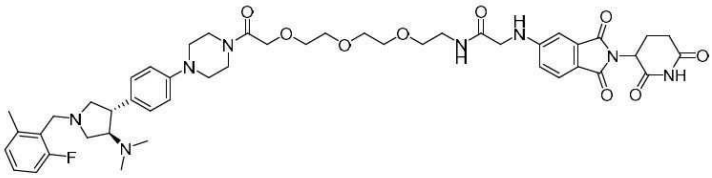
[2016]

108	
109	
110	
111	
112	

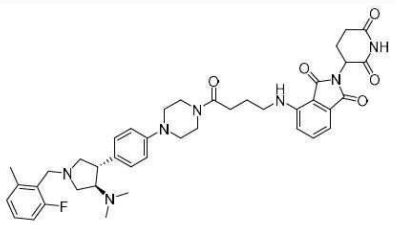
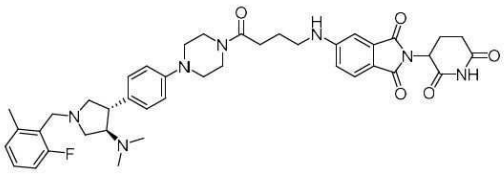
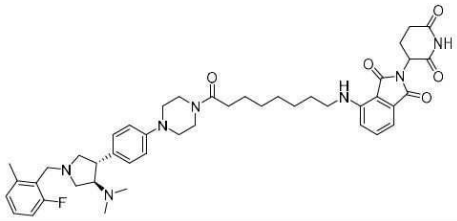
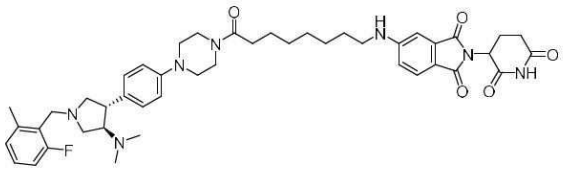
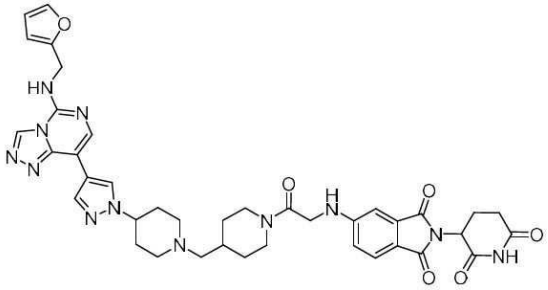
[2017]

[2018]

113	
114	
115	
116	
117	

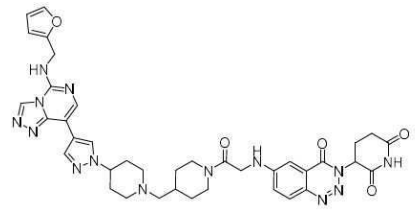
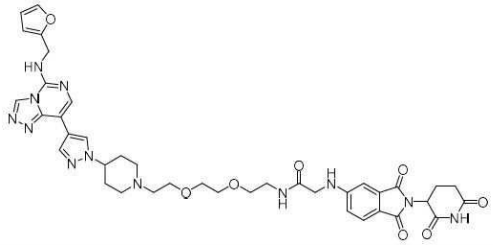
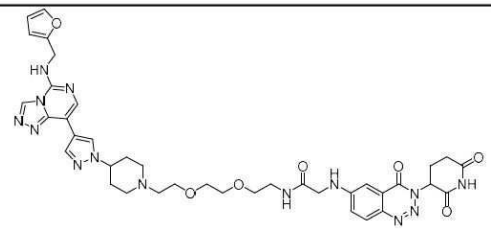
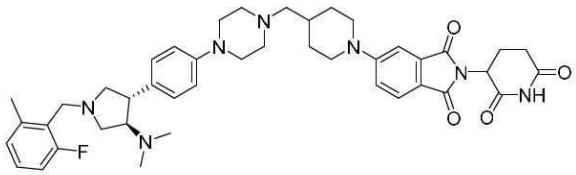
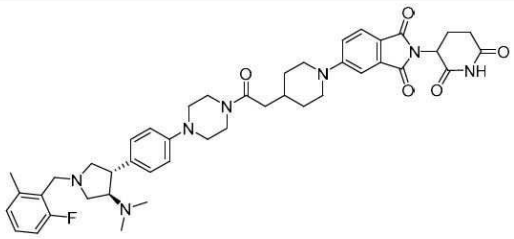
118	
119	
120	
121	
122	

[2019]

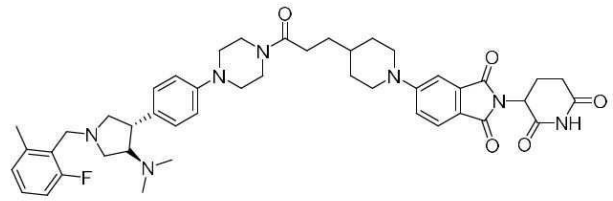
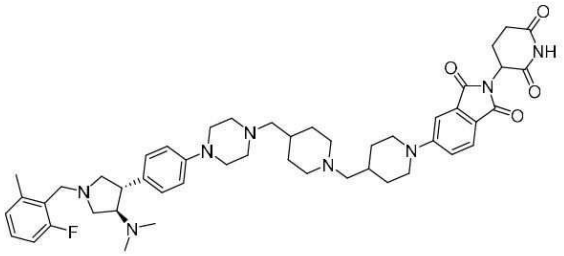
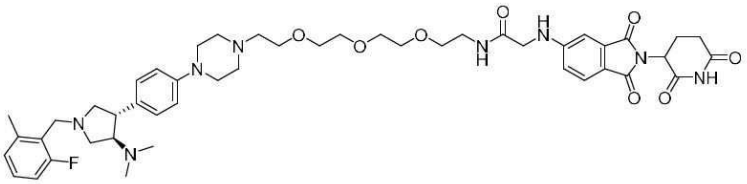
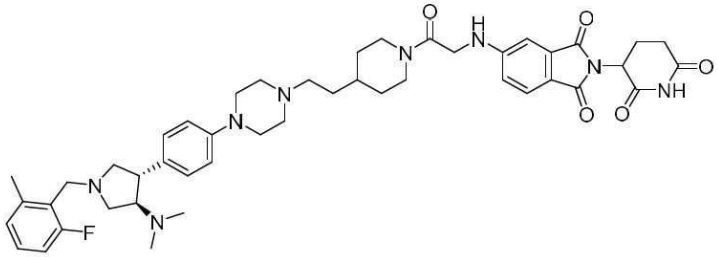
123	
124	
125	
126	
127	

[2020]

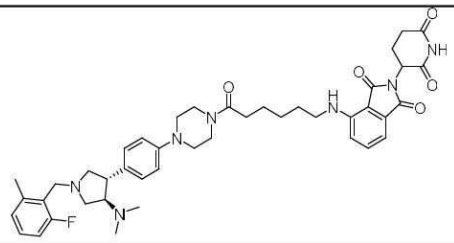
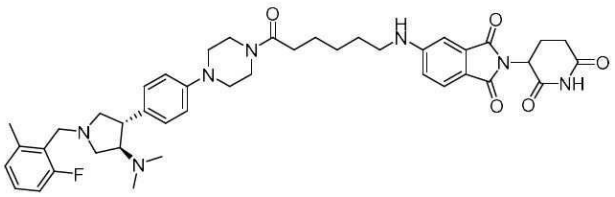
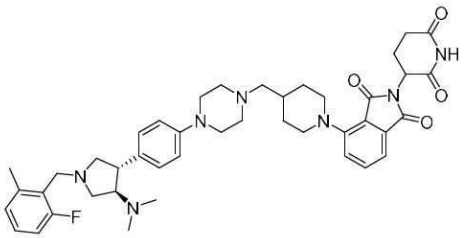
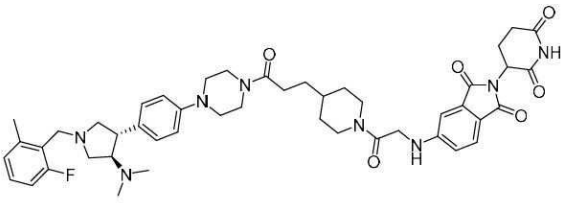
[2021]

128	
129	
130	
131	
132	

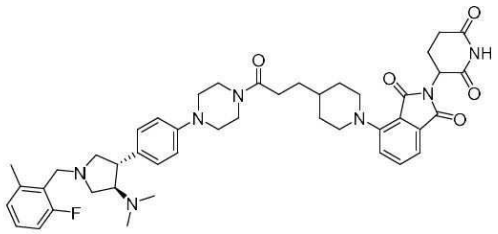
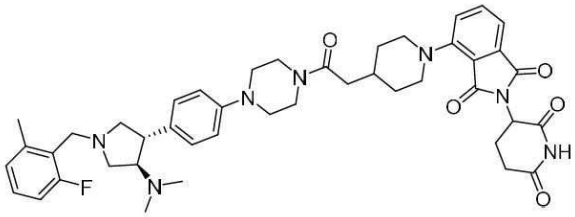
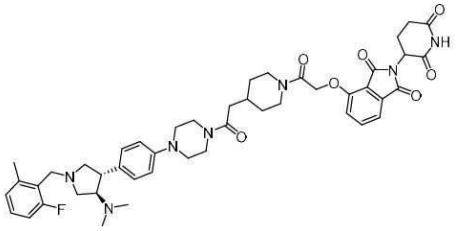
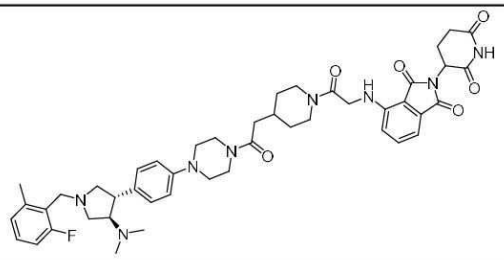
[2022]

133	
134	
135	
136	

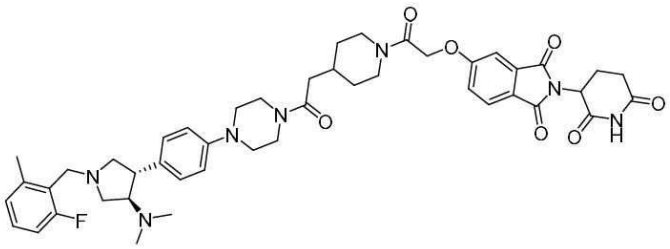
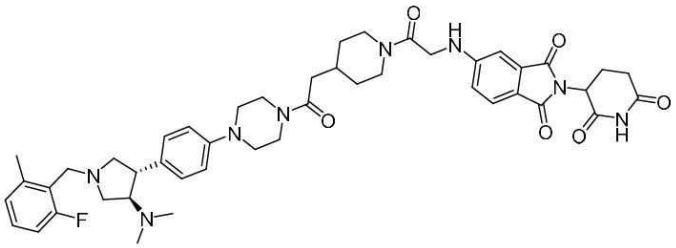
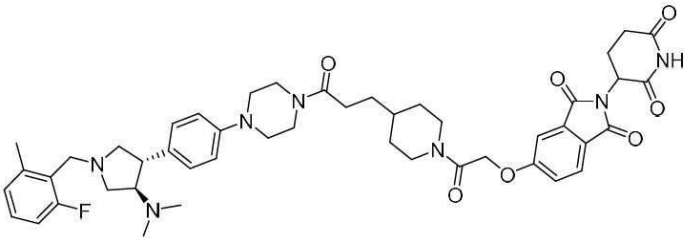
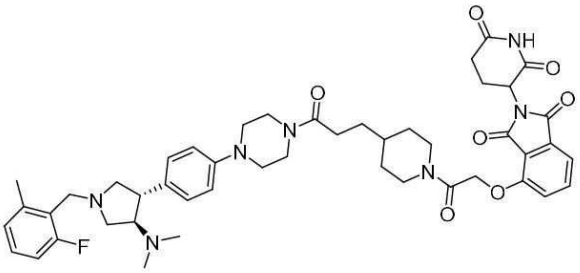
[2023]

137	
138	
139	
140	

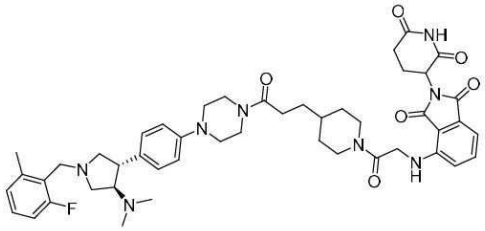
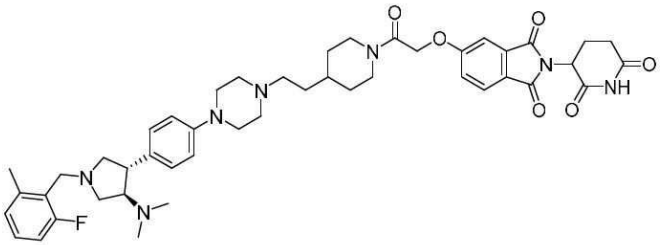
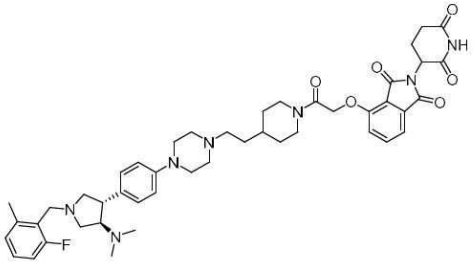
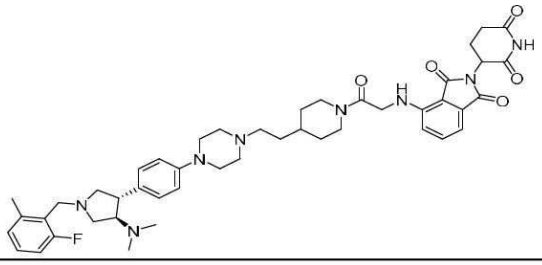
[2024]

141	
142	
143	
144	

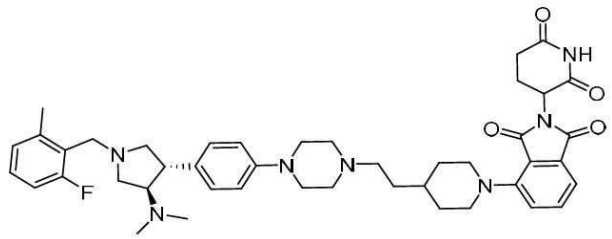
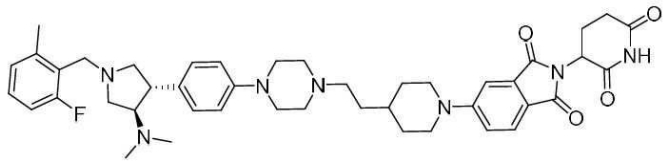
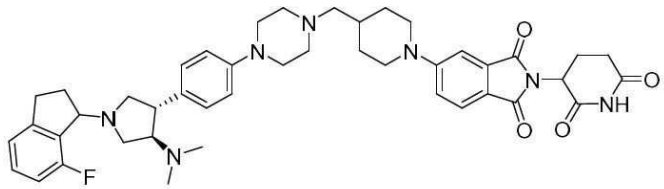
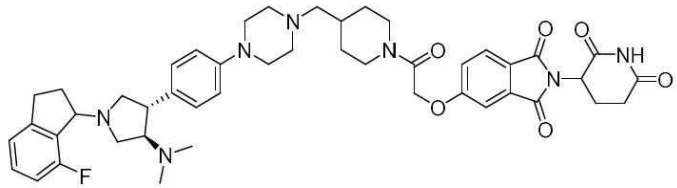
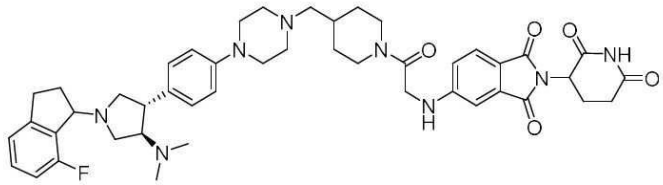
[2025]

145	
146	
147	
148	

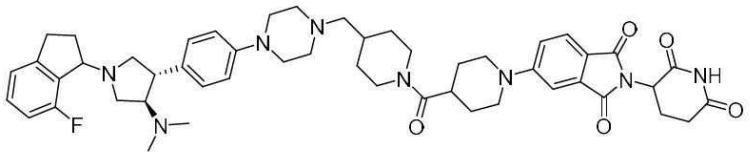
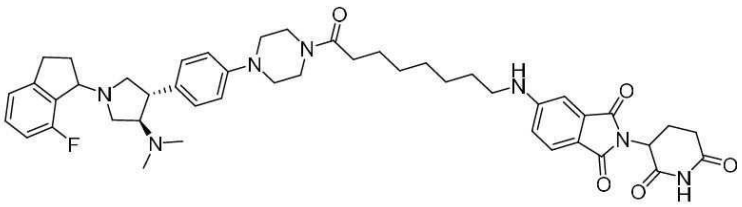
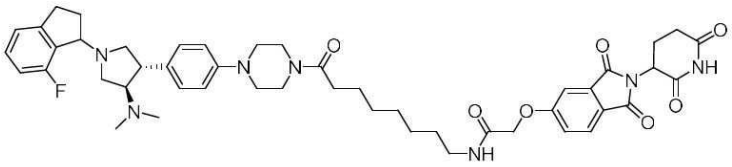
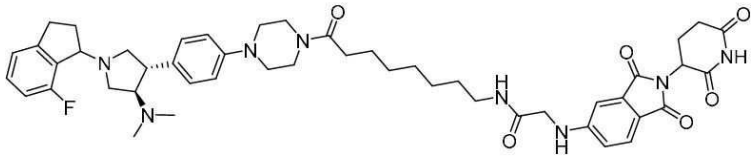
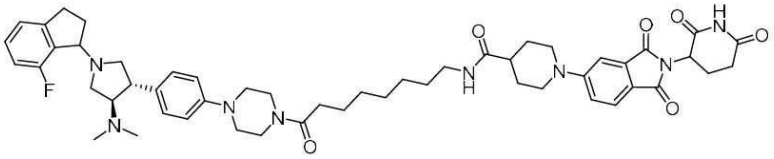
[2026]

149	
150	
151	
152	

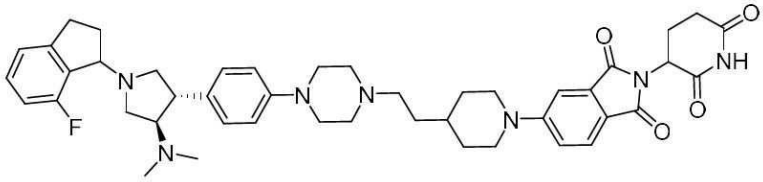
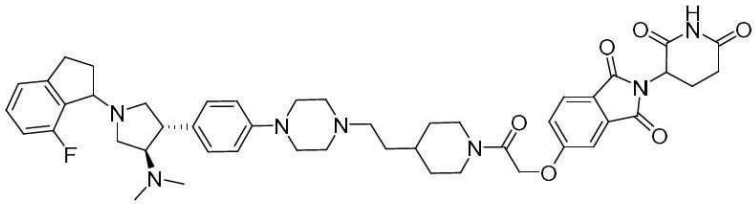
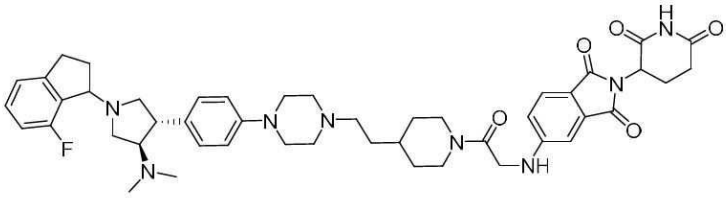
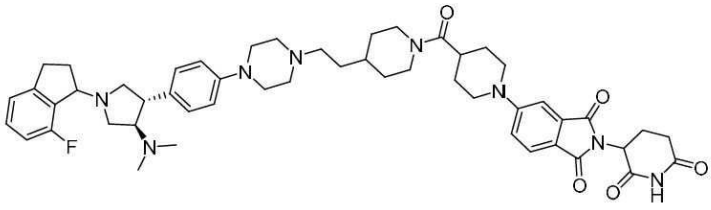
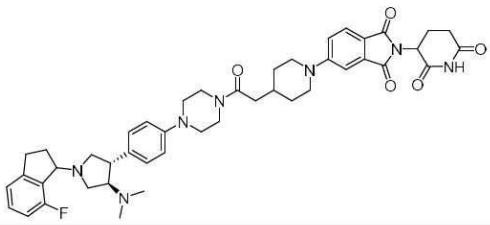
[2027]

153	
154	
155	
156	
157	

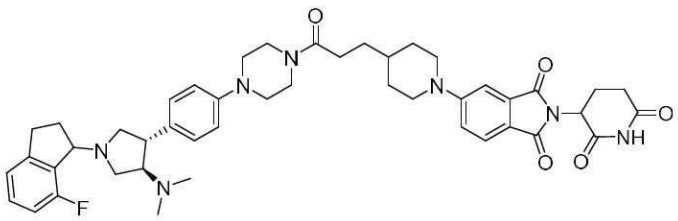
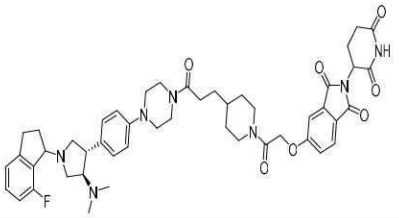
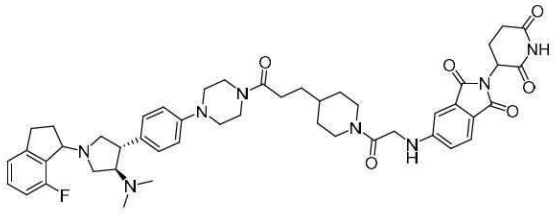
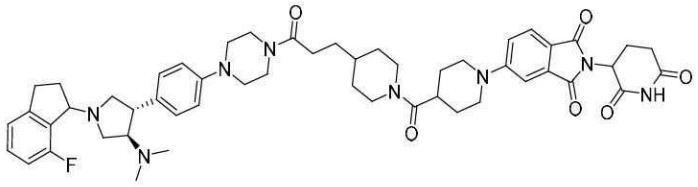
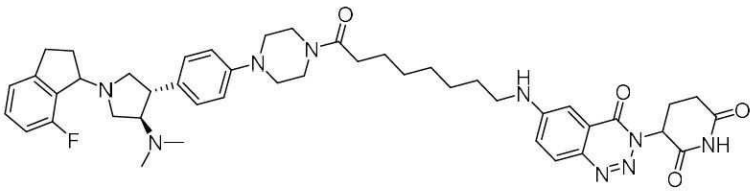
[2028]

158	
159	
160	
161	
162	

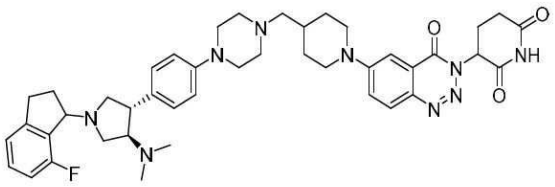
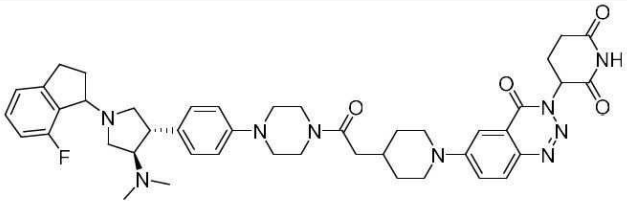
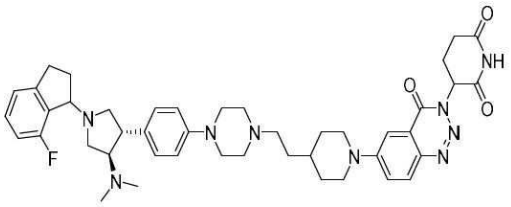
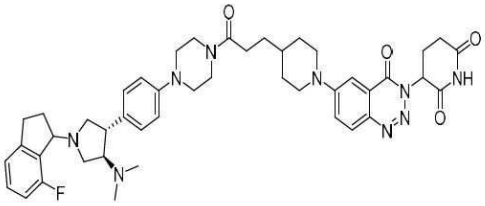
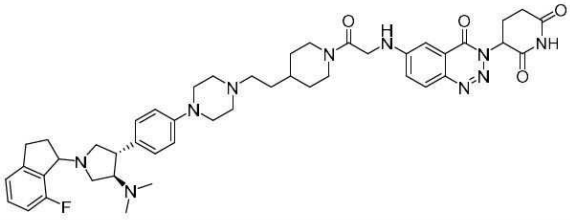
[2029]

163	
164	
165	
166	
167	

[2030]

168	
169	
170	
171	
172	

[2031]

173	
174	
175	
176	
177	

[2032]

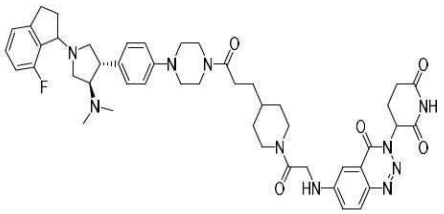
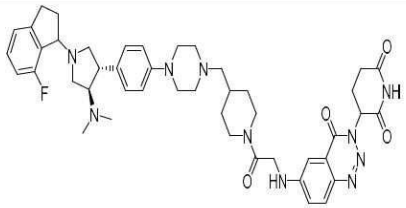
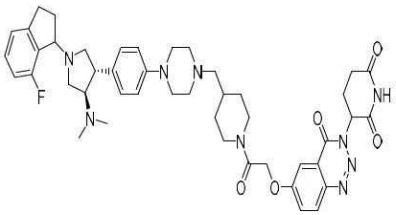
178	
179	
180	

표 2

[2034]

Example	Analytical Data
103	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.17 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 6.89 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (m, 5H), 3.00 (m, 4H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.64 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.59 - 2.45 (m, 6H), 2.19 (s, 6H).
104	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 4H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.82 (m, 3H), 5.93 - 5.79 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.11 (m, 5H), 3.06 - 2.74 (m, 9H), 2.61 (m, 5H), 2.52 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.19 (s, 6H).
105	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.89 (m, 4H), 5.06 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (m, 5H), 3.43 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.13 (m, 7H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 3H), 2.68 (m, 8H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (s, 6H).
106	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 5.91 - 5.83 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (m, 5H), 3.43 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.15 (m, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.92 - 2.77 (m, 3H), 2.69 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.54 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 6H).
107	1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.10 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.00 (q, J = 7.5, 6.5 Hz, 2H), 2.72 (m, 3H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.06 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.29 (m,2H).
108	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 15.8, 8.5 Hz, 3H), 5.87 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.82 (t, J = 13.9 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H).
109	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.66 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.10 (dd, J = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 3H), 4.74 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.53 (m, 3H), 4.33 (dd, J = 15.0, 5.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 2H), 3.16 (m, 5H), 2.97 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 2.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.51 (m, 4H), 2.43 (m, 5H), 2.28 (s, 6H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.88 (s, 9H).

[2035]

110	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 8.67 (s, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.77 (m, 3H), 4.77 – 4.65 (m, 1H), 4.61 – 4.45 (m, 3H), 4.32 (dd, J = 14.8, 5.4 Hz, 1H), 4.06 (m, 3H), 3.73 – 3.55 (m, 9H), 3.15 (t, J = 5.1 Hz, 5H), 3.05 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (t, J = 5.3 Hz, 6H), 2.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.03 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.25 (m, 2H), 0.95 (s, 9H).
111	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.68 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.78 (m, 3H), 4.76 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61 – 4.49 (m, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.18 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66 – 3.54 (m, 3H), 3.26 – 3.10 (m, 5H), 2.99 (m, 4H), 2.84 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.53 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.79 (m, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).
112	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 4.95 (dd, J = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.11 – 3.01 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.89 – 2.80 (m, 2H), 2.79 – 2.69 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.54 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.24 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).
113	1H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 3H), 6.75 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.40 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 5H), 3.02 – 2.81 (m, 4H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (m, 8H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 2H), 1.60 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.42 (q, J = 8.2 Hz, 2H).
114	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 ms, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 6.50 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.64 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 3.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.30 – 3.13 (m, 6H), 3.10 – 2.91 (m, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.37 (m, 6H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 6H).
115	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 3H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.55 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.90 – 2.63 (m, 10H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.48 (s,3H), 2.40 (s, 6H), 2.13 – 2.01 (m, 2H).
116	1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ 7.58 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 5.04 (m, 1H), 4.03 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 2H), 3.66 – 3.59 (m, 3H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.23 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.70 (m, 5H), 2.63 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.04 (m, 1H).

[2036]

117	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.13 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.74 (m, 6H), 2.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.04 (m, 1H).
118	1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.80 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (m, 3H), 5.14 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.71 – 3.61 (m, 7H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 10.7, 7.4 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.93 – 2.82 (m, 3H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.64 (s, 6H), 2.49 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).
119	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (m, 4H), 5.08 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.63 – 3.53 (m, 7H), 3.43 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.17 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.02 (q, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 2.86 – 2.67 (m, 10H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.11 (m, 1H).
120	1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 2H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 4H), 5.12 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.72 – 3.66 (m, 4H), 3.66 – 3.56 (m, 6H), 3.50 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.21 – 3.10 (m, 6H), 3.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.73 – 2.59 (m, 8H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.13 (m, 1H).
121	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 – 7.12 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.97 – 6.84 (m, 4H), 5.04 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.60 (m, 5H), 3.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.01 (dd, J = 9.4, 6.4 Hz, 2H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.30 (s, 6H).
122	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (m, 2H), 5.05 (dd, J = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.65 (m, 6H), 3.58 – 3.49 (m, 5H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 4H), 3.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.78 (m, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 9H) 2.05 (d, J = 10.2 Hz, 1H).
123	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.34 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 2H), 6.84 (m, 3H), 6.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.88 (m, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 3.67 – 3.50 (m, 4H), 3.40 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.14 (m, 6H), 2.98 (m, 2H), 2.87 – 2.66 (m, 4H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.12 (m, 1H), 2.04 (m, 2H).

[2037]

124	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.39 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 3H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.31 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 6H), 3.03 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.94 – 2.86 (m, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.16 – 2.06 (m, 3H).
125	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.42 (m, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 4H), 6.27 – 6.19 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.26 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 6H), 3.05 – 2.64 (m, 7H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 – 2.26 (m, 8H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 2.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.67 (m, 4H), 1.40 (m, 4H).
126	1H NMR (500 MHz, CDCl3) δ 8.22 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 – 3.58 (m, 5H), 3.21 (q, J = 6.8 Hz, 3H), 3.13 (m, 6H), 3.06 – 2.92 (m, 3H), 2.91 – 2.68 (m, 4H), 2.52 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.36 (m, 8H), 1.65 (m, 4H), 1.45 – 1.34 (m, 4H).
127	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.31 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.39–6.33 (m, 2H), 5.97–5.90 (m, 1H), 4.98–4.90 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69–4.60 (m, 1H), 4.26–4.15 (m, 1H), 3.96 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.81–3.73 (m, 1H), 3.16–3.06 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 2H), 2.94–2.68 (m, 4H), 2.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21–2.10 (m, 6H), 2.07–1.93 (m, 2H), 1.93–1.78 (m, 2H), 1.22–1.09 (m, 2H).
128	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.34–8.26 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.19–8.14 (m, 1H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.17–7.12 (m, 1H), 6.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.39–6.33 (m, 2H), 6.07–6.00 (m, 1H), 5.83–5.75 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.69–4.61 (m, 1H), 4.26–4.14 (m, 1H), 4.00 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.86–3.77 (m, 1H), 3.16–3.05 (m, 1H), 3.05–2.92 (m, 4H), 2.92–2.69 (m, 2H), 2.26 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.23–2.11 (m, 6H), 2.05–1.90 (m, 2H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.21–1.06 (m, 2H).
129	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.86 (s, 1H), 8.32 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.04–6.93 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.40–6.33 (m, 2H), 6.16–5.93 (m, 1H), 4.96–4.88 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.36–4.21 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.70–3.62 (m, 2H), 3.62–3.55 (m, 6H), 3.55–3.46 (m, 2H), 3.28–3.12 (m, 2H), 2.91–2.64 (m, 5H), 2.17–1.98 (m, 5H).
130	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.08 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22–7.12 (m, 2H), 6.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.40–6.33 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.77–5.66 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.38–4.20 (m, 1H), 3.99 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.71–3.62 (m, 2H), 3.62–3.55 (m, 6H), 3.55–3.48 (m, 2H), 3.32–3.10 (m, 2H), 3.01–2.65 (m, 5H), 2.39–2.33 (m, 1H), 2.31–2.24 (m, 2H), 2.07–1.98 (m, 2H).

[2038]

131	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (m,, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (m, 3H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.17 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.05 (m, 1H), 2.98 (t, J = 12.2 Hz, 3H), 2.92 – 2.69 (m, 3H), 2.57 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.27 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 2.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.33 – 1.27 (m, 2H).
132	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.98 – 2.65 (m, 6H) 2.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.25 – 2.09 (m, 3H), 2.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.36 (m, 2H).
133	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.07 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (m,1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 2.98 (m, 3H), 2.93 – 2.66 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.38 – 1.28 (m, 2H).
134	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.13 – 7.93 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (m,3H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.98 (t, J = 12.5 Hz, 4H), 2.89 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.83 – 2.66 (m, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.48 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (m, 3H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 71.0 Hz, 6H), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 1.25 (m, 3H).
135	1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.92 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.57 (s, 5H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.09 (m, 3H), 2.90 (m, 4H), 2.86 – 2.80 (m, 3H), 2.76 – 2.67 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.05 (d, J = 9.8 Hz, 2H).
136	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.63 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.95 (q, J = 3.8, 2.8 Hz, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 4H), 5.97 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 3.19 (m, 6H), 3.09 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.81 – 2.67 (m, 3H), 2.61 (m, 4H), 2.51 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.62 (m,1H), 1.53 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 1.20 (m,1H).
137	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.49 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 4H), 6.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.86 (ddd, J = 31.9, 12.3, 5.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.68 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 4H), 3.29 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 6H), 3.03 (m, 1H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.90 – 2.68 (m, 4H), 2.53 – 2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.10 (m, 1H), 1.71 (p, J = 7.0 Hz, 4H), 1.49 (m, 2H).

[2039]

138	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.46 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.85 (t, J = 9.1 Hz, 3H), 6.72 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.23 (m, 3H), 3.12 (q, J = 5.5 Hz, 4H), 3.00 (m,3H), 2.80 (m, 4H), 2.51 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.41 (m 5H), 2.34 (s, 6H), 2.11 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.71 (h, J = 7.5 Hz, 4H), 1.47 (p, J = 7.9 Hz, 2H).
139	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (m, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (m, 4H), 4.96 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 12.7 Hz, 3H), 3.65 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.17 (m, 5H), 3.01 (m, 1H), 2.94 – 2.85 (m, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.58 (m, 4H), 2.47 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.75 (m,1H), 1.49 (m,3H).
140	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 6.91 – 6.78 (m, 4H), 5.91 (m, 1H), 4.93 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.70 – 3.56 (m, 5H), 3.30 (m,2H), 3.13 (m, 6H), 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.63 (m, 5H), 2.46 (s, 5H), 2.42 (m, 5H), 2.21 – 1.98 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 22.5, 13.3 Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.54 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.19 (s, 1H).
141	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.10 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.95 (m, 1H), 4.27 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 3.81 – 3.68 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 3.00 (d, J = 28.6 Hz, 2H), 2.93 – 2.79 (m, 4H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (m, 5H), 2.34 (s, 6H), 2.11 (m, 1H), 2.03 (m,1H), 1.86 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 1H).
142	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.28 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 16.3, 8.3 Hz, 3H), 7.12 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 5.1, 4.5 Hz, 3H), 4.95 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.25 – 3.09 (m, 6H), 3.08 – 2.64 (m, 9H), 2.52 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.40 – 2.19 (m, 8H), 2.10 (m, 2H), 1.93 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.55 (q, J = 12.8 Hz, 2H), 1.33 (m, 1H).
143	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.91 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.12 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.3 Hz, 3H), 5.11 – 4.79 (m, 3H), 4.53 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.04 (m,1H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (d, J = 14.6 Hz, 4H), 3.32 – 3.02 (m, 8H), 2.97 (m, 1H), 2.91 – 2.58 (m, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 – 2.24 (m, 7H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.23 – 1.10 (m, 2H).
144	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.24 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.83 – 3.68 (m, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 4H), 3.19 (d, J = 27.1 Hz, 2H), 3.13 (m, 5H), 3.04 (m, 1H), 2.97 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.57 – 2.48 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (m, 7H), 2.18 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.21 (m, 2H).

[2040]

145	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.40 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 4.95 (m, 1H), 4.87 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.68 – 3.57 (m, 4H), 3.20 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 3.13 (m, 5H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.93 – 2.63 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 7H), 2.27 – 2.07 (m, 3H), 1.18 (s, 2H), 1.96 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.18 (m, 2H).
146	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 5.94 (m, 1H), 4.95 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.85 – 3.73 (m, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.22 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 3.16 (m, 5H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.94 – 2.68 (m, 5H), 2.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 7H), 2.27 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H), 2.01 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.23 (m, 2H).
147	1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (q, J = 5.2 Hz, 3H), 4.94 (dd, J = 12.1, 5.5 Hz, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.55 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.73 (m, 3H), 3.69 – 3.57 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 3.02 – 2.85 (m, 3H), 2.84 – 2.60 (m, 3H), 2.50 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 2.41 (m, 9H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 23.0, 13.3 Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.32 (m, 1H), 1.17 (m, 2H).
148	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.88 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.09 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 3H), 4.51 (dd, J = 24.0, 13.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 3.13 (m, 4H), 3.06 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.93 – 2.66 (m, 4H), 2.61 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (m, 7H), 2.14 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.16 (m, 2H).
149	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.12 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.76 (m, 3H), 3.62 (dd, J = 12.3, 7.4 Hz, 4H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (m, 5H), 3.07 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.91 – 2.63 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (m, 7H), 2.13 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 4H), 1.23 – 1.11 (m, 2H).
150	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.44 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 4.95 (dd, J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.18 (m, 6H), 3.13 – 3.01 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 2H), 2.86 – 2.63 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.43 (m, 5H), 2.36 (s, 6H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.23 – 1.13 (m, 2H).

151	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 7.69 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.4, 4.1 Hz, 1H), 7.35 (d, 0.5H), 7.25 (m, 0.5H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.04 (m, 0.5H), 5.00 – 4.87 (m, 2H), 4.83 (m, 0.5H), 4.51 (dd, J = 28.9, 13.1 Hz, 1H), 4.04 (m, 0.5H), 3.79 (m, 0.5H), 3.63 (s, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.21 (m, 6H), 3.04 (m, 3H), 2.92 – 2.74 (m, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 6H), 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 1.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 2H).
152	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.66 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.18 (m, 6H), 3.13 – 2.93 (m, 4H), 2.91 – 2.77 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.52 (m, 1H), 2.43 (m, 5H), 2.33 (s, 6H), 2.12 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.21 (m, 2H).
153	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.17 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 3H), 7.12 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (m,3H), 4.96 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.20 (m, 5H), 3.06 (m, 1H), 2.98 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.95 – 2.68 (m, 7H), 2.63 (m, 4H), 2.51 (m, 3H), 2.40 (d, J = 23.1 Hz, 9H), 2.18 (m, 1H), 2.13 – 2.08 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 1H).
154	1H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 4.94 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.22 (m, 5H), 3.08 (m, 2H), 3.00 – 2.67 (m, 7H), 2.61 (m,4H), 2.53 – 2.44 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.33 (m, 3H).
155	$[M+H]^+$: 762
156	$[M+H]^+$: 820
157	$[M+H]^+$: 819
158	$[M+H]^+$: 873
159	$[M+H]^+$: 806
160	$[M+H]^+$: 864
161	$[M+H]^+$: 863
162	$[M+H]^+$: 917
163	$[M+H]^+$: 776
164	$[M+H]^+$: 834
165	$[M+H]^+$: 833
166	$[M+H]^+$: 887
167	$[M+H]^+$: 790
168	$[M+H]^+$: 804
169	$[M+H]^+$: 862
170	$[M+H]^+$: 861
171	$[M+H]^+$: 915
172	$[M+H]^+$: 806
173	$[M+H]^+$: 762

[2041]

174	$[M+H]^+$: 790
175	$[M+H]^+$: 776
176	$[M+H]^+$: 804
177	$[M+H]^+$: 833
178	$[M+H]^+$: 861
179	$[M+H]^+$: 819
180	$[M+H]^+$: 820

[2042]

[2044] **<실험예 1> EED 단백질 분해활성 평가 1**

[2045] 본 발명에 따른 화합물의 EED 단백질 분해활성을 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[2046] 구체적으로, HEK293T 세포 5 X 10^6 개를 각 플레이트에 주입 후 다음 날 HA-EED를 발현하는 플라스미드 (1㎍)를 Fugene을 사용하여 트랜스팩션하였다. 그 다음날 셀을 trypsin를 사용하여 뗀 후 6 웰에 1 X 10^6개를 주입하였다. 그 다음날 각 웰에 실시예 화합물 최종농도 40nM, 200 nM, 1000 nM이 되도록 처리해 주었다. 한 개의 웰에는 DMSO를 동일한 백분율로 처리하였다. 처리 24시간 후, 세포를 모아 RIPA buffer (50mM Tris, pH7.5, 150mM NaCl, 1% Triton X-100, 0.1% SDS, 2mM EDTA, 0.5% deoxycholate, and protease inhibitor cocktail)를

이용하여 세포 용해물 (cell lysate)을 만들어 웨스턴블롯을 수행하였고, 그 결과를 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[2047] 도 1 및 2를 살펴보면, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 EED 단백질 분해 활성을 갖는 것으로 확인된다.

[2049] **<실험예 2> EED 단백질 분해활성 평가 2**

[2050] 본 발명에 따른 화합물의 EED 단백질 분해활성을 평가하기 위해, 다음과 같이 실험하였다.

[2052] 구체적으로, Hela 세포 2 X 10^5 개를 12웰 플레이트에 주입하고 8시간 안정화를 거친 후 각 웰에 실시예 화합물을 최종농도 1nM, 10nM, 100nM, 1000nM이 되도록 처리해 주었다. 한 개의 웰에는 실험군 중 고농도에 해당하는 샘플에 포함된 DMSO의 부피와 같이 처리하였다. 처리 20시간 후, 세포를 모아 SDS Lysis buffer 80㎕ (50mM Tris pH8.0, 1% SDS, 1mM EDTA, 0.5mM PMSF, and protease inhibitor cocktail)를 이용하여 Lysis 시킨 후 sonication (30 sec on /59 sec off, 5 cycles)을 수행하여 세포 용해물 (cell lysate)을 만들어 BCA를 통한 단백질 정량 후, 웨스턴블롯을 수행하였고, 그 결과를 표 3에 나타내었다. (Maximum EED degradation rate: A: >50%, B: 25~50%, C: <25%)

[2053] 표 3을 살펴보면, 본 발명에 따른 실시예 화합물은 EED 단백질 분해 활성을 갖는 것으로 확인된다.

표 3

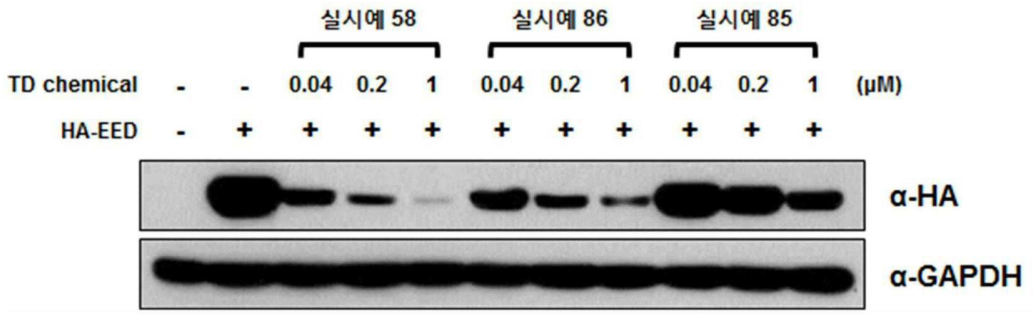
[2054]

Example	EED degradation rate
121	A
122	A
123	B
124	B
125	A
126	B
127	C
128	C
129	C
130	C
131	A
132	A
133	A
134	B
135	B
136	A
137	A
138	B
139	C
140	A
141	B
142	C
143	A
144	A
145	B
146	A
147	B
148	A
149	B
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A

[2055] 따라서, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 신규 화합물은, 타깃 단백질, 즉, EED (embryonic ectoderm development)의 분해를 유도하는 데그라듀서 (Degraducer) 화합물로서, UPS (Ubiquitin Proteasome System)을 통하여 타깃 단백질 분해 유도 활성을 현저하게 달성하는 측면이 있는 바, 이를 유효성분으로 함유하는 EED, EZH2, 또는 PRC2 관련 질환 또는 병태의 예방 또는 치료용 약학적 조성물, 및 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물이 제공될 수 있음을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2

