



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0036698
(43) 공개일자 2017년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7003826
(22) 출원일자(국제) 2015년07월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/039926
(87) 국제공개번호 WO 2016/007848
국제공개일자 2016년01월14일
(30) 우선권주장
62/023,775 2014년07월11일 미국(US)
- (71) 출원인
셀진 코퍼레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86
(72) 발명자
한센, 조슈어
미국 캘리포니아주 92037 라호이아 벨뷰 애비뉴 5633
코레아, 매튜, 다니엘
미국 캘리포니아주 92126 샌디에이고 쓰리 시즌스 로드 9025
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

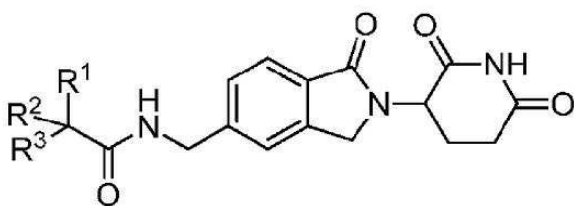
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 항증식성 화합물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

암을 치료, 예방 또는 관리하기 위한 화학식 (I)의 화합물이 개시되어 있다. 또한 상기 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 백혈병과 같은 암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 개시되어 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 치료 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물을 제2 제제와 병용하여 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물을 포함하는 억제학적 조성물 및 단일 단위 투약 형태가 또한 개시되어 있다. 화학식 (I)에서, R¹은 임의로 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고; 그리고 R² 및 R³은 각각 할로이다.

(I)



(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/501 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C07D 209/34 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

라헤자, 라지

미국 캘리포니아주 92064 포웨이 빌러 크리크 트레일 12739

로페스-히로나, 안토니아

미국 캘리포니아주 92122 샌디에이고 재뉴어리 플레이스 8959

만, 혼-와

미국 뉴저지주 08540 프린스턴 그랜트 웨이 27

플러, 조지, 더블유.

미국 캘리포니아주 92067 랭초 산타 페 피.오.박스 3688

카릴, 에하브, 엠.

미국 뉴저지주 08889 화이트하우스 스테이션 인디언 필처스 13

맥베스, 카일

미국 캘리포니아주 94103 샌프란시스코 스티븐슨 스트리트 1356

캐터스, 브라이언 이.

미국 캘리포니아주 92129 샌디에이고 브랜포드 로드 10040

포르테나드, 마이클

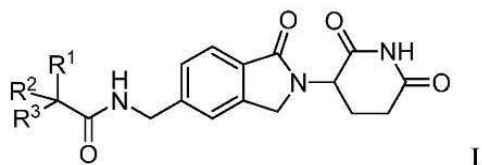
미국 캘리포니아주 94131 샌프란시스코 26번 스트리트 3972

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물(clathrate) 또는 다형체:



식 중:

R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:

i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

J는 O 또는 S이고; 그리고

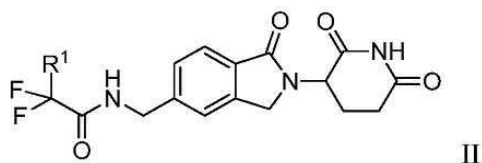
t는 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식 II를 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체:



식 중:

R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이며;

J는 0 또는 S이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 그리고

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 아릴이고;

R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이며;

J는 0 또는 S이고;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 그리고

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되는, 화합물:

i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 피페리딘일 또는 임의로

치환된 피리딜이되, R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이고, 각각의 Q는 독립적으로 할로, 알킬, $-R^4OR^5$ 또는 $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이며; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 알킬렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 할로알킬이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되는, 화합물:

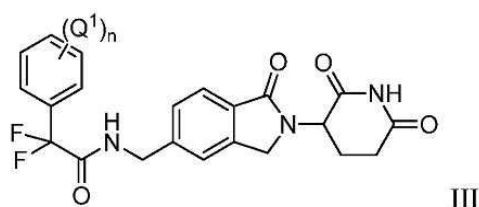
- i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리를 형성한다.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 페닐이되, R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, *tert* 부틸, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 메틸렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 트라이플루오로메틸이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 III을 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체:



식 중,

각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 0 또는 S이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

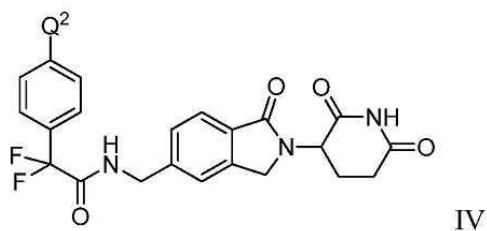
각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 알콕시, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며;

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:

- i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
 - ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며; 그리고
- n은 0 내지 3이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 IV를 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체:



식 중,

Q^2 는 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 O 또는 S이며;

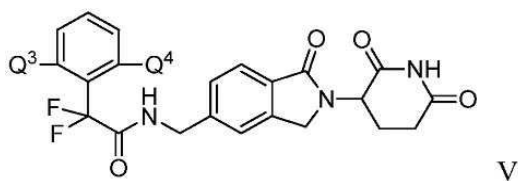
각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 V를 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체:



식 중,

Q^3 및 Q^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 O 또는 S이며;

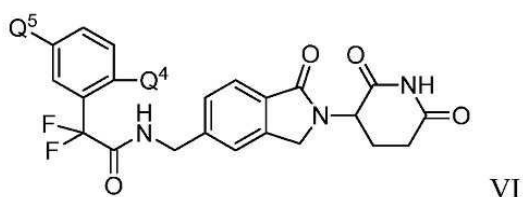
각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이며; 그리고

R^6 및 R^7 은 각각 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VI을 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체:



식 중,

Q^4 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 0 또는 S이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

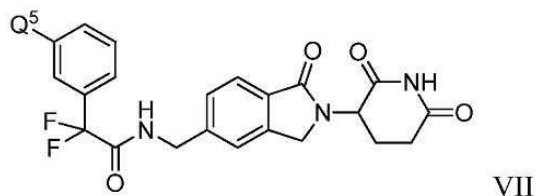
- i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 11

제10항에 있어서, Q^4 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; 그리고 R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 6-원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VII을 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포집화합물 또는 다형체:



VII

식 중,

Q^5 는 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 0 또는 S이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

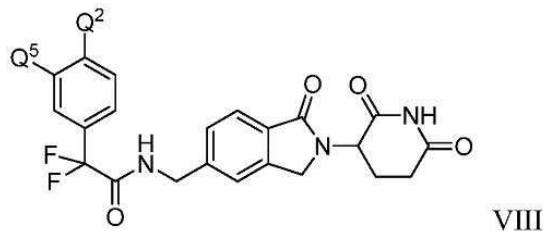
- i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

청구항 13

제12항에 있어서, Q^5 는 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며; 그리고 R^6 및 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 6-원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 VIII를 갖는, 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포집화합물 또는 다형체:



식 중,

Q^2 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

J는 O 또는 S이며;

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

청구항 15

제14항에 있어서, Q^2 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; 그리고 R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬인, 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

치료적 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물을 암을 지닌 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 18

치료적 유효량의 제16항의 화합물을 암을 지닌 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 암을 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) 또는 급성 골수성 백혈병인, 암을 치료하는 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 암을 치료하는 방법.

청구항 22

제19항에 있어서, 상기 백혈병은 통상의 요법에 대해 재발성, 불응성(refractory) 또는 저항성인, 암을 치료하는 방법.

청구항 23

제17항에 있어서, 치료적 유효량의 다른 제2 활성제 또는 지지 요법(support care therapy)을 투여하는 단계를 더 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 다른 제2 활성제는 암 항원, 조혈 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 항생제, cox-2 저해제, 면역 조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드 또는 약리학적으로 활성인 돌연변이체 또는 이의 유도체인, 암을 치료하는 방법.

청구항 25

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 26

암을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 화합물로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 화합물을 암을 지닌 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 암은 백혈병인, 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병인, 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 골수성 백혈병인, 화합물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 백혈병은 통상의 요법에 대해 재발성, 불응성 또는 저항성인, 화합물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 다른 제2 활성제 또는 지지 요법을 투여하는 단계를 더 포함하는, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 다른 제2 활성제는 암 항원, 조혈 성장 인자, 사이토카인, 항암제, 항생제, cox-2 저해제, 면역 조절제, 면역억제제, 코르티코스테로이드 또는 약리학적으로 활성인 돌연변이체 또는 이의 유도체에 특이적으로 결합하는 치료적 항체인, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

1 관련 출원에 관한 상호 참조

본 출원은 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 가출원 제62/023,775호의 우선권의 유익을 주장하며, 이 기초 출원의 개시 내용은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

2. 기술 분야

본 명세서에서는 암을 치료, 예방 또는 관리하기 위한 화합물이 제공된다. 또한, 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그리고 상기 화합물 및 조성물의 이용 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물을 이용해서 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다.

배경 기술

암의 병리생물학

암은 주어진 정상 조직으로부터 유래된 비정상 세포의 수의 증가, 이들 비정상 세포에 의한 인접 조직의 침습, 또는 악성 세포의 국소 림프절 및 원거리 부위로의 지역적 림프계 또는 혈액 매개 확산(전이)에 의해 주로 특징 지워진다. 임상 데이터 및 분자 생물학적 연구에 따르면 암은 특정 조건 하에서 신생물로 진행될 수도 있는 미소 전암 변화에서 시작되는 다단계 과정인 것을 나타낸다. 신생물 병변은, 클론에 의해 진화될 수 있고, 그리고 특히 신생물 세포가 숙주의 면역 감시를 피하는 조건 하에서, 침습, 성장, 전이 및 이질성에 대한 증가하는 능력을 발달시킬 수 있다[Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993)].

의학 문헌에 상세하게 기술된 엄청난 다량 다양한 암이 있다. 그 예는 폐암, 결장암, 직장암, 전립선암, 유방암, 뇌암 및 장암을 포함한다. 일반 대중의 연령이 증가함에 따라서, 새로운 암이 발생함에 따라서, 그리고 감수성이 있는 모집단(예컨대, 에이즈(AIDS)에 감염되거나 과도하게 햇빛에 노출된 사람들)이 증가함에 따라 암 발병률은 계속 증가한다. 그러므로 암을 가진 환자를 치료하는 데 사용될 수 있는 새로운 방법 및 조성물에 대한 엄청난 수요가 존재한다.

많은 유형의 암이 새로운 혈관 형성과 연관되며, 이는 혈관신생(angiogenesis)으로 알려진 과정이다. 종양-유도 혈관신생에 연루된 여러 기전이 밝혀졌다. 이러한 기전 중 가장 직접적인 것은 혈관신생 특성을 갖는 사이토카인의 종양 세포에 의한 분비이다. 이러한 사이토카인의 예는 산성 및 염기성 섬유아세포 성장 인자(a,b-FGF), 안지오텐신, 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 및 TNF- α 를 포함한다. 대안적으로, 종양 세포는 프로테아제의 생산 및 일부 사이토카인이 저장된 세포 외 매트릭스의 파괴를 통해 혈관신생 펩타이드(예컨대, b-FGF)를 방출할 수 있다. 혈관신생은 또한 염증 세포(특히 대식세포)의 동원 및 그 후의 혈관신생 사이토카인(예컨대, TNF- α , b-FGF)의 방출을 통해 간접적으로 유도될 수 있다.

림프종은 림프계에서 유래된 암을 지칭한다. 림프종은 림프구 - B 림프구 및 T 림프구(즉, B-세포 및 T-세포)의 악성 신생물을 특징으로 한다. 림프종은 일반적으로 림프절 또는 위장이나 내장을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기관의 림프 조직에서 시작된다. 림프종은, 몇몇 경우에, 골수와 혈액을 수반할 수 있다. 림프종은 신체의 하나의 부위에서 다른 부분으로 퍼질 수 있다.

림프종의 다양한 형태의 치료는, 예를 들어, 미국 특허 제7,468,363호에 기재되어 있으며, 이 문헌의 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다. 이러한 림프종은 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 B-세포 림프종, 활성화된 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 여포성 중앙 림프종(ILL), 변형성 림프종, 중간 분화의 림프구성 림프종, 중간 림프구성 림프종(ILL), 미만성 분화 불량성 림프구성 림프종(PDL), 중심세포성 림프종, 미만성 소분할 세포 림프종(DSCCL), 말초 T-세포 림프종(PTCL), 피부 T-세포 림프종 및 맨틀 영역 림프종 및 저등급 여포성 림프종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

비-호지킨 림프종(NHL)은 미국에서 남성 및 여성 모두에게 5번째로 흔한 암으로, 2007년에는 63,190건의 신규 사례 및 18,660건의 사망이 추산된다[Jemal A, et al., *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66]. NHL이 발생할 확률은 나이가 들면서 증가하고 NHL의 발생률은 지난 10년간 꾸준히 증가하여, 미국 인구의 고령화 추세에 대한

우려를 불러일으켰다[상동. Clarke C A, *et al.*, *Cancer* 2002; 94(7):2015-2023].

- [0012] 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)은 비-호지킨 림프종의 대략 1/3을 차지한다. 일부의 DLBCL 환자는 전통적인 화학요법으로 완치되지만, 나머지는 그 질환으로 사망한다. 항암제는, 가능하게는 성숙한 T 세포 및 B 세포에서 직접 세포자멸사 유도에 의해 림프구의 신속하고 지속적인 고갈을 일으킨다(문헌[K. Stahnke, *et al.*, *Blood* 2001, 98:3066-3073] 참조). 절대 림프구 수(absolute lymphocyte count: ALC)는 여포성 비-호지킨 림프종의 예후 인자로 밝혀졌고 최근의 결과는 ALC가 진단 시 미만성 거대 B-세포 림프종에서 중요한 예후 인자임을 시사한다(문헌[D. Kim *et al.*, *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 8082] 참조).
- [0013] 백혈병은 혈액-형성 조직의 악성 신생물을 지칭한다. 다양한 형태의 백혈병이, 예를 들어, 미국 특허 제 7,393,862호 및 미국 특허 가출원 제60/380,842호(출원일: 2002년 5월 17일)에 기재되어 있으며, 이들 문헌의 전문은 본 명세서에 참고로 편입된다. 바이러스가 동물에서 여러 형태의 백혈병을 일으키는 것으로 보고되었지만, 인간의 백혈병 원인은 크게 알려져 있지 않다[*The Merck Manual*, 944-952 (17th ed. 1999)]. 악성 종양으로의 전환은 전형적으로 연속적인 증식 및 클론 확장과 함께 2개 이상의 단계를 통해 단일 세포에서 일어난다. 일부 백혈병에서는, 특정 염색체 전위가 일관된 백혈병 세포 형태 및 특별한 임상 특성(예컨대, 만성 골수성 백혈병에서 9 및 22의 전좌 및 급성 전 골수성 백혈병에서의 15 및 17의 전좌)으로 확인되었다. 급성 백혈병은 주로 미분화된 세포 집단이며 만성 백혈병은 보다 성숙한 세포 형태이다.
- [0014] 급성 백혈병은 급성 백혈병은 림프구성(ALL) 및 비림프구성(ANLL) 유형으로 분류된다[*The Merck Manual*, 946-949 (17th ed. 1999)]. 이들은 FAB(French-American-British) 분류법에 따라 또는 유형 및 차별화 정도에 따라 형태학적 및 세포화학적 외관에 따라 더욱 세분화될 수 있다. 특정 B- 및 T- 세포와 골수-항원 단일 클론 항체의 사용이 분류에 가장 도움이 된다. ALL은 주로 검사 소견과 골수 검사에 의해 확립된 유년기 질환이다. 급성 골수성 백혈병 또는 급성 골수성 백혈병(AML)으로도 알려진 ANLL은 모든 연령대에서 발생하며 성인 중 더욱 통상적인 급성 백혈병이며; 이것은 통상적으로 원인 물질로서 방사선 조사와 관련된 형태이다.
- [0015] 만성 백혈병은 림프구성(CLL) 또는 골수구성(CML)으로 기술된다[*The Merck Manual*, 949-952 (17th ed. 1999)]. CLL은 혈액, 골수 및 림프 기관에 성숙한 림프구의 출현을 특징으로 한다. CLL의 특징은 절대적인 림프구 증가증($> 5,000/\mu\text{l}$)과 골수 내 림프구의 증가로 지속된다. 대부분의 CLL 환자는 또한 B 세포 특성을 가진 림프구의 클론성 확장을 갖는다. CLL은 중년 또는 노년의 질환이다. CML에서 특징적인 특징은 혈액, 골수, 간, 비장 및 기타 장기에서 모든 분화 단계의 과립구 세포의 우세이다. 진단 시 증상이 있는 환자에서, 총 백혈구수(WBC)는 보통 약 $200,000/\mu\text{l}$ 이지만, $1,000,000/\mu\text{l}$ 에 이를 수도 있다. CML은 필라델피아 염색체의 존재로 인해 상대적으로 진단하기 쉽다.
- [0016] 급성 및 만성 분류 외에도, 신생물은 전구물질 또는 말초 내로 이러한 장애를 일으키는 세포에 기초하여 분류된다. 예를 들어, 미국 특허 공개 공보 제 2008/0051379호 참조하며, 이의 개시 내용은 그 전체가 참고로 본 명세서에 편입된다. 전구체 신생물은 ALL과 림프아구성 림프종을 포함하며 T-세포 또는 B-세포로 분화되기 전에 림프구에서 발생한다. 말초 신생물은 T-세포 또는 B-세포로 분화된 림프구에서 발생한다. 이러한 말초 신생물은 B-세포 CLL, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 맨틀 세포 림프종, 여포성 림프종, 점막 관련 림프 조직의 외측 변연부 B-세포 림프종, 결절 변연부 림프종, 비장 변연부 림프종, 모발세포 백혈병, 형질세포종, 미만성 거대 B-세포 림프종 및 버킷 림프종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. CLL 사례의 95% 이상에서, 클론성 확장은 B 세포 계통이다(문헌[Cancer: Principles & Practice of Oncology (3rd Edition) (1989) (pp. 1843-1847)] 참조). CLL 사례의 5% 미만에서, 종양 세포는 T-세포 표현형을 갖는다. 그러나, 이러한 분류에도 불구하고, 정상적인 조혈의 병리학적 손상은 모든 백혈병의 특징이다.
- [0017] 다발성 골수종(MM)은 골수 내 혈장 세포의 암이다. 통상적으로, 형질 세포는 항체를 생산하고 면역 기능에 중요한 역할을 한다. 그러나, 이러한 세포의 통제되지 않은 성장은 골 통증과 골절, 빈혈, 감염 및 기타 합병증을 유발한다. 다발성 골수종은, 다발성 골수종의 정확한 원인을 여전히 알려져 있지 않지만, 두 번째로 흔한 혈액학적 악성 종양이다. 다발성 골수종은 M-단백질 및 기타 면역글로불린(항체), 알부민 및 베타-2-마이크로글로불린을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 혈액, 소변 및 장기에 높은 수준의 단백질을 유발한다. 과라단백질이라고도 알려진 단클론성 항체의 약자인 M-단백질은 골수종 형질 세포에서 생산되는 특히 비정상적인 단백질이며, 거의 모든 다발성 골수종 환자의 혈액 또는 소변에서 발견된다.
- [0018] 골 통증을 비롯한 골격 증상은 다발성 골수종의 가장 임상적으로 유의한 증상 중 하나이다. 악성 형질 세포는

용해성 병변을 일으키는 뼈에서 칼슘이 침출되게 하는 파골 세포 자극 인자(IL-1, IL-6 및 TNF 포함)를 방출하며; 고칼슘 혈증은 또 다른 증상이다. 사이트 카인이라고도 지칭되는 파골세포 자극 인자는 골수종 세포의 세포 자멸사 또는 사멸을 예방할 수 있다. 환자의 50%는 진단 시 방사선학적으로 검출 가능한 골수종-관련 골격 병변을 지닌다. 다발성 골수종의 다른 일반적인 임상 증상은 다발성 신경 병증, 빈혈, 과점도, 감염 및 신기능부전을 포함한다.

- [0019] 고형 종양은 조직의 비정상 덩어리이지만, 일반적으로 낭종이나 액체 영역을 포함하지는 않는다. 고형 종양은 양성(암이 아님)이거나 악성(암)일 수 있다. 다른 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포의 유형에 따라 명명된다. 고형 종양의 유형의 예는 악성 흑색종, 부신 암종, 유방 암종, 신장 세포 암, 췌장 암종, 비-소세포 폐암(NSCLC) 및 미지의 원발성 암종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 고형 종양의 다양한 유형 또는 병기를 가진 환자에게 일반적으로 투여되는 약물은 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 아팩시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0020] 초기 요법 후 완전한 관해를 달성한 환자는 치료를 위한 좋은 기회를 갖지만, 반응하지 않거나 재발하지 않은 환자의 10% 미만은 3년 이상 지속되는 치료 또는 반응을 달성한다(문헌[Cerny T, *et al.*, *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 4:211-216] 참조).
- [0021] 리툭시맙은 정상 숙주 B 세포를 고갈시키는 것으로 알려져 있다(문헌[M. Aklilu *et al.*, *Annals of Oncology* 15:1109-1114, 2004] 참조). B 세포 고갈로 인한 리툭시맙의 장기 면역학적 효과와 림프종 환자의 재구성 B 세포 풀의 특성은, 이 이론의 광범위한 용법에도 불구하고, 잘 정의되어 있지 않았다(문헌[Jennifer H. Anolik *et al.*, *Clinical Immunology*, vol. 122, issue 2, February 2007, pages 139-145] 참조).
- [0022] 재발성 또는 불응성(refractory; 혹은 난치성) 질환을 지닌 환자에 대한 접근법은 실험적 치료에 이어서 줄기 세포 이식에 크게 의존하며, 이는 성능 상태가 좋지 않거나 또는 고령 인 환자에게 적절하지 않을 수 있다. 따라서, NHL 환자를 치료할 수 있는 새로운 방법에 대한 엄청난 수요가 존재한다.
- [0023] 암과 변형된 세포 대사 사이의 연관성이 잘 확립되어 있었다(문헌[Cairns, R.A., *et al.* *Nature Rev.*, 2011, 11:85-95] 참조). 종양 세포 대사와 이의 연관된 유전자 변화를 이해하면 개선된 암 치료법이 규명될 수 있다[상동]. 예를 들어, 증가된 포도당 대사를 통한 종양 세포 생존 및 증식은 PIK3 경로와 관련되었고, 이에 의해서 PTEN과 같은 종양 억제 유전자의 돌연변이가 종양 세포 대사를 활성화시킨다[상동]. AKT1(PKB라고도 공지됨)은 PFKFB3, ENTPD5, mTOR 및 TSC2(투베린이라고도 공지됨)와의 다양한 상호 작용에 의해 종양 세포 성장과 연관된 포도당 대사를 자극시킨다[상동].
- [0024] 전사 인자 HIF1 및 HIF2는 종종 종양과 관련된 저산소 상태에 대한 세포 반응에 크게 원인이 된다[상동]. 일단 활성화되면, HIF1은 해당(glycolysis)을 수행하기 위해 종양 세포의 능력을 촉진시킨다[상동]. 따라서, HIF1의 저해는 종양 세포 대사를 느리게 하거나 역전시킬 수 있다. HIF1의 활성화는 VHL, 숙신산 탈수소효소(SDH) 및 푸마레이트 하이드라타제와 같은 종양 억제 단백질인 PI3K에 연관되어 있었다[상동]. 발암성 전사 인자인 MYC는 또한 종양 세포 대사, 특히 해당 과정에 연관되어 있었다[상동]. MYC는 또한 글루타민 대사 경로에 의해 세포 증식을 촉진시킨다[상동].
- [0025] AMP-활성화된 단백질 키나제(AMP-activated protein kinase: AMPK)는 종양 세포가 증식하기 위해 극복해야 하는 대사 체크 포인트로서 기능한다[상동]. 종양 세포에서 AMPK 신호전달을 억제하는 몇 가지 돌연변이가 확인되었다(문헌[Shackelford, D.B. & Shaw, R.J., *Nature Rev. Cancer*, 2009, 9: 563-575] 참조). STK11은 AMPK의 역할과 관련된 종양 억제 유전자로 확인되었다(문헌[Cairns, R.A., *et al.* *Nature Rev.*, 2011, 11:85-95] 참조).
- [0026] 종양 억제인자인 전사 인자 p53은 또한 세포 대사 조절에 중요한 역할을 한다[상동]. 종양 세포에서의 p53의 감소는 해당 경로(glycolytic pathway)의 종양 세포 신진 대사의 변화에 중요한 기여를 할 수 있다[상동]. 화학요법을 위한 다른 잠재적인 표적인 OCT1 전사 인자는 양 세포 신진 대사를 조절함에 있어서 p53과 협력할 수 있다[상동].
- [0027] 피루베이트 키네이트 M2(PKM2)는 세포 증식을 지원하여 암 세포에 대사적 이점을 부여하는 세포 대사의 변화를 촉진시킨다[상동]. 예를 들어, PKM1보다 PKM2를 발현하는 폐암 세포는 이러한 이점을 갖는 것으로 밝혀졌다[상동]. 클리닉에서 PKM2는 여러 암 유형에서 과발현된 것으로 확인되었다[상동]. 따라서 PKM2는 종양의 조기 검출을 위한 유용한 바이오마커일 수 있다.
- [0028] 아이소시트르산 탈수소효소 IDH1 및 IDH2에서의 돌연변이는 종양형성, 구체적으로, 아교모세포종 및 급성 골수

성 백혈병과 연관되어 있다(문헌[Mardis, E.R. *et al.*, *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 1058-1066; Parsons, D.W. *et al.*, *Science*, 2008, 321: 1807-1812] 참조).

[0029] 일반 대중의 연령이 증가함에 따라서, 새로운 암이 발생함에 따라서, 그리고 감수성이 있는 모집단(예컨대, 에이즈에 감염되거나 과도하게 햇빛에 노출된 사람들)이 증가함에 따라 암 발병률은 계속 증가한다. 따라서 림프종, NHL, 다발성 골수종, AML, 백혈병 및 고형 종양을 가진 자를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 환자를 치료하는 데 사용할 수 있는 새로운 방법, 치료 및 조성물에 대한 엄청난 수요가 존재한다.

[0030] 따라서, 원치 않는 혈관신생을 조절 및/또는 저해할 수 있거나 TNF- α 를 비롯한 특정 사이토카인의 생성을 저해할 수 있는 화합물은 다양한 형태의 암의 치료 및 예방에 유용 할 수 있다.

[0031] 암을 치료하는 방법

[0032] 현재 암 치료는 환자의 신생물 세포를 박멸하기 위한 수술, 화학요법, 호르몬 요법 및/또는 방사선 치료를 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Stockdale, 1998, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV] 참조). 최근 암 치료법은 또한 생물학적 요법이나 면역 요법을 포함할 수 있다. 이러한 모든 접근법은 환자에게 심각한 단점을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 수술은 환자의 건강으로 인해 금기이거나 또는 환자가 받아들이지 않을 수도 있다. 또한, 수술은 신생물 조직을 완전히 제거하지 못할 수도 있다. 방사선 요법은 신생물 조직이 정상 조직보다 방사선에 대한 민감도가 더 높은 경우에만 효과적이다. 방사선 요법은 또한 종종 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 호르몬 요법은 단일 요법으로는 거의 제공되지 않는다. 호르몬 요법이 효과적일 수 있지만, 다른 치료법으로 대부분의 암세포를 제거한 후에 암의 재발을 예방하거나 지연시키는 데 종종 사용된다. 특정 생물학적 및 기타 요법은 수적으로 제한되어 있으며, 발진 또는 부기와 같은 부작용, 발열, 오한 및 피로를 비롯한 독감 유사 증상, 소화관 문제 또는 알레르기 반응을 나타낼 수 있다.

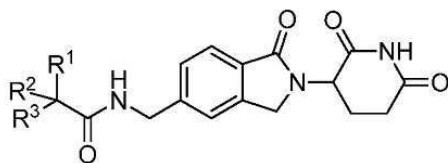
[0033] 화학 요법과 관련하여, 암의 치료에 이용 가능한 다양한 화학요법제가 있다. 다수의 암 화학요법제는 DNA 복제 및 수반되는 세포 분열을 방지하기 위해 디옥시리보 뉴클레오타이드 트리 포스페이트 전구체의 생합성을 억제함으로써 직접 또는 간접적으로 DNA 합성을 억제함으로써 작용한다[Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York)].

[0034] 다양한 화학요법제의 이용 가능성에도 불구하고, 화학요법에는 많은 단점이 있다[Stockdale, *Medicine*, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998]. 거의 모든 화학요법제는 독성이 있고 화학요법은 심각한 메스꺼움, 골수 억제 및 면역 억제를 포함하여 유의하고 종종 위험한 부작용을 일으킨다. 또한 화학치료제의 병용 투여 시에도, 많은 종양 세포가 내성을 나타내거나 화학요법제에 대한 내성을 나타낸다. 실제로, 치료 프로토콜에 사용된 특정 화학요법제에 내성인 세포는, 그 치료제가 특정 치료에 사용된 약물의 기전과는 다른 기전으로 작용하더라도, 다른 약물에 대해 내성이 있음을 입증할 수 있다. 이 현상은 다제 내성이라 지칭된다. 약물 내성 때문에, 많은 암은 표준 화학 요법 치료 프로토콜에 불응성인 것을 증명한다.

[0035] 독성 및/또는 종래의 요법과 연관된 부작용을 저감시키거나 회피하면서, 수술, 방사선 요법, 화학 요법 및 호르몬 요법과 같은 표준 치료에 불응성인 암을 비롯한 암의 치료, 예방 및 관리를 위한 안전하고 효과적인 화합물 및 방법에 대한 상당한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0036] 본 명세서에서는, 화합물, 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 치료함에 있어서의 이들의 사용 방법이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에서 이용하기 위한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이거나, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물(clathrate) 또는 다형체이다:



[0037]

[0038] 식 중,

- [0039] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0040] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0041] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0042] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0043] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;
- [0044] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:
- [0045] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0046] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;
- [0047] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0048] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;
- [0049] J는 O 또는 S이고; 그리고
- [0050] t는 1 또는 2이다.
- [0051] 본 명세서에서는 화합물, 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 치료함에 있어서의 이의 이용 방법이 제공된다.
- [0052] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에서 이용하기 위한 화합물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체이되, 식 중,
- [0053] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;
- [0054] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0055] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;
- [0056] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0057] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0058] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.
- [0059] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 조성물 및 방법에서 이용하기 위한 화합물은, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매

화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체이되, 식 중,

[0060] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고;

[0061] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고

[0062] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0063] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

[0064] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 그리고

[0065] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는

[0066] R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0067] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화학식 I의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화학식 I의 화합물의 용매화물이다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화학식 I의 화합물의 수화물이다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 화학식 I의 화합물의 포접화합물이다.

[0068] 또한 유효 농도의 본 명세서에서 제공되는 화합물들 중 1종 이상, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 함유하고 그리고 임의로 적어도 1종의 약제학적 담체를 포함하는 적절한 경로 및 수단에 의해 투여하기 위하여 조제된 약제학적 조성물이 제공된다.

[0069] 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 치료하는데 유효한 양을 전달한다. 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 예방에 유효한 양을 전달한다. 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 개선에 유효한 양을 전달한다.

[0070] 또한 본 명세서에서는, 본 명세서에서 제공되는 1종 이상의 화합물 또는 조성물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를, 암 또는 이의 증상에 대하여 활성을 가진 요법, 예컨대, 다른 약제학적 제제와 조합(즉, 병용)하여 이용하는 병용 요법이 제공된다. 이 방법의 범위 내의 요법의 예는, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물학적 요법, 면역 요법, 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0071] 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 유도체는, 상기 요법들 중 하나 이상의 투여와 동시에, 투여 전, 또는 투여 후에 투여될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 1종 이상의 상기 제제를 함유하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0072] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암, 또는 그의 하나 이상의 증상 또는 원인을 치료, 예방 또는 개선하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암, 또는 그의 하나 이상의 증상 또는 원인을 예방하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암, 또는 그의 하나 이상의 증상 또는 원인을 개선하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 혈액 매개 종양은 백혈병이다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 각종 형태의 백혈병, 예컨대, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 각종 형태의 백혈병, 예컨대, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수성 백혈병을 예방하는 방법을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 각종 형태의 백혈병, 예컨대

대, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수성 백혈병을 관리하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 백혈병의 치료를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 백혈병의 예방을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 방법은 재발성, 불응성 또는 저항성인 백혈병의 관리를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 급성 골수성 백혈병을 치료하는 방법을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 급성 골수성 백혈병을 예방하는 방법을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 급성 골수성 백혈병을 관리하는 방법을 포함한다.

[0073] 이들 방법을 실행함에 있어서, 유효량의 화합물 또는 치료적으로 유효한 농도의 화합물을 함유하는 조성물이 치료될 질환 또는 장애의 증상을 나타내는 개체에게 투여된다. 이 양은 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하는데 유효하다.

[0074] 추가로 약제학적 조성물의 성분들 중 하나 이상으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약제학적 팩 또는 키트가 제공된다. 이러한 용기(들)와 선택적으로 연관된 것은, 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통보일 수 있으며, 통보는 제조 기관에 의한 허가, 인간 투여를 위한 사용 또는 판매를 반영한다. 팩 또는 키트는 투여 방식, 약물 투여 순서(예컨대, 개별적으로, 순차적으로 또는 동시에) 등에 관한 정보로 표지될 수 있다.

[0075] 본 명세서에 기재된 주제의 이들 및 기타 양상은 이하의 상세한 설명을 참조하면 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0076] 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체가 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 수화물이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 공결정이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 포접화합물이 제공된다. 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 다형체가 제공된다. 추가로 고형 종양인 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 치료하는 방법, 그리고 이러한 방법을 위하여 유용한 약제학적 조성물 및 투약 형태가 제공된다. 추가로 고형 종양인 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 예방하는 방법, 그리고 이러한 방법을 위하여 유용한 약제학적 조성물 및 투약 형태가 제공된다. 추가로 고형 종양인 혈액 매개 종양을 비롯한 암을 개선하는 방법, 그리고 이러한 방법을 위하여 유용한 약제학적 조성물 및 투약 형태가 제공된다. 이러한 화합물, 방법 및 조성물은 이하의 부분들에서 상세히 기재된다.

[0077] **A. 정의**

[0078] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 간행된 특허 및 기타 간행물은 이들의 전문이 참고로 편입된다. 본 명세서에서의 용어에 대한 정의가 여러 개 있는 경우 별도로 명시하지 않는 한 이 부문에 있는 것들이 우선한다.

[0079] "알킬"은, 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않으며, 1 내지 10개, 1 내지 8개, 1 내지 6개 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 분자의 나머지에 단일 결합에 의해 부착된 직쇄형 또는 분지쇄형의 탄화수소 사슬기를 지칭하며, 예컨대, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(*이소*-프로필), *n*-뷰틸, *n*-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(*tert*-뷰틸) 등을 들 수 있다.

[0080] "알킬렌" 및 "알킬렌 사슬"은, 탄소와 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않으며, 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형의 2가의 탄화수소 사슬기를 지칭하며, 예컨대, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-뷰틸렌 등을 들 수 있다. 알킬렌 사슬은 분자의 나머지에 사슬 내 임의의 2개의 탄소를 통해서 부착될 수 있다.

[0081] "알켄일렌" 또는 "알켄일렌 사슬"은, 탄소와 수소만으로 이루어지고, 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖되, 불포화가 이중 결합으로서만 존재하고 이중 결합이 사슬 내 임의의 2개의 탄소 원자 사이에 존재할 수 있는, 직쇄형 또는 분지쇄형의 불포화 2가 라디칼을 지칭하며, 예컨대, 에틸일렌, 프로프-1-엔일렌, 뷰트-2-엔일렌 등을 들 수 있다. 알켄일렌 사슬은 분자의 나머지에 사슬 내 임의의 2개의 탄소를 통해서 부착될 수 있다.

[0082] "알콕시"는 화학식 -OR(여기서 R은 알킬 또는 할로알킬임)을 가진 기를 지칭한다. "임의로 치환된 알콕시"는 화

학식 -OR(여기서 R은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬임)을 가진 기를 지칭한다.

[0083] "아미노"는 화학식 -NR'R"(여기서 R' 및 R"는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 할로알킬임)를 가진 라디칼을 지칭한다. "임의로 치환된 아미노"는 화학식 -NR'R"(여기서 R' 및 R" 중 하나 또는 둘 다는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 알킬임)를 가진 라디칼을 지칭한다.

[0084] "아틸"은, 고리들 중 적어도 하나가 방향족인, 단환식, 이환식, 삼환식, 사환식 C₆-C₁₈ 고리계를 포함하는 탄소 환식 고리계의 기를 지칭한다. 아틸은 완전히 방향족일 수 있고, 그 예는 페닐, 나프틸, 아트라센일, 아세나프틸렌일, 아줄렌일, 플루오렌일, 인텐일 및 피렌일이다. 아틸은 또한 비방향족 고리와 함께 방향족 고리를 함유할 수 있으며, 그 예는 아세나펜, 인텐 및 플루오렌이다.

[0085] "사이클로알킬"은 포화된 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어진 안정적인 1가의 단환식 또는 이환식 탄화수소기를 지칭하며, 예컨대, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 데칼린일, 노보난, 노보넨, 아다만틸, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 등을 들 수 있다.

[0086] "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

[0087] "할로알킬"은 알킬기, 소정의 실시형태에 있어서, 수소 원자들 중 하나 이상이 대체된 C₁₋₆알킬기를 지칭한다. 이러한 기는, 클로로메틸, 트라이플루오로메틸 1-클로로-2-플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2-플루오로프로필, 2-플루오로프로판-2-일, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 1,3-다이플루오로-2-메틸프로필, 2,2-다이플루오로사이클로프로필, (트라이플루오로메틸)사이클로프로필, 4,4-다이플루오로사이클로헥실 및 2,2,2-트라이플루오로-1,1-다이메틸-에틸을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0088] "헤테로사이클" (즉, 복소환) 또는 "헤테로사이클릴"은, 탄소 원자들과, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자로 이루어진 안정적인 3- 내지 15-원 비-방향족 라디칼을 지칭한다. 일 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릭 고리계 라디칼은 단환식, 이환식 또는 삼환식 고리 또는 사환식 고리계일 수 있고, 이 고리계는 융합된 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있으며; 그리고 헤테로사이클릭 고리계 라디칼 내 질소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4차화될 수 있으며; 그리고 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화되어 있을 수 있다. 헤테로사이클릭 고리계는, 안정적인 화합물의 생성을 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주된 구조에 부착될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클릭 라디칼은, 몰폴린일, 피페리딘일, 피페라진일, 피란일, 피롤리딘일, 옥세탄일, 아제티딘일, 퀴누클리딘일, 옥타하이드로퀴놀리진일, 데카하이드로퀴놀리진일, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄일, 아이소인돌린일, 인돌린일 및 기타를 포함한다.

[0089] "헤테로아틸"은 방향족인 위에서 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴기를 지칭한다. 헤테로아틸기는, 단환식, 이환식 및 삼환식 기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니고, 안정적인 화합물의 생성을 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 주된 구조에 부착될 수 있다. 이러한 헤테로아틸기의 예는, 퓨란일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 피리미딘일, 피리딘일, 피리다진일, 티아졸릴, 티에닐, 벤즈이미다졸릴, 이미다조[4,5-b]피리딘일, 이미다조[1,2-a]피리딘일, 이미다조[1,2-b]피리다진일, 이미다조[1,2-a]피라진일 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0090] "IC₅₀"은, 본 명세서에 기재된 시험관내 또는 세포 기반 검정 중 어느 것인가를 통해서 측정된, 세포 성장 또는 증식 등과 같은 최대 반응의 50% 저해를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 용량을 지칭한다.

[0091] 약제학적으로 허용 가능한 염은, 아민염, 예컨대, 제한되지 않지만, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 다이에탄올아민 및 기타 하이드록시알킬아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 1-*para*-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸-벤즈이미다졸, 다이에틸아민 및 기타 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속염, 예컨대, 제한되지 않지만, 리튬, 칼륨 및 나트륨; 알칼리 토금속염, 예컨대, 제한되지 않지만, 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이금속염, 예컨대, 제한되지 않지만, 아연; 및 기타 금속염, 예컨대, 제한되지 않지만, 인산수소나트륨 및 인산이나트륨; 그리고 또한 제한되지 않지만, 무기산의 염, 예컨대, 제한되지 않지만, 염산염 및 황산염; 및 유기산의 염, 예컨대, 제한되지 않지만, 아세트산염, 락트산염, 말레산염, 타르트산염, 시트르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 뷰티르산염, 발레르산, 푸말산염 및 유기 설폰산염을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0092] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "수화물"은, 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 물의 화학량론적 또는 비화학량론적 양을 더욱 포함하는, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 염

을 의미한다.

- [0093] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자의 본 명세서에서 제공되는 화합물에의 회합으로부터 형성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물 (예컨대, 1-수화물, 2수화물, 3수화물, 4수화물 등)을 포함한다.
- [0094] 본 명세서에서 달리 구체적으로 기재되거나 특정되지 않는 한, 치환은 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴기 중의 임의의 원자 상에서 일어날 수 있는 것으로 이해된다.
- [0095] 임의의 주어진 치환체의 수가 특정되지 않는 경우(예컨대, 할로알킬), 하나 이상의 치환체가 존재 할 수 있다. 예를 들어, "할로 알킬"은 동일하거나 상이한 할로젠 중 하나 이상을 포함 할 수 있다.
- [0096] 알킬기를 제외하고, 본 명세서에 기재된 기가 "치환된"것으로 언급되는 경우, 이들은 임의의 적절한 치환체 또는 치환체들로 치환될 수 있다. 치환체의 예시적인 예는 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 나이트로; 사이아노; 티올; 티오에터; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설펜일; 설펜; 설펜아마이드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 유레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아릴옥시아민, 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아자이드; 아이소사시아네이트; 아이소티오사시아네이트; 사이아네이트; 티오사시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂, O(알킬)아미노카보닐; 단환식 또는 융합된 또는 비융합된 다환식일 수 있는 사이클로알킬(예컨대, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실), 또는 단환식 또는 융합된 또는 비융합된 다환식일 수 있는 헤테로사이클릴(예컨대, 피롤리딜, 피페리딜, 피페라진일, 몰폴린일 또는 티아진일); 단환식 또는 융합된 또는 비융합된 다환식 아릴 또는 헤테로아릴(예컨대, 페닐, 나프틸, 피롤릴, 인돌릴, 퓨란일, 티오펜일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 피라딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 아크리딘일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티오펜일, 또는 벤조퓨란일) 아릴옥시; 아르알킬옥시; 헤테로사이클릴옥시; 및 헤테로사이클릴 알콕시뿐만 아니라, 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 실시형태에서 발견되는 것들이다. 본 명세서에 기재된 알킬기가 "치환된"것으로 언급되는 경우, 이들은 본 명세서에 개시된 예시적인 화합물 및 실시형태에서 발견되는 것들과 같은 임의의 적절한 치환체 또는 치환체들뿐만 아니라, 할로젠(클로로, 아이오도, 브로모 또는 플루오로); 알킬; 하이드록실; 알콕시; 알콕시알킬; 아미노; 알킬아미노; 카복시; 나이트로; 사이아노; 티올; 티오에터; 이민; 이미드; 아미딘; 구아니딘; 엔아민; 아미노카보닐; 아실아미노; 포스포네이트; 포스핀; 티오카보닐; 설펜일; 설펜; 설펜아마이드; 케톤; 알데하이드; 에스터; 유레아; 우레탄; 옥심; 하이드록실 아민; 알콕시아민; 아릴옥시아민, 아르알콕시아민; N-옥사이드; 하이드라진; 하이드라자이드; 하이드라존; 아자이드; 아이소사시아네이트; 아이소티오사시아네이트; 사이아네이트; 티오사시아네이트; 산소(=O); B(OH)₂, O(알킬)아미노카보닐로 치환될 수 있다.
- [0097] 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 화합물이 대안적인 호변이성질체, 위치 이성질체 및/또는 입체이성질체 형태를 취할 수 있는 경우, 모든 대안적인 이성질체는 청구된 주제의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 화합물이 2 개의 호변이성질체 형태 중 하나를 갖는 것으로 기재되는 경우, 두 호변이성질체가 본 명세서에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0098] 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 거울상이성질체 적으로 순수하거나, 또는 입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물일 수 있다.
- [0099] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 카이럴 중심을 함유할 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 카이럴 중심이 (R) 또는 (S) 입체형태 중 하나일 수 있고, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물의 카이럴 중심은 생체 내에서 에피머화를 겪을 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 이와 같이, 당업자라면, (R) 형태의 화합물의 투여가, 그의 (S) 형태의 화합물의 투여로 생체 내에서 에피머화를 겪는 화합물에 대해서, 등가인 것을 인식할 것이다.
- [0100] 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)- 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는, 카이럴 합성 단위체 또는 카이럴 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 카이럴 정지 상에 대해서 크로마토그래피와 같은 통상적인 수법을 사용하여 분해될 수 있다.
- [0101] 본 명세서의 설명에서, 화학 명칭과 화학적 구조 간에 어떠한 불일치가 있다면, 구조가 제어한다.
- [0102] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "치료하는", "치료하는" 및 "치료"는

치료 중인 질환 또는 병태와 연관된 중증도를 경감시키거나 감소시키는 것을 지칭한다.

- [0103] 용어 "예방"은 특정 질환 또는 장애의 증상의 저해를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 가족력이 있는 환자는 예방 요법의 후보자이다. 일반적으로, "예방하는"이란 증상은 증상이 시작되기 전에, 특히 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 위험이 있는 환자에게 약물을 투여하는 것을 의미한다.
- [0104] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하는"이란 특정 질환 또는 장애를 앓았던 환자에서 당해 특정 질환 또는 장애의 재발을 예방하고, 그 질환 또는 장애를 앓았던 환자가 차도 상태로 유지되는 시간을 늘이고, 환자의 사망률을 저감시키고, 그리고/또는 관리 중인 질환 또는 병태와 연관된 징후의 심각성 또는 회피의 저감을 유지하는 것을 포함한다.
- [0105] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "대상체"는 인간 환자와 같은 인간을 포함하는 동물, 전형적으로는, 포유 동물이다.
- [0106] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "종양"은, 악성이든 양성이든지 간에 모든 신생물 세포 성장 및 증식, 그리고 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "신생물"은, 악성이든 양성이든지 간에, 비정상적인 조직 성장을 초래하는 임의의 형태의 조절되지 않거나 조절되지 않는 세포 성장을 나타낸다. 따라서, "신생물 세포"는 조절이 불가능하거나 조절되지 않는 세포 성장을 갖는 악성 및 양성 세포를 포함한다.
- [0107] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "혈액학적 악성 종양"은 신체의 혈액 형성 및 면역계-골수 및 림프 조직의 암을 지칭한다. 이러한 암은 백혈병, 림프종 (비호지킨 림프종), 호지킨병(또한 호지킨 림프종이라고도 불림) 및 골수종을 포함한다.
- [0108] 용어 "백혈병"은 혈액-형성 조직의 악성 신생물을 의미한다. 백혈병은 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병 및 급성 골수성 백혈병을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 백혈병은 통상의 요법에 대해 재발성, 불응성 또는 저항성일 수 있다.
- [0109] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "전골수성 백혈병" 또는 "급성 전골수성 백혈병"은 골수 세포주에서 성숙한 혈구가 부족하고 전골수세포 (promyelocyte)라고 불리는 과량의 미성숙 세포가 있는 골수의 악성 종양을 지칭한다. 이것은 보통 염색체 15번과 17번의 영역의 교환에 의해 표시된다.
- [0110] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia: ALL)"(또한 "급성 림프아구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia)"으로도 알려짐)은 초기의 무과립 백혈구 또는 림프구의 비정상적인 성장 및 발달로 인한 악성 질환을 지칭한다.
- [0111] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "T-세포 백혈병"은 T 림프구 또는 T 세포로 불리는 림프계의 특정 세포가 악성인 질환을 지칭한다. T 세포는 통상적으로 바이러스-감염된 세포, 외래 세포 및 암세포를 공격하여 면역 반응을 조절하는 물질을 생성할 수 있는 백혈구이다.
- [0112] 용어 "재발된"은 치료 후 백혈병의 차도를 가진 환자가 골수에 백혈병 세포의 귀환 및 정상 혈구의 감소를 가진 상황을 지칭한다.
- [0113] 용어 "불응성 또는 저항성"은 환자가 집중 치료를 한 후에도 골수에 잔류 백혈병 세포가 있는 상황을 지칭한다.
- [0114] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 용어 화합물의 "치료적 유효량" 및 "유효량"은 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 있어서 치료적 유익을 제공하거나, 치료될 질환 또는 장애와 연관된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양을 지칭한다. 용어 "치료학 유효량" 및 "유효량"은 전체적인 치료를 개선시키거나, 질환 또는 장애의 증상 또는 원인을 감소시키거나 회피하거나, 또는 또 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0115] 용어 "공동-투여" 또는 "병용하여"는 2가지 치료제(예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 다른 항암제)를 동시에, 함께 또는 특정 시간 제한 없이 순차로 투여하는 것을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 두 제제는 세포 또는 환자의 신체에 동시에 존재하거나 생물학적 또는 치료적 효과를 동시에 발휘한다. 일 실시형태에 있어서, 두 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투약 형태이다. 다른 실시형태에 있어서, 두 치료제는 개별의 조성물 또는 단위 투약 형태이다.
- [0116] 용어 "지지 요법제(supportive care agent)"는 화학식 I의 화합물에 의한 치료로부터의 부작용을 치료, 예방 또

는 관리하는 임의의 물질을 지칭한다.

[0117] 용어 "생물학적 요법"은 제대혈, 줄기 세포, 성장 인자 등과 같은 생물학적 치료제의 투여를 지칭한다.

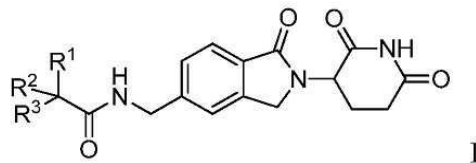
[0118] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "약"은, 달리 나타내지 않는 한, 용어에 의해 변경되는 값보다 10% 이하로 높거나 또는 낮은 값을 의미한다. 예를 들어, 용어 "약 10 mg/m²"는 9 mg/m² 내지 11 mg/m²의 범위를 의미한다.

[0119] "항암제"는 항대사물질(예컨대, 5-플루오로-유라실, 메토트렉세이트, 플루다라빈), 항미세소관제(antimicrotubule agent)(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴과 같은 빈카 알칼로이드; 탁산류, 예컨대, 파클리탁셀, 도세탁셀), 알킬화제(예컨대, 사이클로포스포마이드, 펄팔란, 카무스틴, 니트로소유레아, 예컨대, 비스클로로에틸니트로소유레아 및 하이드록시유레아), 백금 제제(예컨대 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, JM-216 또는 사트라플라틴, CI-973), 안트라사이클린(독소루비신, 다우노루비신), 항종양 항생제(예컨대, 미토마이신, 이다루비신, 아드리아마이신, 다우노마이신), 국소이성질체화효소 저해제(예컨대, 에토포사이드, 캄프토테신), 항-혈관신생제(예컨대, 수텐트(Sutent)(등록상표) 및 베바시주맙(Bevacizumab)) 또는 임의의 기타 세포독성제(에스트라무스틴 포스페이트, 프레드니무스틴), 호르몬 또는 호르몬 작용제, 길항제, 부분 작용제 또는 부분 길항제, 키나제 저해제, 및 방사선 치료를 지칭한다.

[0120] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 기타 화합물에 대한 약어들은, 달리 나타내지 않는 한, 그들의 통상적인 용법, 인식된 약어 또는 생화학 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회(문헌[Biochem. 1972, 11:942-944] 참조)에 따른다.

[0121] B. 화합물

[0122] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0123]

[0124] 식 중,

[0125] R¹은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0126] R² 및 R³은 각각 할로이며; 그리고

[0127] 여기서 R¹ 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -R⁴OR⁵, -R⁴OR⁵-R⁴OR⁵, -R⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴SR⁵, -R⁴OR⁴N(R⁶)(R⁷), -R⁴OR⁴C(J)N(R⁶)(R⁷), -C(J)R⁹ 또는 R⁴S(O)_tR⁸이고;

[0128] J는 O 또는 S이며;

[0129] 각각의 R⁴는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0130] 각각의 R⁵는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0131] R⁶ 및 R⁷은 다음과 같이 선택된다:

[0132] i) R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

- [0133] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0134] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 제공되되, 식 중,
- [0135] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0136] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0137] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0138] J는 O 또는 S이고;
- [0139] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0140] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0141] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0142] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0143] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0144] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 식 중,
- [0145] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0146] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0147] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0148] J는 O 또는 S이며;
- [0149] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0150] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0151] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0152] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0153] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

- [0154] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 식 중,
- [0155] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0156] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0157] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0158] J는 O 또는 S이며;
- [0159] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0160] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0161] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0162] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0163] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0164] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 식 중,
- [0165] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0166] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0167] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0168] J는 O 또는 S이며;
- [0169] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0170] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0171] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0172] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0173] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

- [0174] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 용매화물이 제공되되, 식 중,
- [0175] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0176] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며; 그리고
- [0177] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0178] J는 0 또는 S이며;
- [0179] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0180] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0181] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0182] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0183] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0184] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 수화물이 제공되되, 식 중,
- [0185] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0186] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0187] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0188] J는 0 또는 S이며;
- [0189] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0190] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0191] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0192] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0193] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0194] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 공결정이 제공되되, 식 중,
- [0195] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는

임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0196] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0197] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0198] J는 O 또는 S이며;

[0199] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0200] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0201] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0202] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0203] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0204] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 다형체가 제공되되, 식 중,

[0205] R^1 은 H, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0206] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0207] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0208] J는 O 또는 S이며;

[0209] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0210] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0211] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0212] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0213] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0214] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공되되, 식 중,

[0215] R^1 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임

의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0216] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0217] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0218] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

[0219] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 그리고

[0220] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0221] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공되되, 식 중,

[0222] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0223] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0224] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0225] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;

[0226] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0227] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0228] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0229] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0230] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0231] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0232] J는 O 또는 S이고; 그리고

[0233] t는 1 또는 2이다.

[0234] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가

제공되되, 식 중,

- [0235] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0236] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0237] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0238] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;
- [0239] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0240] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;
- [0241] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0242] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0243] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;
- [0244] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0245] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;
- [0246] J는 O 또는 S이고; 그리고
- [0247] t는 1 또는 2이다.
- [0248] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물이 제공되되, 식 중,
- [0249] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0250] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0251] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0252] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕

시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0253] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0254] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0255] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0256] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0257] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0258] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0259] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0260] J는 0 또는 S이고; 그리고

[0261] t는 1 또는 2이다.

[0262] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 식 중,

[0263] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0264] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0265] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0266] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0267] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0268] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0269] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0270] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0271] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된

5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0272] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0273] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0274] J는 0 또는 S이고; 그리고

[0275] t는 1 또는 2이다.

[0276] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되며, 식 중,

[0277] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0278] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0279] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0280] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0281] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0282] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0283] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0284] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0285] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0286] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0287] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0288] J는 0 또는 S이고; 그리고

[0289] t는 1 또는 2이다.

[0290] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 식 중,

[0291] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

- [0292] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0293] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0294] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;
- [0295] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0296] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;
- [0297] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0298] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0299] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;
- [0300] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0301] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;
- [0302] J는 0 또는 S이고; 그리고
- [0303] t는 1 또는 2이다.
- [0304] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 용매화물이 제공되되, 식 중,
- [0305] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0306] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0307] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0308] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;
- [0309] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0310] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,

헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0311] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0312] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0313] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0314] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0315] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0316] J는 O 또는 S이고; 그리고

[0317] t는 1 또는 2이다.

[0318] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 수화물이 제공되며, 식 중,

[0319] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0320] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0321] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q 기이되, 각각의 Q 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0322] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0323] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0324] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0325] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0326] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0327] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0328] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0329] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

- [0330] J는 0 또는 S이고; 그리고
- [0331] t는 1 또는 2이다.
- [0332] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 식 중,
- [0333] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0334] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0335] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;
- [0336] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;
- [0337] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0338] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;
- [0339] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0340] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0341] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;
- [0342] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0343] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;
- [0344] J는 0 또는 S이고; 그리고
- [0345] t는 1 또는 2이다.
- [0346] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 공결정이 제공되되, 식 중,
- [0347] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0348] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;
- [0349] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는

$R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0350] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0351] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0352] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0353] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:

[0354] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0355] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;

[0356] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;

[0357] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;

[0358] J는 0 또는 S이고; 그리고

[0359] t는 1 또는 2이다.

[0360] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 I의 화합물의 다형체가 제공되되, 식 중,

[0361] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;

[0362] R^2 및 R^3 은 각각 할로이며;

[0363] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

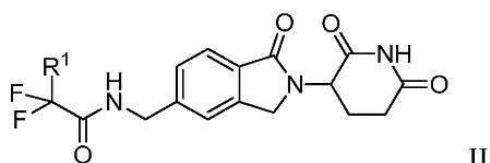
[0364] Q 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q^a 기이되, 각각의 Q^a 는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 옥소, 하이드록실 또는 알콕시이며;

[0365] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0366] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되고, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로이며;

[0367] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:

- [0368] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0369] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며;
- [0370] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0371] R^9 는 알킬 또는 아릴이며;
- [0372] J는 0 또는 S이고; 그리고
- [0373] t는 1 또는 2이다.
- [0374] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



- [0375]
- [0376] 식 중,
- [0377] R^1 은 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴이고;
- [0378] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이며;
- [0379] J는 0 또는 S이고;
- [0380] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;
- [0381] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고; 그리고
- [0382] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0383] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0384] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.
- [0385] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0386] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0387] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0388] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0389] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서

기재된 바와 같다.

- [0390] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0391] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0392] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0393] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 II의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0394] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II를 갖되, 식 중, R^1 은 임의로 치환된 아틸이고;
- [0395] 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아틸, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이며;
- [0396] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;
- [0397] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고
- [0398] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0399] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0400] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아틸 고리를 형성한다.
- [0401] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 식 중, R^1 은 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 할로, 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아틸, $-R^4OR^5$ 또는 $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이고; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 알킬렌이며; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 할로알킬이고; 그리고
- [0402] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0403] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0404] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아틸 고리를 형성한다.
- [0405] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 여기서, R^1 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 피페리딘일, 또는 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 할로, 알킬, $-R^4OR^5$ 또는 $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이며; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 알킬렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, 할로알콕시 또는 할로알킬이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:
- [0406] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0407] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 고리를 형성한다.

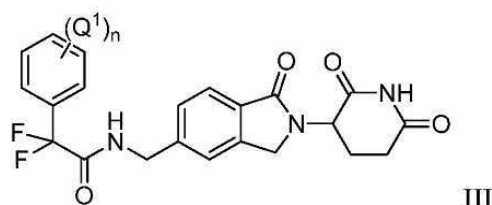
[0408] 일 실시형태에 있어서, 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 여기서, R^1 은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 사이클로헥실, 임의로 치환된 피페리딘일, 또는 임의로 치환된 피리딜이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 아이소프로필, *tert* 부틸, 트라이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 아이소프로필옥시, 메톡시에톡시, 아이소프로필옥시에톡시, 트라이플루오로메톡시, 메틸아미노, 다이메틸아미노 또는 피페리딘일이다.

[0409] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 식 중, R^1 은 임의로 치환된 아릴이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 할로, 알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$ 또는 $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$ 이며; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 알킬렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 알킬 또는 할로알킬이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0410] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 식 중, R^1 은 임의로 치환된 아릴이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ 또는 $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$ 이며; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 메틸렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 트라이플루오로메틸이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0411] 일 실시형태에 있어서, 화합물은 화학식 I 또는 화학식 II을 갖되, 식 중, R^1 은 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 R^1 상의 치환체들은, 존재할 경우, 1 내지 3개의 Q기이되, 각각의 Q는 독립적으로 플루오로, 클로로, 메틸, *tert* 부틸, $-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$ 또는 $R^4OR^4C(O)N(R^6)(R^7)$ 이며; 각각의 R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 메틸렌이고; 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 트라이플루오로메틸이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0412] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0413]

[0414] 식 중,

[0415] 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0416] J는 O 또는 S이며;

[0417] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

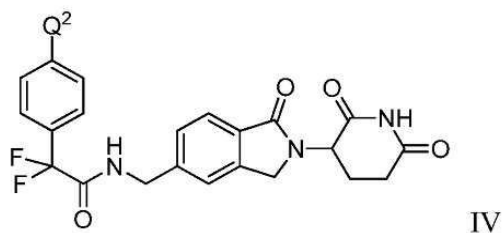
[0418] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 알콕시, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며;

[0419] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되고:

[0420] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

- [0421] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하며; 그리고
- [0422] n 은 0 내지 3이다.
- [0423] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0424] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0425] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0426] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0427] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0428] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0429] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0430] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0431] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0432] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 III의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공되되, 식 중,
- [0433] 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이고;
- [0434] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이며;
- [0435] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이고;
- [0436] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택되며:
- [0437] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는
- [0438] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고; 그리고
- [0439] n 은 0 내지 3이다.
- [0440] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 III의 화합물이되, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 수소, Br, Cl, F, 메틸, 아이소프로필, *t*-부틸, 아이소프로필, 사이클로프로필, $-CF_3$, OH, $-SCH_3$, $-SCF_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2$ -몰폴린일, 피페리딜, 몰폴린일, $-CH_2$ -몰폴린일, $-O(CH_2)_2$ -4,4-다이플루오로-1-피페리딜 또는 *p*-플루오로페닐이다.
- [0441] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성

질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0442]

식 중,

[0443]

Q^2 는 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0444]

J는 0 또는 S이며;

[0445]

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0446]

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0447]

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0448]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0449]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0450]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0451]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0452]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0453]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0454]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0455]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0456]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IV의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0457]

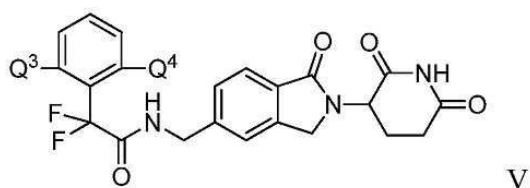
일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 IV의 화합물이되, 여기서 Q^2 는 수소, 할로, 알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$ 또는 $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이고; R^4 는 독립적으로 직접 결합 또는 알킬렌이며; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, Q^2 는 수소, Br, Cl, F, 메틸, 아이소프로필, t-부틸, 아이소프로필, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-C(CH_3)_2F$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, 또는 p-플루오로페닐이다.

[0458]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질

[0459]

체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0460]

식 중,

[0461]

Q^3 및 Q^4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0462]

J는 O 또는 S이며;

[0463]

각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0464]

각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬이며; 그리고

[0465]

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0466]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0467]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0468]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0469]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0470]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0471]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0472]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0473]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0474]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 V의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0475]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 V의 화합물이되, 여기서 Q^4 및 Q^3 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4OR^5$ 또는 $-R^4N(R^6)(R^7)$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; 그리고 R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, Q^4 및 Q^3 은 각각 독립적으로 수소, F, 메틸, $-CF_3$, OH, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$ 또는 $-NHCH_3$ 이다.

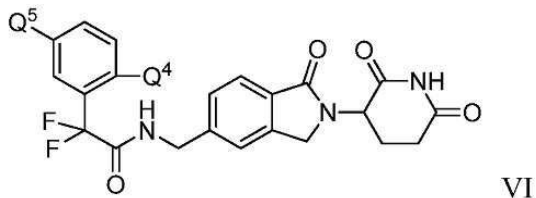
[0476]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 V의 화합물이되, 여기서 Q^4 는 수소이고, Q^3 은 수소, 할

[0477]

로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^5$ 이며; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이고; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이며; 그리고 R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

[0478] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공되되:



[0479] VI

[0480] 식 중,

[0481] Q^4 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0482] J는 0 또는 S이며;

[0483] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0484] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0485] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0486] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0487] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0488] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0489] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0490] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0491] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0492] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0493] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

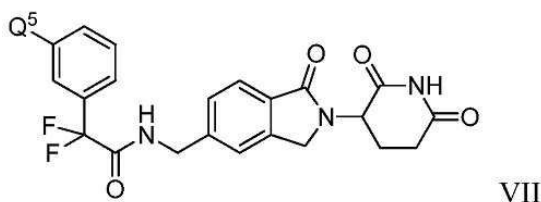
[0494] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0495] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0496] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VI의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0497] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 VI의 화합물이되, 여기서 Q^4 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; 그리고 R^6 및 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, Q^4 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, F, Cl, OH, 메틸, $-CF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $O(CH_2)_2$ -몰폴린일, 피페리딜, 몰폴린일, $-CH_2$ -몰폴린일 또는 $-O(CH_2)_2$ -4,4-다이플루오로-1-피페리딜이다.

[0498] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0499]

[0500] 식 중,

[0501] Q^5 는 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0502] J는 O 또는 S이며;

[0503] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0504] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0505] R^6 및 R^7 은 다음과 같이 선택된다:

[0506] i) R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는

[0507] ii) R^6 과 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 할로, 알킬 또는 할로알킬로 임의로 치환된 5 또는 6-원 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성한다.

[0508] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0509] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0510] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0511] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0512] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0513] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0514] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위

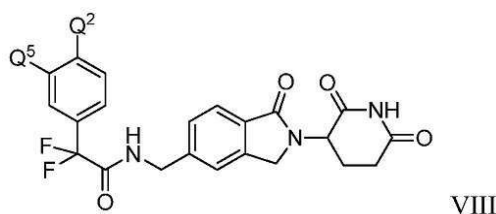
에서 기재된 바와 같다.

[0515] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 공결정이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0516] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VII의 화합물의 다형체가 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0517] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 VII의 화합물이며, 여기서 Q^5 는 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, $-R^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이고; 그리고 R^6 및 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, Q^5 는 수소, F, Cl, 메틸, 피페리딜, 몰폴린일, $-CH_2$ -몰폴린일, $-N(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$ 또는 $-O(CH_2)_2$ -4,4-다이플루오로-1-피페리딜이다.

[0518] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 VIII의 화합물, 또는 약제학적으로 허용 또는 이의 거울상 이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0519]

식 중,

[0520]

[0521] Q^2 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, $-R^4OR^5$, $-R^4SR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $R^4OR^4N(R^6)(R^7)$ 또는 $R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$ 이고;

[0522] J는 O 또는 S이며;

[0523] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0524] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며; 그리고

[0525] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나, 또는 R^6 및 R^7 은, 이들이 치환되는 질소 원자와 함께 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0526] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0527] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 거울상이성질체가 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0528] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0529] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0530] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 용매화물이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0531] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 수화물이 제공되며, 여기서 치환체들은 위에서

기재된 바와 같다.

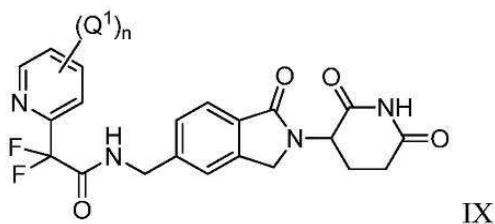
[0532] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0533] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0534] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 VIII의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.

[0535] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 VIII의 화합물이되, 여기서 Q^2 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 $-R^4OR^5$ 이고; R^4 는 직접 결합 또는 알킬렌이며; 그리고 R^5 는 수소, 알킬 또는 할로알킬이다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, Q^2 및 Q^5 는 각각 독립적으로 수소, F, Br, Cl, 메틸, 아이소프로필, t-부틸, $-C(CH_3)_2F$, p-플루오로페닐, 사이클로프로필, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_2-4,4$ -다이플루오로-1-피페리딜, $-SCF_3$, 몰폴린일, 피페리딜 또는 CH_2 -몰폴린일이다.

[0536] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 하기 화학식 IX의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 제공된다:



[0537]

[0538] 식 중,

[0539] 각각의 Q^1 은 독립적으로 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시알킬, 하이드록실, 알콕시, 임의로 치환된 사이클로알킬; 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, $-R^4OR^5$, $-R^4OR^5-R^4OR^5$, $-R^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4SR^5$, $-R^4OR^4N(R^6)(R^7)$, $-R^4OR^4C(J)N(R^6)(R^7)$, $-C(J)R^9$ 또는 $R^4S(O)_tR^8$ 이고;

[0540] J는 O 또는 S이며;

[0541] 각각의 R^4 는 독립적으로 알킬렌, 알켄일렌 또는 직접 결합이고;

[0542] 각각의 R^5 는 독립적으로 수소, 옥소, 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬이되, 여기서 R^5 중의 알킬, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클릴알킬기는 각각 독립적으로 알킬, 할로알킬 또는 할로로부터 선택된 1 내지 3개의 Q^1 기로 임의로 치환되며;

[0543] R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

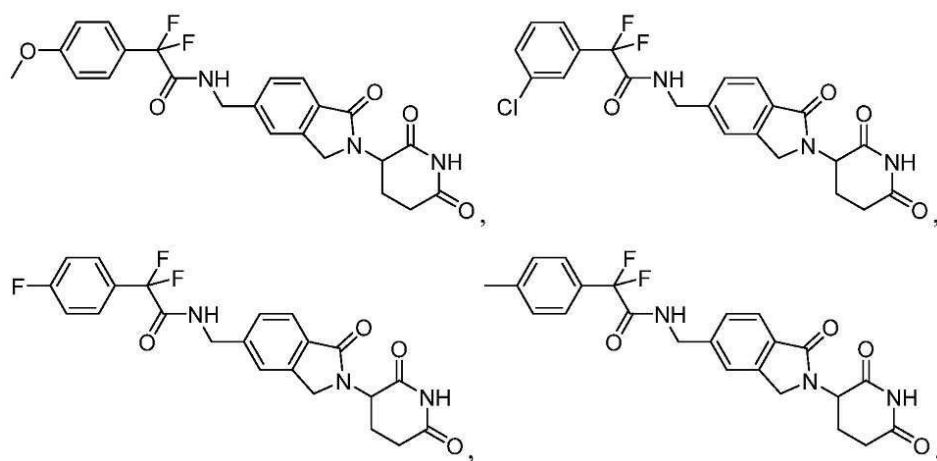
[0544] R^8 은 알킬, 할로알킬 또는 하이드록시알킬이며;

[0545] R^9 는 알킬 또는 아릴이고;

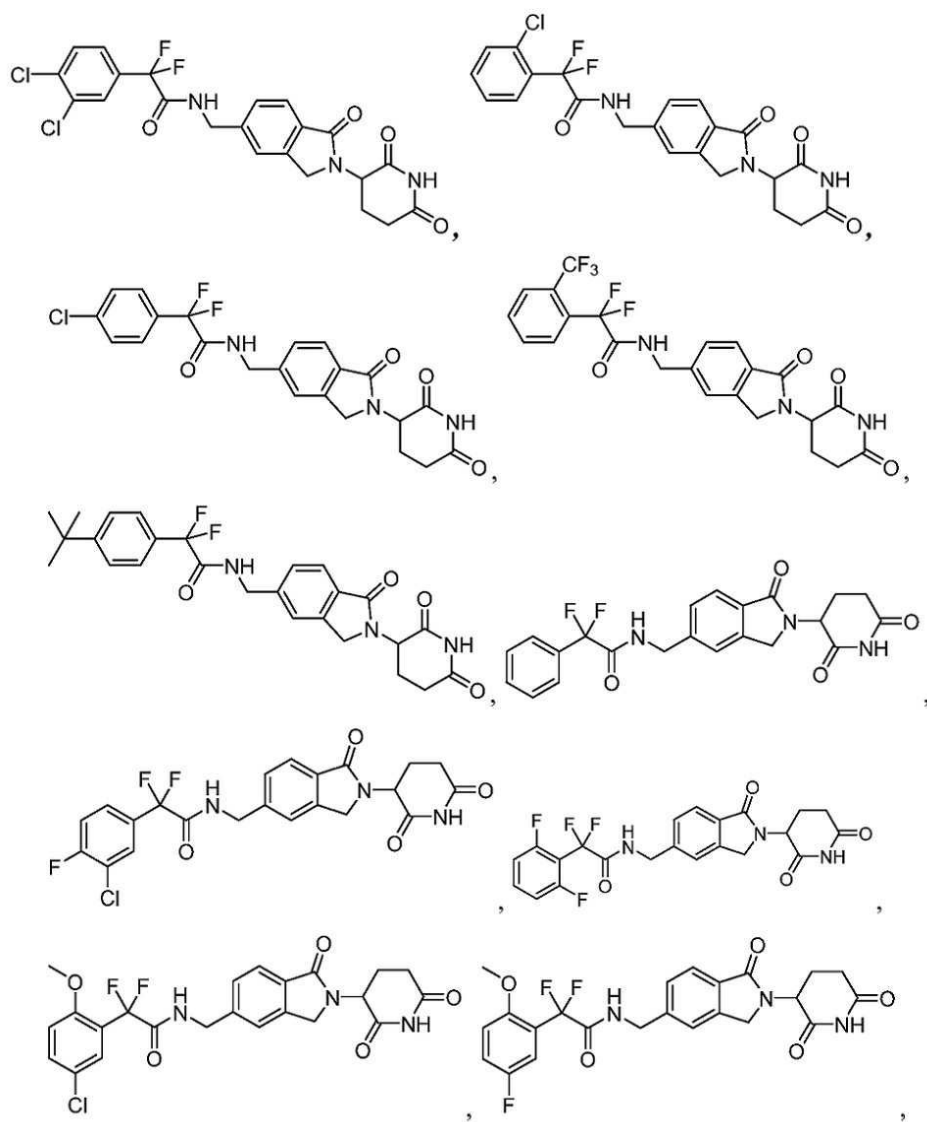
[0546] J는 O 또는 S이며;

[0547] t는 1 또는 2이고; 그리고

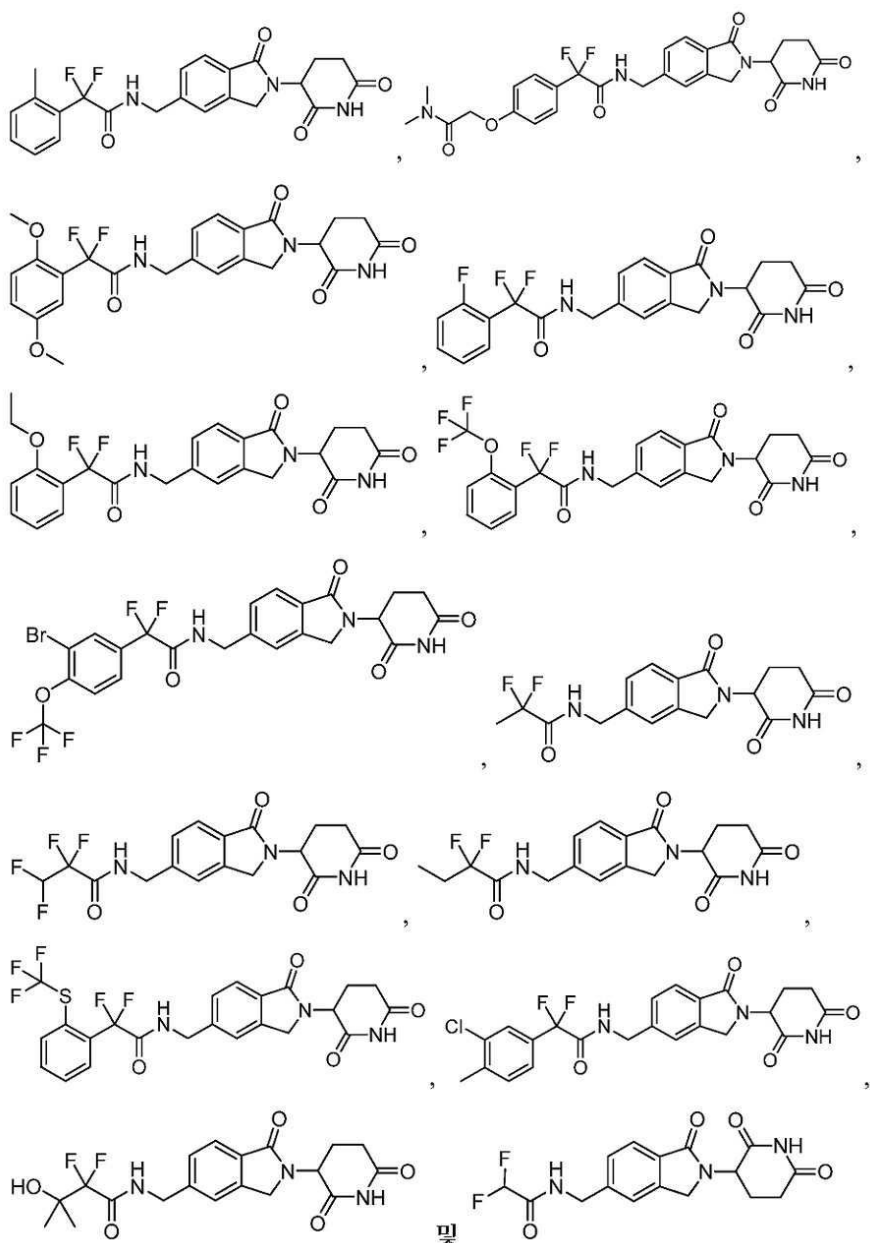
- [0548] n은 0 내지 3이다.
- [0549] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0550] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 거울상이성질체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0551] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 거울상이성질체들의 혼합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0552] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0553] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 용매화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0554] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 수화물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0555] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 포접화합물이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0556] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 공결정이 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0557] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 화학식 IX의 화합물의 다형체가 제공되되, 여기서 치환체들은 위에서 기재된 바와 같다.
- [0558] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 화합물은 화학식 IX의 화합물이되, 여기서 각각의 Q^1 은 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시알킬 또는 할로알콕시알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 각각의 Q^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 메틸, 아이소프로필, t-부틸, $-CF_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$ 또는 사이클로프로필이다.
- [0559] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0560]



[0561]



[0562]

[0563]

[0564]

일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 표 1의 화합물이다.

본 명세서에서는 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물의 동위원소적으로 풍부한 유사제도 제공된다. 약물동태학 ("PK"), 약력학("PD") 및 독성 프로파일을 향상시키기 위한 의약품의 동위원소 농축(예를 들어, 중수소화)은 이전에 일부 부류의 약물로 입증되어 있었다. 예를 들어, 문헌[Lijinsky *et. al.*, *Food Cosmet. Toxicol.*, 20: 393 (1982); Lijinsky *et. al.*, *J. Nat. Cancer Inst.*, 69: 1127 (1982); Mangold *et. al.*, *Mutation Res.* 308: 33 (1994); Gordon *et. al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 15: 589 (1987); Zello *et. al.*, *Metabolism*, 43: 487 (1994); Gately *et. al.*, *J. Nucl. Med.*, 27: 388 (1986); Wade D, *Chem. Biol. Interact.* 117: 191 (1999)] 참조.

[0565]

특정 이론에 의해 제한되는 일 없이, 약물의 동위원소 농축은, 예를 들어, (1) 원치 않는 대사 물질을 저감시키거나 제거하는데, (2) 모 약물의 반감기를 증가시키는데, (3) 원하는 효과를 달성하기 위해 필요한 용량의 횟수를 감소시키는데, (4) 원하는 효과를 달성하기 위해 필요한 용량의 양을 감소시키는데, (5) 어느 것이라도 형성된다면, 활성 대사 산물의 형성을 증가시키는데, 그리고/또는 (6) 특정 조직에서 유해 대사산물의 생성을 감소시키는데 그리고/또는 병용 요법이 의도되든 되지 않든지 간에, 병용 요법을 위하여 더 유효한 약물 및/또는 더 안전한 약물을 생성시키는데 이용될 수 있다.

[0566]

동위원소들 중 하나에 대해 원자를 대체하면 종종 화학 반응의 반응 속도의 변화를 초래할 것이다. 이 현상은

반응속도 동위원소 효과(Kinetic Isotope Effect: "KIE")로 알려져 있다. 예를 들어, C-H 결합이 화학 반응에서 속도-결정 단계(즉, 최고 전이 상태 에너지를 갖는 단계) 동안 파괴되는 경우, 그 수소에 대한 중수소 치환은 반응 속도의 감소를 초래할 것이고, 이 과정은 느려질 것이다. 이 현상은 중수소 동위원소 효과(Deuterium Kinetic Isotope Effect: "DKIE")로 알려져 있다(예컨대, 문헌[Foster *et al.*, Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner *et al.*, Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999)] 참조).

[0567] DKIE의 크기는 C-H 결합이 파괴된 주어진 반응의 속도와 중수소가 수소 대신에 치환된 동일한 반응의 속도 간의 비율로 표현할 수 있다. DKIE는 약 1(동위원소 효과가 없음)에서부터 50 이상과 같은 매우 큰 숫자에 이르기까지 다양하며, 이는 중수소가 수소 대신 치환된 경우 반응이 50배 이상 느려질 수 있음을 의미한다. 특정 이론에 의해 제한되는 일 없이, 높은 DKIE 값은 부분적으로 불확실성 원리의 결과인 터널링(tunneling)으로서 알려진 현상에 기인할 수 있다. 터널링은 수소 원자의 작은 덩어리에 기인하며, 요구되는 활성화 에너지의 부재 시 양성자를 포함하는 전이 상태가 때때로 형성될 수 있기 때문에 일어난다. 중수소는 수소보다 질량이 크기 때문에, 통계학적으로 이 현상을 겪을 확률은 훨씬 더 낮다.

[0568] 삼중수소("T")는 수소의 방사성 동위원소로, 연구, 융합 반응로, 중성자 발생기 및 방사성 의약품에 사용된다. 삼중수소는 핵에 2개의 중성자를 갖고 3에 가까운 원자량을 갖는 수소 원자이다. 이것은 매우 낮은 농도로 환경에서 자연적으로 존재하고, 가장 일반적으로 T₂O로서 발견된다. 삼중수소는 서서히 붕괴되고(반감기 = 12.3년), 그리고 인간 피부의 외층을 투과할 수 없는 저에너지 베타 입자를 방출한다. 내부 노출은 이 동위원소와 관련된 주요 위험 요소이지만, 유의한 건강 위험을 초래하기 위하여 다량으로 섭취되어야 한다. 중수소와 비교할 때, 위험한 수준에 도달하기 전에 더 적은 양의 삼중수소를 섭취해야만 한다. 수소에 대한 삼중수소("T")의 치환은 그러나 중수소보다 더 강한 결합을 초래하고 수치적으로 더 큰 동위원소 효과를 부여한다.

[0569] 마찬가지로, 탄소 대신에 ¹³C 또는 ¹⁴C, 황 대신에 ³³S, ³⁴S, 또는 ³⁶S, 질소 대신에 ¹⁵N 그리고 산소 대신에 ¹⁷O 또는 ¹⁸O의 치환을 비롯하여 다른 원소에 대한 동위원소의 치환이 유사한 반응속도론적 동위원소 효과를 제공할 것이다.

[0570] 동물계는 그의 순환계로부터 치료제와 같은 이물질을 제거할 목적으로 다양한 효소를 발현한다. 그러한 효소의 예는, 이들 이물질과 반응하여 이들을 신장 배설을 위하여 더욱 극성 중간체 또는 대사산물로 전환시키는, 사이토크롬 P450 효소("CYP"), 에스테라제, 프로테아제, 환원효소, 탈수소효소 및 모노아민 산화효소를 포함한다. 약제학적 화합물의 가장 일반적인 대사 반응의 몇몇은 탄소-수소(C-H) 결합을 탄소-산소(C-O) 또는 탄소-탄소(C-C) 파이-결합으로 산화시키는 것을 포함한다. 생성된 대사 산물은 생리학적 조건 하에서 안정하거나 불안정할 수 있으며, 모 화합물에 비해서 실질적으로 상이한 약동학, 약리학 그리고 급성 및 장기 독성 프로파일을 가질 수 있다. 많은 약물의 경우, 그러한 산화가 신속하다. 그 결과, 이들 약물은 종종 다회 또는 높은 1일 용량의 투여를 요구한다.

[0571] 본 명세서에서 제공되는 화합물의 특정 위치에서의 동위원소 농축은, 천연 동위원소 조성물을 갖는 유사한 화합물과 비교해서, 본 명세서에서 제공되는 화합물의 약동학, 약리학적 및/또는 독성학적 프로파일에 영향을 미치는 검출 가능한 KIE를 생성할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 중수소 농축은 대사 동안 C-H 결합 절단 부위에서 수행된다.

[0572] C. 치료 및 예방 방법

[0573] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 암을 치료 및 예방하는 방법이 제공되며, 당해 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0574] 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 암을 관리하는 방법이 제공되며, 당해 방법은 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0575] 또한 본 명세서에서는 암에 대해서 이전에 치료 받았지만 표준 요법에 반응하지 않는 환자뿐만 아니라, 이전에 치료되지 않은 환자도 치료하는 방법이 제공된다. 본 발명은 또한 환자의 연령에 관계 없이 환자를 치료하는 방법을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령군에서 보다 일반적이다. 본 발명은 추가로 문제가 있는 질

환 또는 병태를 치료하려는 시도에서 수술을 받은 환자뿐만 아니라, 그렇지 않은 환자도 치료하는 방법을 포함한다. 암 환자는 이질적 임상 증상 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 환자에게 부여된 치료는 그의/그녀의 예후에 따라서 다를 수 있다. 숙련된 임상가의 과도한 실험 없이 암을 지닌 개별 환자를 효과적으로 치료할 수 있는 특정 2차 제제, 수술 유형 및 비약물 기반 표준 요법의 유형을 용이하게 결정할 수 있다.

[0576] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 "암"은, 피부 조직, 장기, 혈액 및 혈관의 질환을 지칭하며, 예컨대, 방광, 뼈, 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 결장, 내장, 식도, 눈, 두부, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 경부, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후 및 자궁의 암을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 특정 암은 진행성 악성 종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관 주위 세포종, 다발성 뇌 전이, 다형성 교모세포종, 교모세포종, 뇌 간 신경교종, 나쁜 예후 악성 뇌종양, 악성 신경교종, 재발성 악성 신경교종, 역형성 별아교종, 역형성 편지교종, 신경내분비 종양, 직장 선암종, 듀크 C 및 D 결장직장암(Dukes C & D colorectal cancer), 절제 불가능한 결장직장암 암종, 전이성 간세포 암종, 카포시 육종, 핵형 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 저등급 여포성 림프종, 악성 흑색종, 악성 중피종, 악성 흉막삼출 중피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 경피증, 피부 혈관염, 랑게르한스 세포 조직구증식증, 평활근육종, 진행성 골화성 섬유이형성증, 호르몬 불응성 전립선암, 절제된 고위험 연조직 육종, 절제 불가능한 간세포 암종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 무증상 골수종, 무통성 골수종, 나팔관 암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 VI 병기 비-전이성 전립선암, 호르몬-불감성 전립선암, 화학요법-불감성 전립선암, 유두상 갑상선 암종, 여포성 갑상선 암종, 수질 갑상선 암종 및 평활근종을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0577] 소정의 실시형태에 있어서, 암은 고형 종양이다. 소정의 실시형태에 있어서, 고형 종양은 전이성이다. 소정의 실시형태에 있어서, 고형 종양은 약물-저항성이다. 소정의 실시형태에 있어서, 고형 종양은 간세포 암종, 전립선암, 난소암 또는 교모세포종이다.

[0578] 소정의 실시형태에 있어서, 암은 혈액 매개 종양이다. 소정의 실시형태에 있어서, 혈액 매개 종양은 전이성이다. 소정의 실시형태에 있어서, 혈액 매개 종양은 약물-저항성이다. 소정의 실시형태에 있어서, 암은 백혈병이다.

[0579] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 투여함으로써, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 림프아구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 및 급성 골수성 백혈병(AML) 등과 같은 각종 유형의 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다.

[0580] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은, 대상체에서 급성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 급성 백혈병은 급성 골수성 백혈병(AML)이며, 이는 미분화성 AML(M0), 골수아구성 백혈병(M1), 골수아구성 백혈병(M2), 전골수성 백혈병(M3 또는 M3 변이체[M3V]), 골수단핵구 백혈병(호산구증가증[M4E]을 가진 M4 또는 M4 변이체), 단구성 백혈병(M5), 적백혈병(M6) 및 거대핵세포성 백혈병(M7)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 미분화성 AML(M0)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 골수아구성 백혈병(M1)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 골수아구성 백혈병(M2)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 전골수성 백혈병(M3 또는 M3 변이체[M3V])이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 골수단핵구 백혈병(호산구증가증[M4E]을 가진 M4 또는 M4 변이체)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 단구성 백혈병(M5)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 적백혈병(M6)이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 골수성 백혈병은 거대핵세포성 백혈병(M7)이다. 따라서, 대상체에서 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법은, 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 단독으로 또는 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 급성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양으로 제2 활성제와 병용하여 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0581] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 대상체에서 급성 림프구성 백혈병(ALL)을 치료, 예방

또는 관리하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 골수의 아세포(B-세포), 흉선(T-세포) 및 림프절로부터 유래된 백혈병을 포함한다. 급성 림프구성 백혈병은 FAB(French-American-British) 형태 분류 체계에 따라서 L1 - 성숙-외형 림프아구(T-세포 또는 전-B-세포), L2 - 미성숙 및 다형성(각종 형상) 림프아구(T-세포 또는 전-B-세포), 및 L3 - 림프아구(B-세포; 버킷 세포)로서 분류될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 골수(B-세포)의 아세포에서 유래된다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 흉선(T-세포)에서 유래된다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 림프절에서 유래된다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 성숙-외형 림프아구(T-세포 또는 전-B-세포)를 특징으로 하는 L1형이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 미성숙 및 다형성(각종 형상) 림프아구(T-세포 또는 전-B-세포)를 특징으로 하는 L2형이다. 일 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 림프아구(B-세포; 버킷 세포)를 특징으로 하는 L3형이다. 소정의 실시형태에 있어서, 급성 림프구성 백혈병은 T-세포 백혈병이다. 일 실시형태에 있어서, T-세포 백혈병은 말초 T-세포 백혈병이다. 다른 실시형태에 있어서, T-세포 백혈병은 T-세포 림프아구성 백혈병이다. 다른 실시형태에 있어서, T-세포 백혈병은 피부 T-세포 백혈병이다. 다른 실시형태에 있어서, T-세포 백혈병은 성인 T-세포 백혈병이다. 따라서, 대상체에서 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법은, 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 단독으로 또는 제2 활성제와 병용하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양으로 제2 활성제와 병용하여 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0582] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 대상체에서 만성 골수성 백혈병(CML)을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다. 방법은 만성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 만성 골수성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양으로 제2 활성제와 병용하여 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0583] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 대상체에서 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 치료, 예방 또는 관리하는 것을 포함한다. 방법은 만성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양의 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 급성 림프구성 백혈병을 치료, 예방 또는 관리하는데 유효한 양으로 제2 활성제와 병용하여 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0584] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 손상된 신장 기능을 가진 환자의 질환을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 손상된 신장 기능을 가진 환자에서 암을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 질환, 연령 또는 기타 환자 인자(이들로 제한되지는 않음)에 기인하는 손상된 신장 기능을 가진 환자를 위하여 적절한 용량 조절을 제공하는 방법이 제공된다.

[0585] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 비-호지킨 림프종을 비롯한 림프종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 예후 인자를 이용해서 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 비-호지킨 림프종(NHL)의 치료 또는 관리 방법이 제공된다.

[0586] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 손상된 신장 기능 또는 이의 증상을 가진 환자에서 재발성/불응성 다발성 골수종을 비롯한 다발성 골수종을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 제공되되, 당해 방법은 손상된 신장 기능을 가진 재발성/불응성 다발성 골수종을 지닌 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화

물, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 라세미 혼합물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0587] 소정의 실시형태에 있어서, 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.005 내지 약 1,000 mg/일(day), 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 약 0.01 내지 약 250 mg/일, 약 0.01 내지 약 100 mg/일, 약 0.1 내지 약 100 mg/일, 약 0.5 내지 약 100 mg/일, 약 1 내지 약 100 mg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/일, 약 0.1 내지 약 50 mg/일, 약 0.5 내지 약 50 mg/일, 약 1 내지 약 50 mg/일, 약 0.02 내지 약 25 mg/일, 약 0.05 내지 약 10 mg/일, 약 0.05 내지 약 5 mg/일, 약 0.1 내지 약 5 mg/일, 또는 약 0.5 내지 약 5 mg/일이다.
- [0588] 소정의 실시형태에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.1, 약 0.2, 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 40, 약 45, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 100, 또는 약 150 mg/일이다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6 또는 약 7 mg/일이다.
- [0589] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 병태를 위하여, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 권장되는 1일 용량 범위는, 바람직하게는 단일 1회-1일 용량으로서 부여되거나 또는 하루를 통하여 분할된 용량으로 약 0.5 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위 내이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 투약량은 약 1 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위이다. 다른 실시형태에 있어서, 투약량은 약 0.5 내지 약 5 mg/일의 범위이다. 1일 당 구체적인 용량은 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50 mg/일을 포함한다.
- [0590] 구체적인 실시형태에 있어서, 권장되는 출발 투약량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50 mg/일일 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 권장되는 출발 투약량은 0.5, 1, 2, 3, 4, 또는 5 mg/일일 수 있다. 용량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50 mg/일로 확대될 수 있다. 구체적인 실시형태에 있어서, 화합물은 AML을 비롯한 백혈병을 지닌 환자에게 약 25 mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 AML을 비롯한 백혈병을 지닌 환자에게 약 10 mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 AML을 비롯한 백혈병을 지닌 환자에게 약 5 mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 AML을 비롯한 백혈병을 지닌 환자에게 약 4 mg/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 화합물은 AML을 비롯한 백혈병을 지닌 환자에게 약 3 mg/일의 양으로 투여될 수 있다.
- [0591] 소정의 실시형태에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량은 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/일, 0.01 내지 약 8 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/일, 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/일, 또는 약 0.01 내지 약 0.05 mg/kg/일이다.
- [0592] 투여되는 용량은 mg/kg/일 이외의 단위로 표현될 수도 있다. 예를 들어, 비경 구 투여를 위한 용량은 mg/m²/일로서 표현될 수도 있다. 당업자라면, 대상체의 주어진 키 또는 높이 또는 둘 다 (www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm 참조)에 대해서 용량을 mg/kg/일에서 mg/m²/일로 전환시키는 방법을 쉽게 알 것이다. 예를 들어, 65kg 인간에 대해서 1 mg/kg/일의 용량은 38 mg/m²/일과 대략 동일하다.
- [0593] 소정의 실시형태에 있어서, 투여되는 화합물의 양은, 정상 상태에서 화합물의 혈장 농도를 제공하는데 충분하며, 약 0.001 내지 약 500 μM, 약 0.002 내지 약 200 μM, 약 0.005 내지 약 100 μM, 약 0.01 내지 약 50 μM, 약 1 내지 약 50 μM, 약 0.02 내지 약 25 μM, 약 0.05 내지 약 20 μM, 약 0.1 내지 약 20 μM, 약 0.5 내지 약 20 μM, 또는 약 1 내지 약 20 μM의 범위이다.
- [0594] 다른 실시형태에 있어서, 투여되는 화합물의 양은, 정상 상태에서 화합물의 혈장 농도를 제공하는데 충분하며, 약 5 내지 약 100nM, 약 5 내지 약 50nM, 약 10 내지 약 100nM, 약 10 내지 약 50nM 또는 약 50 내지 약 100nM의 범위이다.
- [0595] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여 기간 후에 도달하는 농도이다. 일단 정상 상태에 도달하면, 화합물의 혈장 농도의 시간 의존 곡선에 작은 최고치들과 최소치들이 있다.
- [0596] 소정의 실시형태에 있어서, 투여되는 화합물의 양은 화합물의 최대 혈장 농도(최고치 농도)를 제공하는데 충분

하며, 약 0.001 내지 약 500 μM , 약 0.002 내지 약 200 μM , 약 0.005 내지 약 100 μM , 약 0.01 내지 약 50 μM , 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.02 내지 약 25 μM , 약 0.05 내지 약 20 μM , 약 0.1 내지 약 20 μM , 약 0.5 내지 약 20 μM , 또는 약 1 내지 약 20 μM 의 범위이다.

[0597] 소정의 실시형태에 있어서, 투여되는 화합물의 양은 화합물의 최소 혈장 농도(최저치 농도)를 제공하는데 충분하며, 약 0.001 내지 약 500 μM , 약 0.002 내지 약 200 μM , 약 0.005 내지 약 100 μM , 약 0.01 내지 약 50 μM , 약 1 내지 약 50 μM , 약 0.01 내지 약 25 μM , 약 0.01 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM , 약 0.02 내지 약 20 μM , 또는 약 0.01 내지 약 20 μM 의 범위이다.

[0598] 소정의 실시형태에 있어서, 투여되는 화합물의 양은 화합물 면적 하 곡선(AUC)을 제공하는데 충분하며, 약 100 내지 약 100,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 1,000 내지 약 50,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 약 5,000 내지 약 25,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$, 또는 약 5,000 내지 약 10,000 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 의 범위이다.

[0599] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법들 중 하나로 치료될 환자는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여 전에 항암 요법으로 치료된 적이 없었다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법들 중 하나로 치료될 환자는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여 전에 항암 요법으로 치료된 적이 있었다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법들 중 하나로 치료될 환자는 항암 요법에 대한 약물 저항성을 전개시켰다.

[0600] 본 명세서에서 제공되는 방법은, 환자의 연령에 관계 없이 환자를 치료하는 것을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령군에서 더 일반적이다.

[0601] 치료될 질환 및 대상체의 병태에 따라서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 경구, 비경구(예컨대, 근육내, 복막내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소(예컨대, 경피 또는 국부) 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 적합한 투여 단위로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0602] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 경구 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 비경구 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 정맥내 투여된다.

[0603] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 단일 용량, 예컨대, 단일 볼루스 주사, 또는 경구 정제 또는 환제로서; 또는 경시적으로, 예컨대, 시간 경과에 따라 연속적 주입 또는 시간 경과에 따라서 분할된 볼루스 용량으로서 전달될 수 있다. 화합물은, 예를 들어, 환자가 안정적인 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 환자가 질환 진행 또는 허용 가능하지 않은 독성을 경험할 때까지 필요한 경우 반복해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 고형 종양에 대한 안정적인 질환은 일반적으로 측정 가능한 병변의 수직 직경이 최종 측정치에서 25% 이상 증가하지 않았음을 의미한다[Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, *Journal of the National Cancer Institute* 92(3): 205-216 (2000)]. 안정적인 질환 또는 그의 결핍은 환자 증상의 평가, 신체 검사, X-선, CAT, PET 또는 MRI 스캔 및 기타 통상적으로 허용되는 평가 양식을 사용하여 영상화된 종양의 시각화와 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 결정된다.

[0604] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 1일 1회(QD), 또는 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 및 1일 4회(QID) 등과 같이 다회의 1일 용량으로 나누어 투여될 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속적인 일 동안 1일 또는 매일마다), 간헐적, 예컨대, 주기적(즉, 약물 없는 휴약 일, 주 또는 개월을 포함함)일 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "1일"(혹은 매일)은, 치료적 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화

합물이 각 일에 1회 또는 1회 초과, 예를 들어, 일정 시간 기간 동안 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "연속적"은 치료적 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물이, 적어도 10일 내지 52주의 중단되지 않은 기간 동안 매일 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적인 간격으로 정지 및 시작하는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 간헐적 투여는, 주당 1 내지 6일 동안의 투여, 주기적 투여(예컨대, 2 내지 8주 연속적 주 동안 매일 투여, 이어서 1주까지 동안 투여 없는 휴약 기간) 또는 격일 투여이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "주기적"은 치료적 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물이 휴약 기간을 갖지만 매일 또는 연속적으로 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 몇몇 이러한 실시형태에 있어서, 투여는, 2 내지 6일 동안 1일 1회, 이어서 5 내지 7일 동안 투여가 없는 휴약 기간을 갖는다.

[0605] 몇몇 실시형태에 있어서, 투여 빈도는 약 일 단위 용량 내지 약 개월 단위 용량의 범위이다. 소정의 실시형태에 있어서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 하루 걸러 1회, 주당 2회, 매주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 4주마다 1회이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 1일 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 1일 2회 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 1일 3회 투여된다. 더욱 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 1일 4회 투여된다.

[0606] 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 1일 내지 6개월, 1주 내지 3개월, 1주 내지 4주, 1주 내지 3주, 또는 1주 내지 2주에 1일당 1회 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은, 1주, 2주, 3주 또는 4주 동안 1일당 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 4일 동안 1일당 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 5일 동안 1일당 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 6일 동안 1일당 1회 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 1주 동안 1일당 1회 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 2주 동안 1일당 1회 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 3주 동안 1일당 1회 투여된다. 더욱 또 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 4주 동안 1일당 1회 투여된다.

[0607] C-1. 제2 활성제와의 병용 요법

[0608] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 또한 조합되거나, 또는 본 명세서에 기재된 암의 치료 및/또는 예방에서 유용한 기타 치료제와 함께 조합되거나 이용될 수 있다.

[0609] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 환자에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를; 1종 이상의 제2 활성제와 병용하여 그리고 임의로 방사선 요법, 수술, 또는 수술과 병용하여 투여하는 것을 포함한다. 제2 활성제의 예는 본 명세서에

개시되어 있다(예컨대, 부문 5.4 참조).

- [0610] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "병용하여"는 하나보다 많은 요법(예컨대, 1종 이상의 예방적 제제 및/또는 치료제)이 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "병용하여"의 사용은 요법들(예컨대, 예방적 제제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 가진 환자에게 투여되는 순서를 규제하지 않는다. 제1 요법(예컨대, 예방적 제제 또는 치료제, 예를 들어, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체)은, 대상체에게 제2 요법(예컨대, 예방적 제제 또는 치료제)의 투여 전(예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전)에, 동시에 또는 후속하여(예컨대, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후에) 투여될 수 있다. 3종 요법이 또한 본 명세서에서 상정된다.
- [0611] 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 제2 활성제의 투여는 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해서 동시에 또는 순차로 일어날 수 있다. 특정 활성제를 위하여 이용되는 특정 투여 경로의 적합성은, 활성제 자체(예컨대, 그것이 혈류에 진입하기 전에 분해되지 않고 경구로 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료 중인 암에 좌우될 것이다.
- [0612] 화학식 I의 화합물의 투여 경로는 제2 요법의 투여 경로와는 독립적이다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 경구 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 정맥내 투여된다. 따라서, 이들 실시형태에 따라서, 화학식 I의 화합물은 경구 또는 정맥내 투여되고, 그리고 제2 요법은 경구, 비경구, 복막내, 정맥내, 돔맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장으로, 볼점막을 통해, 비강내, 리포솜으로, 흡입에 의해, 질로, 안구 내로, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통해서, 피하, 지방내, 관절내, 척추강내로, 또는 서방성 투약 형태로 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물 및 제2 요법은 동일 투여 경로에 의해 경구로 또는 IV에 의해 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하나의 투여 형태로, 예컨대, IV에 의해 투여되는 한편, 제2 제제(항암제)는 다른 투여 경로에 의해, 예컨대, 경구로 투여된다.
- [0613] 일 실시형태에 있어서, 제2 활성제는 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 그리고 정맥내 또는 피하로 투여된다. 제2 활성제의 특정량은 사용된 특정 제제, 치료 중인 또는 관리 중인 질환의 유형, 질환의 중증도 및 병기, 그리고 본 명세서에서 제공되는 화학식 I의 화합물 및 환자에게 동시에 투여되는 임의의 선택적 추가 활성제의 양에 좌우될 것이다.
- [0614] 1종 이상의 제2 활성 성분 또는 활성제가 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물에서 화학식 I의 화합물과 함께 사용될 수 있다. 제2 활성제는 거대 분자(예컨대, 단백질) 또는 소분자(예컨대, 합성 무기, 유기금속성 또는 유기 분자)일 수 있다.
- [0615] 거대 분자 활성제의 예는, 조혈 성장 인자, 사이토카인, 및 단클론성 및 다클론성 항체, 특히 암 항원에 대한 치료적 항체를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 전형적인 거대 분자 활성제는 천연 유래 또는 합성 또는 재조합 단백질 등과 같은 생체 분자이다. 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물에 특히 유용한 단백질은 조혈 전구 세포 및 면역학적 활성 조력화 세포의 시험관내 또는 생체내 생존 및/또는 증식을 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 유용한 단백질은 세포 내 관련된 적혈구 전구세포의 분열과 분화를 시험관내 또는 생체내에서 자극시킨다. 특정 단백질은, 인터류킨, 예컨대, IL-2(재조합 IL-II("rIL2")) 및 카나리폭스 IL-2), IL-10, IL-12 및 IL-18; 인터페론, 예컨대, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-Ia, 및 인터페론 감마-Ib; GM-CSF 및 GM-CSF; 및 EPO를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0616] 소정의 실시형태에 있어서, GM-CSF, G-CSF, SCF 또는 EPO는 약 1 내지 약 750 mg/m²/일, 약 25 내지 약 500 mg/m²/일, 약 50 내지 약 250 mg/m²/일, 또는 약 50 내지 약 200 mg/m²/일의 범위의 양으로 4 또는 6주 주기에 약 5일 동안 피하 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, GM-CSF는 2시간에 걸쳐서 약 60 내지 약 500 mcg/m²의 양으로 정맥내 또는 약 5 내지 약 12 mcg/m²/일의 양으로 피하 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, G-CSF는 약 1 mcg/kg/일의 양으로 초리계 피하 투여될 수 있고, 그리고 총 과립구 계수치의 상승에 따라서 조절될 수 있다. G-CSF의 유지 용량은 약 300(작은 환자에서) 또는 480 mcg의 양으로 피하 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, EPO는 주당 3회 10,000 단위의 양으로 피하 투여될 수 있다.
- [0617] 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 특정 단백질은, 상표명 뉴포젠(Neupogen)(등록상표)(캘리포니아주의 사우전드

오크스에 소재한 암젠사(Amgen)) 하에 미국에서 판매되는 필그라스티움(filgrastim); 상표명 류카인(Leukine)(등록상표)(워싱턴주의 시애틀에 소재한 이뮤넥스사(Immunex)) 하에 판매되는 사그라모스틴(sargramostim); 및 상표명 유포젠(Epogen)(등록상표)(캘리포니아주의 사우전드 오크스에 소재한 암젠사) 하에 판매되는 재조합 EPO를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0618] GM-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태는 미국 특허 제5,391,485호; 제5,393,870호; 및 제5,229,496호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고; 이들은 모두 참고로 본 명세서에 편입된다. G-CSF의 재조합 및 돌연변이된 형태는 미국 특허 제4,810,643호; 제4,999,291호; 제5,528,823호; 및 제5,580,755호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고; 이들의 전문은 모두 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0619] 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와 병용하여 이용하기 위하여, 자연, 천연 유래 및 재조합 단백질이 제공된다. 추가로 이들이 기반으로 하는 단백질의 약리학적 활성의 적어도 일부를 체내에서 발현하는 천연 유래 단백질의 돌연변이체 및 유도체(예컨대, 변형된 형태)가 포함된다. 돌연변이체의 예는, 천연 유래 형태의 단백질 내의 대응하는 잔기와는 상이한 1개 이상의 아미노산 잔기를 가진 단백질을 포함하지만, 이것으로 제한되는 것은 아니다. 또한, 용어 "돌연변이체"는, 그의 천연 유래 형태(예컨대, 비글리코실화 형태(nonglycosylated form))에 통상적으로 존재하는 탄수화물 모이어티를 결여하는 단백질이 포함된다. 유도체의 예는, 폐결화 유도체 및 융합 단백질, 예컨대, IgG1 또는 IgG3을 관심 대상 단백질 또는 해당 단백질의 활성 부분에 융합함으로써 형성된 단백질을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 문헌[Penichet, M.L. and Morrison, S.L., *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001)] 참조.

[0620] 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와 병용하여 이용될 수 있는 항체는 단클론성 및 다클론성 항체를 포함한다. 항체의 예는, 트라스투주맵(허셉틴(Herceptin)(등록상표)), 리툭시맵(리툭산(Rituxan)(등록상표)), 베마시주맵(아바스틴(Avastin)(등록상표)), 퍼투주맵(옵니타그(Omnitarg)(등록상표)), 토니투모맵(벡사르(Bexsar)(등록상표)), 에드레콜로맵(파노렉스(Panorex)(등록상표)) 및 G250을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 항-TNF- α 항체, 및/또는 항-EGFR 항체, 예를 들어, 에르비투스(Erbitux)(등록상표) 또는 파니투무맵과 병용될 수 있거나, 또는 이들과 조합하여 사용될 수 있다.

[0621] 거대 분자 활성제는, 항암 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, IL-2, G-CSF 및 GM-CSF 등과 같은 사이토카인을 분비하거나 이의 분비를 유발하는 백신이 제공되는 방법 및 약제학적 조성물에서 사용될 수 있다. 예컨대, 문헌[Emens, L.A., *et al.*, *Curr. Opinion Mol. Ther.* 3(1):77-84 (2001)] 참조.

[0622] 소분자인 제2 활성제가 또한 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여와 연관된 부작용을 경감시키는데 이용될 수 있다. 그러나, 몇몇 거대 분자와 마찬가지로, 다수는 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와 함께 (예컨대, 전에, 후에 또는 동시에) 투여될 경우 상승작용적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨지고 있다. 소분자인 제2 활성제의 예는, 항암제, 항생제, 면역억제제 및 스테로이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0623] 소정의 실시형태에 있어서, 상기 제2 제제는 HSP 저해제, 프로테아좀 저해제, FLT3 저해제 또는 TOR 키나제 저해제이다.

[0624] 본 명세서에 기재된 방법 또는 조성물 내에서 사용될 항암제의 예는, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 염산염; 아크로닌; 아도젤레신; 알테스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세트산염; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스피린; 아자시타딘; 아제테파; 아조토마이신; 베타마스타트; 벤조테파; 바이칼루타마이드; 비스안트론 염산염; 비스나파이드 다이메실산염; 비젤레신; 블레오마이신 황산염; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부선판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카베티머; 카보플라틴; 카무스틴; 카루비신 염산염; 카젤레신; 세데핀골; 셀레룩십(COX-2 저해제); 클로람부실; 시롤레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 크리스나톨 메실산염; 사이클로포스파마이드; 아라-C(Ara-C); 다카바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 염산염; 데시타빈; 독소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실산염; 디아지퀴논; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 염산염; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트르산염; 드로모스타놀론

프로피온산염; 다우조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 염산염; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 염산염; 에르블로줄; 에소루비신 염산염; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 인산 나트륨; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 인산염; 에토프린; 파드로줄 염산염; 파자라빈; 펜레티나이드; 플록수리딘; 플루다라빈 인산염; 플루오로유라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리에신 나트륨; 켈시타빈; 켈시타빈 염산염; 하이도록시유레아; 이다루비신 염산염; 이포스파마이드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 염산염; 란레오타이드 아세테이트; 레트로줄; 류프롤라이드 아세트산염; 리아로줄 염산염; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 록소잔트론 염산염; 마소프로콜; 메이탄신; 메클로레타민 염산염; 메게스트롤 아세트산염; 멜렌제스트롤 아세트산염; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토피린; 메토크세이트; 메토크세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미틴도마이드; 미토카신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스피; 미토탄; 미톡산 트론 염산염; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오마세탁신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 페가스파가제(pegaspargase); 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 황산염; 피포스파마이드; 피포브로만; 피포설판; 피록산트론 염산염; 플리카마이신; 플로베스탄; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카바진 염산염; 퓨로마이신; 퓨로마이신 염산염; 피라조핀; 리보프린; 사핀골; 사핀골 염산염; 세무스틴; 심트라젠; 소라페닙; 스파포세이트 나트륨; 스파소마이신; 스피로게르마늄 염산염; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 술로페누르(sulofenur); 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 염산염; 테모포르핀; 테니포사이드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트르산염; 트레스톨론 아세트산염; 트라이시리빈 인산염; 트라이메트렉세이트; 트라이메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텔린; 투블로줄 염산염; 유라실 머스타드; 유레데파; 바프레오타이드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 황산염; 빈크리스틴 황산염; 빈데신; 빈데신 황산염; 비네데피딘 황산염; 빈글리시네이트 황산염; 빈류로신 황산염; 비노렐빈 타르트산염; 빈로시딘 황산염; 빈줄리딘 황산염; 보로줄; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 염산염을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0625]

방법 또는 조성물 내에 포함될 기타 항암 약물은, 20-에피(epi)-1,25 다이하이드록시비타민 D3; 5-에틴일유라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아텔시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레볼린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐라이드; 아나스트로줄; 안드로그라폴라이드; 혈관신생 저해제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-등쪽화결정 형태발생 단백질-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 항안드로겐, 전립선 암종; 항에스트로겐; 안티네오플라스토(antineoplaston); 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자멸사 유전자 조절제; 세포자멸사 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 벡카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린스; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 저해제; 바이칼루타마이드; 비스안트렌; 비스아지리딘일스피린; 바이스나파이드; 바이스트라텐 A; 바이젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 설포시민; 칼시포트라이올; 칼포스틴 C; 캄포테신 유도체; 카페시타빈; 카복시아마이드-아미노-트라이아졸; 카복시아미도트라이아졸; 카레스트(CaRest) M3; CARN 700; 연골 유래 저해제; 카젤레신; 카제인 키나제 저해제(ICOS); 카스타노스피린; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로린; 클로로퀴녹살린 설포아마이드; 시카프로스트(cicaprost); 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트라이마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토피신 8; 크립토피신 A 유도체; 쿠라신 A; 사이클로펜탄트라퀴논; 사이클로플라탐; 시페마이신; 아라-C(Ara-C) 옥스포세이트; 세포상해 인자; 사이토스타틴; 달클릭시탐; 데시타빈; 데하이드로다이테민 B; 데슬로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파마이드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 다이아지퀴온; 디데민 B; 디독스; 다이에틸노르스피린; 다이하이드로-5-아자사이티딘; 다이하이드로탁솔, 9-; 다이옥사마이신; 다이페닐닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코산올; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 트로나비놀; 두오카마이신 SA; 에브셀렌; 에코무스틴; 에텔포신; 에드레콜로탐; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테라이드; 에스투라무스틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포사이드 포스페이트; 엑세메스탄; 파드로줄; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 피나스테라이드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루니신 염산염; 포르페니멕스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리늄 텍사피린; 질산갈륨; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 저해제; 켈시타빈; 글루타티온 저해제; 헵설팜(hepsulfam); 헤레굴린(heregulin); 핵사메틸렌 비스아세트아마이드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이마티닙(예컨대, 글리벡(Gleevec)(등록상표)); 이미퀴모드; 면역자극 펩타이드; 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 저해제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 아이오도독소루비신; 이포메아놀, 4-; 이로플락트; 이로소

글라딘; 아이소벤가졸; 아이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀라이드; 카할라라이드 F; 라멜라린-N 트라이아세테이트; 판레오타이드; 레이나마이신; 레노그라스틴; 렌티난 황산염; 램툴스타틴; 레트로졸; 백혈병 저해 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤라이드+에스트로젠+프로게스테론; 류프로렐린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친지성 이당류 펩타이드; 친지성 백금 화합물; 리소클린아마이드 7; 로바플라틴; 롬브리 신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용해 펩타이드; 마 이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 저해제; 기질 금속 단백질분해효소 저해제; 메노가릴; 메르바론; 메테렐린; 메티오나제; 메토클로프라마이드; MIF 저해제; 미페프리스톤; 밀테포 신; 미리모스틴; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사 포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스틴; 에르비투스(Erbix), 인간 융모성생식선 자극호르몬; 모노포스포 릴 지질 A+마이코박테리아 세포벽 sk; 모피다몰; 머스타드 항암제; 마이카페록사이드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환된 벤즈아마이드; 나파렐린; 나그레스틴; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나토그라스틴; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 닐루타마이드; 니사마이신; 일산화질 소 조절제; 나이트록사이드 항산화제; 니트롤린; 오블리메르센(게나센스(Genasense)(등록상표)); 0⁶-벤질구아닌; 옥트레타이드; 오키세논; 올리고뉴클레오타이드; 오나프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 사이토카인 유도물질; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클 리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리주신; 파미드론산; 파낙시트라이올; 파노미펜; 파라 박틴; 파젤립틴; 페가스파가제; 펠데신; 펜토산 폴리황산나트륨; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파 마이드; 페틸릴 알코올; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 스포파타제 저해제; 피시바닐; 필로카핀 염산염; 피 라루비신; 리피트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화인자 저해제; 백금 착체; 백금 화합물; 백 금-트라이아민 착체; 포르피머 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 저해제; 단백질 A-기반 이민 조절제; 단백질 키나제 C 저해제; 단백질 키나제 C 저해제, 마이크 로알갈; 단백질 티로신 포스파타제 저해제; 퓨린 뉴클레오타이드 포스포릴라제 저해제; 푸르퓨린; 피라졸로아크 리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉세드; 라모세트론; ras 파네실 단백 질 전이효소 저해제; ras 저해제; ras-GAP 저해제; 레텔립틴 데메틸레이티드; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리 족신; 리보자임; RII 레틴아마이드; 로히투킨; 로무타이드(romurtide); 로퀴니엑스 루비기는 B1; 루복실; 사핀 골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스틴; Sdi 1 모방체; 세무스틴; 노화 유도 저해제 1; 센스 올 리고뉴클레오타이드; 신호 전달 저해제; 시조피란; 소부족산; 나트륨 보로캅테이트; 나트륨 페닐아세테이트; 솔 베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포식산(sparfosic acid); 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스피 례노펜틴; 스펜지스타틴 1; 스쿠알라민; 스티피아마이드; 스트로멜리신 저해제; 설피노신; 과활성 혈관작용 장 펩타이드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리무스틴; 타목시펜 메티오다이드; 타우로무스틴; 타자로 텐; 테코갈란 나트륨; 테라푸르; 텔루라피릴륨; 텔로메라제 저해제; 테모포르핀; 테니포사이드; 테트라클로로테 카옥사이드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모 포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 주석 에틸 에티오프루핀; 티라페자민; 티타노센 바이클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 저해제; 트레티노인; 트라이아세틸 유리딘; 트라이시리빈; 트라이메트 렉세이트; 트라이프토렐린; 트로피세트론; 투로스테라이드; 티로신 키나제 저해제; 티르포스틴; UBC 저해제; 유 베니엑스; 비노생식동-유래 성장 저해 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레타이드; 바리올린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘스; 베르테포핀; 비노렐빈; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 테니플라틴; 질라스코브; 및 지 노스타틴 스티말라머를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0626] 방법 또는 조성물에 특히 유용한 구체적인 제2 활성제는, 리투시맙, 오브리메르센(게나센스(등록상표)), 레미케 이드, 도세탁셀, 셀레록십, 멜팔란, 텍사메타손(데카드론(Decadron)(등록상표)), 스테로이드, 켈시타빈, 시스플 라니덤, 테모졸로마이드, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 테모다(temodar), 카보플라틴, 프로카바진, 글 리아델, 타목시펜, 토포테칸, 메토티렉세이트, 아리사(Arisa)(등록상표), 탁솔, 탁소테레, 플루오로유라실, 류 코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, 폐결핵 인터페론 알파(예컨대, PEG INTRON-A), 카페시타 빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 카보플라틴, 리포좀 다우노루비신, 아라-C, 독세탁셀, 파클리탁셀, 빈 블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 바이악신, 부셀판, 프레드니손, 비 스포스포네이트, 삼산화비소, 빈크리스틴, 독소루비신 (Doxil(등록상표)), 파클리탁셀, 간시클로비어, 아드리아 마이신, 에스투라무스틴 나트륨 포스페이트(엠시트(Emcyt)(등록상표)), 설린닥 및 에토포사이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0627] 본 명세서에서 제공되는 방법의 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이 성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정,

포접화합물 또는 다형체와 병용한 제2 활성제의 사용은, 당업계의 전문가에 의해 적절하다고 간주되는 바와 같이 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여 동안 또는 투여 직후 변형 또는 지연될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 단독으로 또는 다른 요법과 병용하여 투여되고 있는 대상체는, 적절한 경우, 제토제, 골수 성장 인자, 및 혈소판의 수혈을 포함하는 지지 요법(support care therapy)을 받을 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체가 투여되고 있는 대상체는, 당업계의 전문가의 판단에 따라서 제2 활성제로서의 성장 인자를 투여받을 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 에리트로포이에틴 또는 다베포에틴(아라네스프(Aranesp))과 병용한 투여가 제공된다.

[0628] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 국부적으로 진행된 또는 전이성 이행 세포 방광암을 지닌 환자에게 켄시타빈 및 시스플라티늄과 함께 투여된다.

[0629] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 다음과 같이 제2 활성 성분과 병용하여 투여된다: 재발성 또는 진행성 뇌종양 또는 재발성 신경아세포종을 지닌 소아 환자에 대해서 테모졸로마이드; 재발성 또는 진행성 CNS 암에 대해서 셀레코픽스, 에토포사이드 및 사이클로포스파마이드; 재발성 또는 진행성 뇌수막종, 악성 뇌수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌 전이, 재발성 뇌종양, 또는 새롭게 진단된 다형성 교모세포종을 지닌 환자에 대해서 테모다; 재발성 교모세포종을 지닌 환자에 대해서 이리노테칸; 뇌간 신경교종을 지닌 소아 환자에 대해서 카보플라틴; 진행성 악성 신경교종을 지닌 소아 환자에 대해서 프로카바진; 나쁜 예후 악성 뇌종양, 새롭게 진단된 또는 재발성 다형성 교모세포종을 지닌 환자에 대해서 사이클로포스파마이드; 고급 등급 재발성 악성 신경교종에 대해서 글리아델(Gliadel)(등록상표); 역형성 별아교종에 대해서 테모졸로마이드 및 타목시펜; 또는 신경교종, 교모세포종, 역형성 별아교종 또는 역형성 핍지교종에 대해서 토포테칸.

[0630] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 전이성 유방암을 지닌 환자에 대해서 메토티렉세이트, 사이클로포스파마이드, 탁산, 아브락산, 라파티닙, 허셉틴, 아로마타제 저해제, 선택적 에스트로겐 조절제, 에스트로겐 수용체 길항제, 및/또는 PLX3397(플렉시콘(Plexxikon))과 함께 투여된다.

[0631] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 신경내분비 종양을 지닌 환자에 대해서 테모졸로마이드와 함께 투여된다.

[0632] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 재발성 또는 전이성 두경부암을 지닌 환자에 대해서 켄시타빈과 함께 투여된다.

[0633] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 췌장을 지닌 환자에 대해서 켄시타빈과 함께 투여된다.

[0634] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 아리스타(ARISA)(등록상표), 아바스타틴, 탁솔, 및/또는 탁소테레와 병용하여 결장암을 지닌 환자에 대해서 투여된다.

[0635] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성

질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 불응성 결장직장암 환자 또는 먼저 제1 요법(first line therapy)에 실패했거나 결장 또는 직장 선암종에서 불량한 성능을 가진 환자에 대해서 카페시타빈 및/또는 PLX4032(플렉시콘)과 함께 투여된다.

[0636] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 듀크 C 및 D 결장직장암 환자에 대해서 또는 전이성 결장직장암 암에 대해서 이전에 치료된 적이 있는 환자에 대해서 플루오로유라실, 류코보린 및 이리노테칸과 병용하여 투여된다.

[0637] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 불응성 결장직장암 환자에 대해서 카페시타빈, 젤로다, 및/또는 CPT-11과 병용하여 투여된다.

[0638] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 불응성 결장직장암 환자 또는 절제 불가능한 또는 전이성 결장직장 암종 환자에 대해서 카페시타빈 및 이리노테칸과 함께 투여된다.

[0639] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 절제 불가능한 또는 전이성 간세포 암종 환자에 대해서 단독으로 또는 인터페론 알파 또는 카페시타빈과 병용하여; 또는 원발성 또는 전이성 간암 환자에 대해서 시스플라틴 및 티오테파와 병용하여 투여된다.

[0640] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 카포시 육종 환자에 대해서 페길화 인터페론 알파와 병용하여 투여된다.

[0641] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 불응성 또는 재발성 또는 고위험 급성 골수성 백혈병 환자에 대해서 플루다라빈, 카보플라틴, 및/또는 토포테칸과 병용하여 투여된다.

[0642] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 바람직하지 않은 핵형 급성 골수성 백혈병 환자에 대해서 리포좀 다우노루비신, 토포테칸 및/또는 시타라빈과 병용하여 투여된다.

[0643] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 비소세포 폐암 환자에 대해서 겐시타빈, 아브락산, 에를로티닙, 게프티닙, 및/또는 이리노테칸과 병용하여 투여된다.

[0644] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 비소세포 폐암 환자에 대해서 카보플라틴 및 이리노테칸과 병용하여 투여된다.

[0645] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 카보/VP 16 및 방사선요법으로 이미 치료된 적이 있는 비소세포 폐암 환자에 대해서 도세탁솔과 함께 투여된다.

[0646] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 비소세포 폐암 환자에 대해서 카보플라틴 및/또는 탁소테레와 병용하여 또는 카보플라

틴, 파클리탁셀 및/또는 흥부 방사선요법과 병용하여 투여된다.

- [0647] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, IIIB 또는 IV 병기의 비소세포 폐암 환자에 대해서 탁스테레와 병용하여 투여된다.
- [0648] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 소세포 폐암 환자에 대해서 오블리메르센(게나센스(등록상표))과 병용하여 투여된다.
- [0649] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 림프종 및 기타 혈액암 환자에 대해서 ABT-737(아보트 래보라토리즈(Abbott Laboratories)) 및/또는 오바토클락스(GX15-070)와 병용하여 투여된다.
- [0650] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T-세포 림프종, 피부 B-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 재발성 또는 불응성 저등급 여포성 림프종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 각종 유형의 림프종 환자에 대해서 단독으로 또는 제2 활성 성분, 예컨대, 빈블라스틴 또는 플루타라빈과 병용하여 투여된다.
- [0651] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 흑색종 환자에 대해서 탁스테레, IL-2, IFN, GM-CSF, PLX4032(플렉시콘) 및/또는 다카바진과 병용하여 투여된다.
- [0652] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 악성 중피종, 또는 흉막 이식 또는 악성 흉막삼출 중피종을 지닌 증후군IIIB 병기의 비소세포 폐암 환자에 대해서 단독으로 또는 비노렐빈과 병용하여 투여된다.
- [0653] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 다발성 골수종 환자에 대해서 텍사메타손, 졸레드론산, 팔미트로네이트, GM-CSF, 바이악신, 빈블라스틴, 멜팔란, 부설판, 사이클로포스파마이드, IFN, 팔미드로네이트, 프레드니손, 비스포스포네이트, 셀레콕싯, 삼산화비소, PEG INTRON-A, 빈크리스틴, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.
- [0654] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에 대해서 독소루비신(독실(Doxil)(등록상표)), 빈크리스틴 및/또는 텍사메타손(데카드론(Decadron)(등록상표))과 병용하여 투여된다.
- [0655] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 난소암, 예컨대, 복막 암종, 유두상 장액성 암종, 불응성 난소암 또는 재발성 난소암 환자에 대해서, 탁솔, 카보플라틴, 독소루비신, 젬시타빈, 시스플라틴, 젤로다, 파클리탁셀, 텍사메타손, 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.
- [0656] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 전립선암 환자에 대해서 젤로다, 5 FU/LV, 젬시타빈, 이리노테칸 + 젬시타빈, 사이클로포스파마이드, 빈크리스틴, 텍사메타손, GM-CSF, 셀레콕싯, 탁스테레, 간시클로비어, 파클리탁셀, 아드리아마이신, 도세탁셀, 에스투라무스틴, 엠시트, 텐드론 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.

- [0657] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 신장 세포암 환자에 대해서 카페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 셀레브렉스(등록상표) 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.
- [0658] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 부인과, 자궁 또는 연조직 육종 암 환자에 대해서 IFN, COX-2 저해제, 예컨대, 셀레브렉스(등록상표) 및/또는 설린닥과 병용하여 투여된다.
- [0659] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 각종 유형 또는 병기의 고형 종양 환자에 대해서 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.
- [0660] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 경피증 또는 피부 혈관염 환자에 대해서 셀레브렉스, 에토포사이드, 사이클로포스파마이드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 또는 이들의 조합과 병용하여 투여된다.
- [0661] 또한 본 명세서에서는 환자에게 안전하고 효율적으로 투여될 수 있는 항암 약물 또는 항암제의 투약량을 증가시키는 방법이 포함되되, 해당 방법은 또는 거울상이성질체 또는 이의 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 환자(예컨대, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다. 이 방법에 의해 유익할 수 있는 환자는, 피부, 피하 조직, 림프절, 뇌, 폐, 간, 뼈, 창자, 결장, 심장, 췌장, 부신, 신장, 전립선, 유방, 결장직장 암의 특정 암, 또는 이들의 조합을 치료하기 위한 항암 약물과 관련된 부작용으로 고통받기 쉬운 자이다. 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여는, 달리 항암 약물의 양을 제한하지 않는 그러한 증증도에 있는 부작용을 경감하거나 저감시킨다.
- [0662] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 환자에 대해서 항암 약물의 투여와 연관된 부작용의 발생 전에, 동안 또는 후에, 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 50mg, 또는 약 2 내지 약 25mg 범위의 양으로 매일 경구 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 항암 약물과 연관된 부작용, 예컨대, 제한되지 않지만, 백혈구 감소증 또는 혈소판 감소증을 회피하기 위하여 해파린, 아스피린, 쿠마딘 또는 G-CSF 등과 같은 특정 제제와 병용하여 투여된다.
- [0663] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 항암 약물, 항-염증제, 항히스타민, 항생제, 및 스테로이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 추가의 활성 성분과 병용하여, 바람직하지 않은 혈관 신생과 연관되거나 또는 이를 특징으로 하는 질환 및 장애를 지닌 환자에게 투여된다.
- [0664] 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법이 포함되되, 해당 방법은, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를, 수술, 면역 요법, 생물학적 요법, 방사선 요법, 또는 암을 치료, 예방 또는 관리하기 위하여 현재 사용되고 있는 기타 비약물 기반 요법을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 통상의 요법과 함께(예컨대, 전에, 동안 또는 후에) 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 화합물과 통상의 요법의 병용 사용은 특정 환자에 있어서 예기치 않게 효과적인 독특한 치료 요법을 제공할 수 있다. 이론에 의해 제한되는 일 없이, 화학식 I의 화합물은 통상의 요법과 동시에 부여될 경우 부가적 또는 상승작용적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.
- [0665] 본 명세서의 어딘가에서 논의된 바와 같이, 본 명세서에서는, 수술, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 생물

학적 요법 및 면역 요법을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 통상의 요법과 연관된 역효과 또는 바람직하지 않은 효과를 저감, 치료 및/또는 예방하는 방법이 포함된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체, 및 기타 활성 성분은 통상의 요법과 연관된 부작용의 발생 전에, 동안 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.

[0666] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 통상의 요법의 사용 전에, 동안 또는 후에, 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 25mg, 또는 약 2 내지 약 10mg의 범위의 양으로, 단독으로 또는 본 명세서에서 논의된 제2 활성제(예컨대, 부분 5.4)와 병용하여 매일 경구 투여될 수 있다.

[0667] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와, 도세탁솔은, 카보/VP 16 및 방사선요법으로 미리 치료된 비소세포 폐암 환자에게 투여된다.

[0668] C-2. 이식 요법과 함께 이용

[0669] 본 명세서에서 제공되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는 이식편 대 숙주 질환(GVHD)의 위험을 저감시키는데 이용될 수 있다. 따라서, 본 명세서에서는 암을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 포함되되, 해당 방법은, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를, 이식 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0670] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 암의 치료는 흔히 질환의 병기 및 기전에 기초한다. 예를 들어, 불가피한 백혈병 변형이 암의 특정 병기에서 발달함에 따라, 말초 혈액 줄기 세포, 조혈 줄기 세포 제제 또는 골수의 이식이 필요할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와 이식 요법의 병용 사용은 독특하고 예상치 못한 상승작용을 제공한다. 특히, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 암 환자에 있어서 이식 요법과 동시에 부여될 경우 부가적 또는 상승작용적 효과를 제공할 수 있는 면역조절 활성을 발휘한다.

[0671] 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 이식의 침습적 절차와 관련된 합병증 및 GVHD의 위험을 저감시키는 이식 요법과 병용하여 작용할 수 있다. 본 명세서에서는, 제대혈, 태반 혈액, 말초 혈액 줄기세포, 조혈 줄기세포 제제, 또는 골수의 이식 전에, 동안 또는 후에, 환자(예컨대, 인간)에게 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료, 예방 및/또는 관리하는 방법이 포함된다. 본 명세서에서 제공되는 방법에서 이용하기에 적합한 줄기세포의 몇몇 예는 미국 특허 제7,498,171호에 개시되어 있고, 이의 개시내용은 그의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0672] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 자가 말초 혈액 전구세포의 이식 전에, 동안 또는 후에 다발성 골수종 환자에게 투여된다.

[0673] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 자가 말초 혈액 전구세포의 이식 전에, 동안 또는 후에 NHL(예컨대, DLBCL)과 함께 환자에게 투여된다.

[0674] C-3. 주기 요법(Cycling Therapy)

[0675] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 예방적 제제 또는 치료제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 활성제 일정 시간 기간 동안 활성제의 투여에 이어, 일정 시간 기간 동안 휴약하고, 이 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 주기 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성의 발달을 저감시키고, 하나의 요법의 부작용을 피하거나 저감시키고, 그리고/또는 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

- [0676] 따라서, 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 4 내지 6주 주기로 단일 또는 분할된 용량으로 매일 투여되고 약 1주 또는 2주의 휴약 기간을 갖는다. 이 주기 방법은 추가로 증가될 투약 주기의 빈도, 수 및 길이를 허용한다. 그러므로, 본 명세서에서는 특정 실시형태에 있어서, 단독으로 투여될 경우 전형적인 것보다 많은 주기에 대해서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체의 투여를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물, 예컨대, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 제2 활성 성분이 투여 중이지 않은 환자에서 용량-제한 독성을 전형적으로 유발할 수도 있는 더 많은 수의 주기에 대해서 투여된다.
- [0677] 일 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체는, 약 0.1 내지 약 150 mg/일의 용량에서 3 또는 4주 동안 매일 또는 연속적으로 투여되고 나서 1 또는 2주의 휴약을 갖는다.
- [0678] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와, 제2 활성 성분은, 4 내지 6주의 주기 동안, 제2 활성 성분보다 30분 내지 60분 전에 일어나는 화학식 I의 화합물의 투여와 함께 경구 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와, 제2 활성 성분의 병용은 매 주기에 약 90분에 걸쳐서 정맥내 주입에 의해 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 1 주기는 약 0.1 내지 약 150 mg/일의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체 또는 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 수화물, 공결정, 포접화합물 또는 다형체와, 약 50 내지 약 200 mg/m²/일의 제2 활성 성분을 3 내지 4주 동안 매일 투여와, 이어서 1 또는 2주의 휴약 기간을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 병용 치료가 환자에게 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 24 주기, 약 2 내지 약 16 주기, 또는 약 4 내지 약 3주기의 범위이다.
- [0679] **D. 환자 모집단**
- [0680] 본 명세서에서 제공되는 방법의 소정의 실시형태에 있어서, 대상체는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 보다 바람직하게는 비-인간 영장류이다. 특정 실시형태에 있어서, 대상체는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성 대상체일 수 있다.
- [0681] 본 명세서에서 제공되는 방법에 대해서 특히 유용한 대상체는 인간 암 환자, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병을 비롯한 백혈병으로 진단된 적이 있는 자들이다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체는 급성 전골수성 백혈병으로 진단된 적이 없다.
- [0682] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 정상보다 높은 아세포 개체군(blast population)을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 10%의 아세포 개체군을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 10 내지 15%의 아세포 개체군을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 15%의 아세포 개체군을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 15 내지 20%의 아세포 개체군을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 20%의 아세포 개체군을 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 약 10 내지 15%, 약 15 내지 20%, 또는 약 20 내지 25%의 아세포 개체군을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 10% 미만의 아세포 개체군을 갖는다. 본 명세서에 기재된 방법의 맥락에서, 10% 미만의 아세포 개체군을 갖는 유용한 대상체는, 당업계의 전문가의 판단에 따라서 임의의 이유로, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의한, 단독으로 또는 제2 활성제와 병용한 치료의 필요가 있는 대상체들을 포함한다.
- [0683] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 백혈병에 대한 대상체의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행도 점수에 기초하여 치료된다. ECOG 수행도는 0 내지 5의 스케일로 점수화될 수 있으며, 0은 무증상을 나타내고; 1은 증상은 있지만 완전히 보행 가능한 있는 것을 나타내며; 2는 증상이 있고 하루 동안 침대에서 50% 미만으로 있는 것을 나타내고; 3은 증상이 있고 침대에 50% 초과로 있지만, 침대에 묶여 있지 않은 것을 나타내며; 4는 침대에 묶여 있는 것을 나타내고; 5는 사망을 나타낸다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 0 또는 1의 ECOG 수행도 점수를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 0의 ECOG 수행도 점수를 갖는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 1의 ECOG 수행도 점수를 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 2의 ECOG 수행도 점수를 갖는다.

다.

- [0684] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 이전에 백혈병에 대해서 치료된 적이 없는 대상체의 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 동종이계 골수 이식을 받은 적이 없다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 줄기세포 이식을 받은 적이 없다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 하이드록시우레아 치료를 받은 적이 없다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 백혈병에 대한 어떠한 임상시험 제품으로 치료된 적이 없었다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 조직 글루코코르티코이드(systemic glucocorticoid)로 치료된 적이 없었다.
- [0685] 다른 실시형태에 있어서, 방법은 이전에 백혈병에 대해서 치료된 적이 있거나 현재 백혈병에 대해서 치료 중인 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 백혈병에 대해서 표준 치료 요법으로 이미 치료된 적이 있을 수 있거나 또는 현재 치료 중이다. 대상체는 당업계의 전문의에게 공지된 임의의 표준 백혈병 치료 요법으로 치료된 것이 있을 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 하나의 유도/재유도 또는 강화 AML 요법으로 이미 치료된 적이 있었다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 강화 요법의 일부로서 자가 골수 이식 또는 줄기세포 이식을 받았다. 몇몇 실시형태에 있어서, 골수 또는 줄기세포 이식은 본 명세서에서 제공되는 방법에 따른 치료 전 적어도 3개월에 일어났다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 하이드록시우레아 치료를 받았다. 몇몇 실시형태에 있어서, 하이드록시우레아 치료는 본 명세서에서 제공되는 방법에 따른 치료 전 24시간 이하에 일어났다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 시타라빈(아라-C)에 의한 유도 또는 강화 요법 전에 받았다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 조직 글루코코르티코스테로이드에 의한 치료를 받았다. 몇몇 실시형태에 있어서, 글루코코르티코스테로이드 치료는 본 명세서에 기재된 방법에 따라 치료하기 24시간 전보다 늦지 않게 일어났다. 다른 실시형태에 있어서, 방법은 표준 요법에 대해서 비반응성이지만 암에 대해서 이미 치료된 적이 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다.
- [0686] 또한 재발성 또는 불응성 백혈병을 지닌 대상체를 치료하는 방법이 포함된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 세계 보건 기구(WHO)에 의해 규정된 바와 같은 재발성 또는 불응성 AML 아형으로 진단된 적이 있었다. 재발성 또는 불응성 질환은 신규한 AML 또는 부차적인 AML, 예컨대, 요법-관련 AML(t-AML)일 수 있다.
- [0687] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 만성 골수성 백혈병(CML) 등과 같은 약물 저항성 백혈병을 치료하는데 이용된다. 따라서, 본 명세서에서 제공되는 화합물에 의한 치료는 다른 치료 방법에 반응하지 않는 환자에 대한 대안책을 제공할 수 있었다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이러한 다른 치료 방법은 글리백(등록상표)(이마티닙 메실산염)에 의한 치료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 필라텔피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+CML)의 치료 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 글리백(등록상표)(이마티닙 메실산염) 저항성 필라텔피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+CML)의 치료 방법이 제공된다.
- [0688] 또한 본 명세서에서 제공되는 방법은, 환자의 연령에 관계 없이 환자를 치료하는 것을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령군에서 더 일반적이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 18세이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 또는 70세 초과이다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 65세 미만이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 18세 미만이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 18, 15, 12, 10, 9, 8 또는 7세 미만이다.
- [0689] 몇몇 실시형태에 있어서, 방법은 어린 대상체가 방법으로부터 또한 유익할 수 있었지만, 적어도 50세의 대상체에서의 용도를 발견할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 55, 적어도 60, 적어도 65, 및 적어도 70세이다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 비정상 세포유전(adverse cytogenetics)을 갖는다. "비정상 세포유전"은 임의의 비이배체(nondiploid) 핵형 또는 3개 이상의 염색체 이상으로서 정의된다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 적어도 60세이고 비정상 세포유전을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 60 내지 65세이고 비정상 세포유전을 갖는다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 65 내지 70세이고 비정상 세포유전을 갖는다.
- [0690] 소정의 실시형태에 있어서, 치료된 대상체는 본 명세서에서 제공되는 방법에 따른 치료 3개월 이내에 심근경색의 병력을 갖지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 본 명세서에 제공되는 방법에 따른 치료 3개월 이내에 뇌혈관 사고 또는 일과성 허혈성 발작의 병력이 없다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체는 본 명세서에 제공되는 방법에 따른 치료 28일 이내에, 심부정맥 혈전증 또는 폐색전증을 포함하는 어떠한 혈전색전증도 겪지 않는다. 다른 실시형태에 있어서, 대상체는 조절되지 않은 파종성 혈관내 응고를 경험한 적이 없거나 경험하지 않는다.

- [0691] 암을 지닌 대상체는 이중성 임상 징후 및 다양한 임상 결과를 지니므로, 환자에게 부여된 치료는 그의/그녀의 예후에 따라서 변할 수 있다. 숙련된 임상가의 암을 지닌 개별 대상체를 치료하는데 효율적으로 이용될 수 있는, 특정 이차적 제제, 수술 종류 및 표준 요법 기반 비약물 종류를 과도한 실험 없이 용이하게 결정할 수 있을 것이다.
- [0692] 본 명세서에서 제공되는 화합물의 전술한 화합물 중 1종 이상 및 임의로 1종 이상의 추가의 약리학적으로 활성인 물질의 모든 적합한 조합이 본 명세서에서 상정되는 것이 이해될 것이다.
- [0693] **E. 약제학적 조성물의 제형**
- [0694] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 1종 이상의 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 함유한다.
- [0695] 화합물은 경구 투여용의 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 환제, 캡슐, 분말, 서방성 제형 또는 엘릭시르제 등과 같은 적절한 약제학적 제제로, 또는 안과용 또는 비경구 투여용의 멸균 용액 또는 현탁액으로뿐만 아니라, 경피 패취 제제 및 건조 분말 흡입기로 제형화될 수 있다. 전형적으로 위에서 기재된 화합물은 당업계에 충분히 공지된 수법 및 절차를 사용해서 약제학적 조성물로 제형화된다(예컨대, 문헌[Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999] 참조).
- [0696] 조성물에 있어서, 유효 농도의 1종 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 소정의 실시형태에 있어서, 조성물 내 화합물의 농도는, 투여 시, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 하나의 이상의 증상 및/또는 진행을 치료, 예방 또는 개선하는 양의 전달을 위하여 효과적이다.
- [0697] 전형적으로, 조성물은 단일 용량 투여를 위하여 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위하여, 화합물의 중량 분획은, 치료된 병태가 완화 또는 개선되도록 유효 농도에서 선택된 비히클 내에 용해, 현탁, 분산 또는 다르게는 혼합된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합하도록 당업자에게 공지된 임의의 이러한 담체를 포함한다.
- [0698] 또한, 화합물은 조성물 중 유일한 약제학적 활성 성분으로서 제형화될 수 있거나 또는 다른 활성 성분과 조합될 수 있다. 종양-표적화 리포솜 등과 같은 조직-표적화 리포솜을 포함하는 리포솜 현탁액은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 당업계에 공지된 바와 같이 제조될 수 있다. 요약하면, 다층 소포체(MLV)와 같은 리포솜은 플라스크의 내부 상에 계란 포스파티딜 콜린 및 뇌 포스파티딜 세린(7:3 몰비)을 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 인산염 완충 식염수 부족 2가 양이온(PBS) 중의 본 명세서에서 제공되는 화합물의 용액을 첨가하고, 플라스크는 지질막이 분산될 때까지 진탕시킨다. 얻어지는 소포체는 미봉입 화합물을 제거하기 위하여 세척되고, 원심 분리에 의해 펠렛화되고, 이어서 PBS 중에 재현탁된다.
- [0699] 활성 화합물은 치료된 환자에 대한 바람직하지 않은 부작용의 부재 시 치료적으로 유용한 효과를 발휘하는데 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체에 포함된다. 치료적 유효 농도는 본 명세서에 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 경험적으로 결정되고 이어서 이로부터 인간을 위한 투약량을 외삽할 수 있다.
- [0700] 약제학적 조성물 내 활성 화합물의 농도는, 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 비활성화 및 배설물, 화합물의 물리화학적 특징, 투약 스케줄, 및 투여량뿐만 아니라 당업자에게 공지된 기타 인자에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 고형 종양 및 혈액 종양 부담 비롯한 암의 증상 중 하나 이상을 개선하기에 충분하다.
- [0701] 소정의 실시형태에 있어서, 치료적 유효 투약량은 약 0.1 ng/ml 내지 약 50 내지 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 활성 성분의 혈청 농도를 생성해야만 한다. 일 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 1일당 체중 킬로그램당 약 0.001mg 내지 약 2000mg의 화합물의 투약량을 제공한다. 약제학적 투약 단위 형태는 투약 단위 형태당 약 1mg 내지 약 1000mg, 소정의 실시형태에 있어서, 약 10 내지 약 500mg의 필수 활성 성분 또는 필수 성분들의 조합을 제공하도록 제조된다.
- [0702] 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 또는 시간 간격에서 투여될 많은 보다 작은 용량으로 분할될 수 있다. 정확한 투약량 및 치료 지속 기간은 치료 중인 질환의 함수이고 공지된 시험 프로토콜을 이용해서 또는 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 외삽에 의해 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 투약량 값은 또한 경감될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있음에 유의해야 한다. 어떠한 특정 대상에 대하여, 특정 투약

요법이 개별적 필요 및 조성물의 투여를 관리하거나 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라서 시간 경과에 따라서 조정되어야 하며, 그리고 본 명세서에 기재된 농도 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다.

[0703] 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1종 이상의 유효 농도 또는 양은 약제학적 조성물을 형성하기 위하여 전신, 국소 또는 국부 투여를 위하여 적절한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 화합물은, 하나 이상의 증상을 개선, 또는 치료, 진행 지연 또는 예방을 위하여 유효한 양으로 포함된다. 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 흡수, 조직 분포, 비활성화, 활성 화합물의 배설물, 투약 스케줄, 투여된 양, 특정 제형뿐만 아니라 당업자에게 공지된 기타 인자에 좌우될 것이다.

[0704] 조성물은 경구, 비경구, 직장, 국소 및 국부를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 적절한 경로에 의해 투여되도록 의도된다. 경구 투여를 위하여, 캡슐 및 정제가 제형화될 수 있다. 조성물은 액체, 반액체 또는 고체 형태이며 각 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화된다.

[0705] 비경구, 진피내, 피하, 또는 국소 적용을 위하여 이용되는 용액 또는 현탁액은 이하의 성분들 중 임의의 것을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 식염 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 다이메틸 아세트아마이드 또는 기타 합성 용매; 항미생물제, 예컨대, 벤질 알코올 및 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 및 중황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트르산염 및 포스페이트; 및 긴장성 조절제, 예컨대, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리, 플라스틱 또는 다른 적절한 재료로 만들어진 앰플, 펜, 일회용 주사기 또는 단일 또는 다회 용량 바이알에 봉입될 수 있다.

[0706] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내고 있는 경우에, 화합물을 가용화시키는 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 다이메틸설폭사이드(DMSO) 등과 같은 공용매를 이용하는 것, 트윈(TWEEN)(등록상표) 등과 같은 계면활성제를 이용하는 것 또는 수성 중탄산나트륨 중 용해를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0707] 화합물(들)의 혼합 또는 첨가 시, 얻어지는 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있다. 얻어지는 혼합물의 형태는 의도된 투여 모드, 선택된 담체 또는 비히클 내의 화합물의 용해도를 포함하는 다수의 인자에 좌우된다. 유효 농도는 치료된 질환, 장애 또는 병태의 증상을 개선하는데 충분하고, 경험적으로 결정될 수 있다.

[0708] 약제학적 조성물은, 적절한 양의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 정제, 캡슐, 환제, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 오일 물 에멀전 등과 같은 단위 투약 형태로 인간 및 동물에게 투여하기 위하여 제공된다. 약제학적으로 치료적 활성 화합물 및 이의 염은 단위 투약 형태 또는 다회 투약 형태로 제형화되고 투여된다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 단위 용량 형태는 인간 및 동물 대상체에 적합하고 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각 단위 용량은 요구되는 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 회합하여 목적으로 하는 치료 효과를 생성하는데 충분한 미리 결정된 양의 치료적 활성 화합물을 함유한다. 단위 용량 형태의 예는 앰플 및 주사기 그리고 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 용량 형태는 그의 분획으로 또는 다회로 투여될 수 있다. 다회 용량 형태는 분리된 단위 용량 형태로 투여되도록 단일 용기 내에 포장된 복수의 동일한 단위 투약 형태이다. 다회 용량 형태의 예는 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 갈런의 병을 포함한다. 그러므로, 다회 용량 형태는 포장시 분리되지 않은 다수의 단일 용량이다.

[0709] 서방성 제제가 또한 제조될 수 있다. 서방성 제제의 적절한 예는 본 명세서에서 제공되는 화합물을 함유하는 고형의 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이러한 매트릭스는 정형화된 물품, 예컨대, 필름, 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방성 매트릭스의 예는 이온영동 패취, 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드, L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대, 루프론 데포(LUPRON DEPOT)(상표명)(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사 가능한 미소구), 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시뷰티르산을 포함한다. 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산 등과 같은 중합체가 100 일 넘는 동안 분자의 유리를 가능하게 하는 한편, 소정의 하이드로겔은 보다 짧은 시간 기간 동안 단백질을 유리시킨다. 캡슐화된 화합물들이 장시간 동안 신체 내에 잔류되는 경우, 이들은 37°C에서 수분에 노출시킨 결과로서 변성되거나 응집될 수 있고, 결과적으로 생물학적 활성의 손실 및 그들의 구조의 가능한 변화를 초래할 수 있다. 합리적인 전략은, 연루되는 작용 기전에 따라 안정화를 위하여 고안될 수 있다. 예를 들어, 응집 기전이 티오-다이설파이드 교환을 통해 분자간 S-S 결합 형성이 되는 것이 발견된 경우, 안정화는 설피드릴 잔기를 변

형시킴, 산성 용액으로부터 동결건조시키고, 적절한 첨가제를 이용해서 수분 함량을 제어하고, 그리고 특정 중합체 매트릭스 조성물을 개발함으로써 달성될 수 있다.

[0710] 0.005% 내지 100% 범위의 활성 성분과 비독성 담체로 이루어진 잔부를 함유하는 투약 형태 또는 조성물이 제조될 수 있다. 경구 투여를 위하여, 약제학적으로 허용 가능한 비독성 조성물은, 예를 들어 약제학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 셀룰로스 유도체, 나트륨 크로스카멜로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 또는 나트륨 사카린 등과 같은 통상적으로 이용되는 부형제의 혼입에 의해 형성된다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말 및 서방성 제형을 포함하며, 예컨대, 이식 및 미세 캡슐화 전달 시스템, 및 생분해성, 생체 적합성 중합체, 예를 들어, 폴라젠, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 폴리옥소에스터, 폴리락트산 및 기타 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이들 조성물의 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 상정되는 조성물은 약 0.001% 내지 100%, 소정의 실시형태에 있어서, 약 0.1 내지 85% 또는 약 75 내지 95%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0711] 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 신체로부터의 신속한 제거에 대하여 화합물을 보호하는 담체, 예컨대, 시간 방출 제형 또는 코팅으로 제조될 수 있다.

[0712] 조성물은 목적으로 하는 특성의 조합을 얻기 위하여 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 유리하게는, 산화적 스트레스에 관련된 질환과 같은 위에서 언급된 질환 또는 의학적 병태 중 하나 이상을 치료하는데 가치있는 것으로 일반적인 분야에 공지된 다른 약리학 제와 함께 치료적 또는 예방적 목적을 위하여 투여될 수 있다. 그러한 병용 치료는 본 명세서에 제공되는 조성물 및 치료 방법의 또 다른 양상을 구성하는 것으로 이해되어야 한다.

[0713] 본 명세서에서 제공되는 락토스-무함유 조성물은 당업계에 충분히 공지되고 예를 들어, 미국 약전(USP) SP (XXI)/NF (XVI)에 나열되어 있는 특정 부형제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 락토스-무함유 조성물은 약제학적으로 상용성이고 약제학적으로 허용 가능한 양의 활성 성분, 결합제/충전제, 및 윤활제를 함유한다. 예시적인 락토스-무함유 투약 형태는 활성 성분, 미세결정질 셀룰로스, 전산화 전분 및 스테아르산마그네슘을 함유한다.

[0714] 추가로 본 명세서에서 제공되는 화합물을 함유하는 무수 약제학적 조성물 및 투약 형태가 포함된다. 예를 들어, 물(예컨대, 5%)의 첨가는 저장 수명 또는 시간 경과에 따른 제형의 안정성 등과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 보관을 시뮬레이션하는 수단으로서 약학 분야에서 널리 허용된다. 예를 들어, 문헌[Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조. 사실상, 물 및 열은 몇몇 화합물의 분해를 촉진시킨다. 따라서, 물의 제형에 대한 효과는 수분 및/또는 습도가 통상적으로 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 제형의 사용 중에 조우하게 되므로 상당히 중요할 수 있다.

[0715] 본 명세서에서 제공되는 무수 약제학적 조성물 및 투약 형태는 성분 및 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용해서 제조될 수 있다. 1급 또는 2급 아민을 포함하는 적어도 1종의 활성 성분 및 락토스를 포함하는 약제학적 조성물 및 투약 형태는, 제조, 포장 및/또는 보관 중에 습기 및/또는 습도와 관련된 실질적인 접촉이 예상되는 경우 무수이다.

[0716] 무수 약제학적 조성물은, 그의 무수 속성이 유지되도록 제조되고 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물들은 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료들을 이용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예컨대, 바이알), 블리스 터 팩 및 스트립 팩을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0717] E-1. 경구 투약 형태

[0718] 경구 약제학적 투약 형태는 고체, 겔 또는 액체이다. 고체 투약 형태는 정제, 캡슐, 과립, 및 벌크 분말이다. 경구 정제의 유형은 압착형, 씹을 수 있는 로젠지, 및 장용 코팅되거나 설탕 코팅되거나 또는 필름 코팅된 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 캡슐일 수 있는 한편, 과립 및 분말은 당업자에게 공지된 다른 성분들의 조합으로 비발포 또는 발포 형태로 제공될 수도 있다.

[0719] 소정의 실시형태에 있어서, 제형은 캡슐 또는 정제와 같은 고체 투약 형태이다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 다음 성분, 또는 유사한 속성의 화합물 중 어느 것인가를 함유할 수 있다: 바인더; 희석제; 붕해제; 윤활제; 활택제; 감미제; 및 향미제.

[0720] 결합제의 예는 미세결정질 셀룰로스, 트래거캔트 겔, 글루코스 용액, 아카시아 점질물, 젤라틴 용액, 수크로스

및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제는 탭크, 전분, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘, 석송 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 인산이칼슘을 포함한다. 활택제는 콜로이드성 이산화규소를 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다. 봉해제는 크로스카멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로스, 한천 및 카르복시메틸셀룰로스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어, 착색제는 승인 확인된 수 가용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물; 및 알루미늄 수화물 상에 현탁된 수 불용성 FD 및 C 염료 중 어느 것인가를 포함한다. 감미제는 수크로스, 락토스, 만니톨 및 사카린과 같은 인공 감미제, 및 임의의 개수의 분무 건조된 향미제를 포함한다. 향미제는 과일과 같은 식물에서 추출한 천연향, 및 예컨대, 페퍼민트 및 살리실산메틸을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 좋은 맛 감각을 내는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올레에이트, 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 제토 코팅제는 지방산, 지방, 왁스, 셀락(shellac), 암모니아 셀락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅제는 하이드록시에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다.

[0721] 경구 투여가 요망되는 경우, 화합물은 위의 산성 환경으로부터 보호하는 조성물로 제공될 수 있었다. 예를 들어, 조성물은 위장에서 그의 온전성을 유지하고, 소장에서 활성 화합물을 방출하는 장용성 코팅으로 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 제산제 또는 다른 그러한 성분과 함께 제형화될 수 있다.

[0722] 투약 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질에 부가해서, 지방산 오일 등과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투약 단위 형태는, 투약량 단위의 물리적 형태를 변화시키는 각종 기타 물질, 예를 들어, 설탕의 코팅제 및 기타 장용제를 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭시르제, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 스프링클, 츄잉검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물 이외에, 감미제로서의 수크로스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 풍미제를 함유할 수 있다.

[0723] 활성 물질은 또한 목적으로 하는 작용을 손상시키지 않는 기타 활성 물질과, 또는 제산제, H₂ 차단제 및 이노제와 같은, 원하는 작용을 보충하는 물질과 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 약 98중량%까지의 보다 높은 농도의 활성 성분이 포함될 수 있다.

[0724] 정제에 포함되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 결합제, 윤활제, 희석제, 봉해제, 착색제, 향미제 및 습윤제이다. 장용 코팅된 정제는, 장용 코팅이기 때문에, 위산의 작용에 저항하고 중성 또는 알칼리성 장내에서 용해 또는 봉해된다. 설탕 코팅 정제는 약제학적으로 허용 가능한 물질의 서로 다른 층들이 적용되는 압착 정제이다. 필름 코팅된 정제는 중합체 또는 다른 적합한 코팅제로 코팅된 압착 정제이다. 다수의 압착 정제는 앞서 언급된 약제학적으로 허용 가능한 물질을 이용하는 하나 이상의 압착 사이클에 의해 제조된 압착 정제이다. 착색제는 또한 상기 투약 형태에서 사용될 수 있다. 향미제 및 감미제는 압착 정제, 설탕 코팅된, 다수 압착된 및 씹어 먹을 수 있는 정제에 사용된다. 향미제 및 감미제는 씹어 먹을 수 있는 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0725] 액체 경구 투약 형태는, 수성 용액, 에멀전, 현탁액, 비발포 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포 과립으로부터 재구성된 발포 제제를 포함한다. 수성 용액은, 예를 들어, 엘릭시르제 및 시럽을 포함한다. 에멀전은 수중유 또는 유중수이다.

[0726] 엘릭시르제는 투명하고 달콤하며 하이드로알코올성 제제이다. 엘릭시르제에 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로스의 농축된 수성 용액이며, 보존제를 함유할 수도 있다. 에멀전은 하나의 액체가 다른 액체를 통해서 작은 구체의 형태로 분산되어 있는 2상 시스템이다. 에멀전에 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 현탁액은 약제학적으로 허용 가능한 현탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투약 형태로 재구성될, 비발포 과립에 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함한다. 액체 경구 투약 형태로 재구성될, 발포 과립에 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은, 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함한다. 착색제 및 향미제가 상기 투약 형태 모두에 이용된다.

[0727] 용매는 글리세린, 솔비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 보존제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 나트륨 벤조에이트 및 알코올을 포함한다. 에멀전에 이용되는 수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트래거캔트, 벤토나이트 및 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트와 같은 계면 활성제를 포함한다. 현탁제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트래거캔칸트, 비검(Veegum) 및 아카시아를 포함한다. 희석제는 락토스 및 수크로스를 포함한다. 감미제는 수크로스, 시럽, 글리세린 및 인

공 감미제, 예컨대, 사카린을 포함한다. 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터를 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 중탄산나트륨 및 탄산나트륨을 포함한다. 착색제는 승인 확인된 수 가용성 FD 및 C 염료, 및 이들의 혼합물 중 어느 것인가를 포함한다. 향미제는 과일과 같은 식물에서 추출한 천연향과 좋은 맛 감각을 내는 화합물의 합성 배합물을 포함한다.

[0728] 고체 투약 형태를 위하여, 예를 들어 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트라이글리세라이드 중의 용액 또는 현탁액은 젤라틴 캡슐 내에 캡슐화된다. 이러한 용액과, 제제 및 이의 캡슐화는 미국 특허 제4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에 개시되어 있다. 액체 투약 형태를 위하여, 용액은, 예컨대, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은, 투여를 위하여 용이하게 측정되도록, 충분한 양의 약제학적으로 허용 가능한 액체 담체, 예컨대, 물로 희석시킬 수 있다.

[0729] 대안적으로, 액체 또는 반고체 경구 제형은 식물성 오일, 글리콜, 트라이글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스터(예컨대, 프로필렌 카보네이트) 및 기타 이러한 담체 중에 활성 화합물 또는 염을 용해 또는 분산시키고, 이들 용액 또는 현탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 셸(shell)에 캡슐화함으로써 제조될 수 있다. 기타 유용한 제형은, 본 명세서에서 제공되는 화합물을 함유하는 것들, 1,2-다이메톡시메탄, 다이글라임, 트라이글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-550-다이메틸 에터, 폴리에틸렌 글리콜-750-다이메틸 에터(여기서 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함)를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 다이알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 및 1종 이상의 항산화제, 예컨대, 뷰틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 뷰틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 솔비톨, 인산, 티오다이프로피온산 및 이의 에스터, 및 다이티오카바메이트를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0730] 기타 제형은 약제학적으로 허용 가능한 아세탈을 포함하는 수성 알코올 용액을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이들 제형에 이용되는 알코올은 1개 이상의 하이드록실기를 가진 약제학적으로 허용 가능한 수-혼화성 용매이며, 그 예는 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 아세탈은 아세트알데하이드 다이에틸 아세탈 등과 같은 저급 알킬 알데하이드의 다이(저급 알킬) 아세탈을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다.

[0731] 모든 실시형태에 있어서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변경시키거나 유지시키기 위하여 당업자에 의해 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이들은 페닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 등과 같은 통상의 장용 분해성 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0732] E-2. 주사제, 용액 및 에멀전

[0733] 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여가 또한 본 명세서에서 상정된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서의 통상의 형태, 주사 전 액체 중에 용액 또는 현탁액용으로 적합한 고체 형태, 또는 에멀전으로서 제조될 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들어, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 필요한 경우, 투여될 약제학적 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 향상제, 및 기타 이러한 제제, 예컨대, 아세트산나트륨, 모노라우르산솔비탄, 트라이에탄올아민 올레에이트 및 사이클로텍스트린 등과 같은 미량의 독성 보조 물질을 함유할 수 있다. 일정한 수준의 투약량이 유지되도록 서방성 또는 방출 지속성 시스템의 이식이 또한 본 명세서에서 상정된다. 요약하면, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 고형 내부 매트릭스, 예컨대, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리뷰틸메타크릴레이트, 가소화 또는 경질 폴리염화비닐, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소뷰틸렌, 폴리뷰타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 가교된 부분 가수분해된 폴리비닐아세테이트(이는 외측 중합체막에 의해 둘러싸여 있음), 예컨대, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리염화비닐, 비닐아세테이트와의 염화비닐 공중합체, 염화비닐리덴, 에틸렌 및 프로필렌, 아이오노머 폴리에틸렌테레프탈레이트, 뷰틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체(이는 체액에 불용성임)에 분산될 수 있다. 활성 성분은 이어서 방출 속도 조절 단계에서 상기 외측 중합체 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 성분의 백분율은 그의 특정 속성뿐만 아니라 대상체의 요구에 고도로 의존한다.

- [0734] 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여용의 제제는, 주사를 위한 준비된 멸균 용액, 사용 직전에 용매와 배합될 준비가 된 멸균 건조 가용성 제품, 예컨대, 동결건조된 분말, 예를 들어, 피하주사 정제, 주사를 위하여 준비가 된 멸균 현탁액, 사용 직전에 비히클과 배합될 준비가 된 불용성 제품 및 멸균 에멀전을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.
- [0735] 정맥내 투여되는 경우, 적절한 담체는 생리 식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 및 예컨대, 글루코스, 폴리 에틸렌 글리콜, 폴리 프로필렌 글리콜 및 이들의 혼합물과 같은 증점제 및 가용화제를 함유하는 용액을 포함한다.
- [0736] 비경구 제제에 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 향미생물제, 등장화제, 완충제, 항산화제, 국부 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 봉쇄제 또는 킬레이트제 및 기타 약제학적으로 허용 가능한 물질을 포함한다.
- [0737] 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 텍스트로스 및 락트산화 링거 주사액을 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 기원의 고정유, 면실유, 옥수수유, 참기름 및 낙화생유를 포함한다. 정균적 또는 정진균적 농도의 향미생물제는 페놀 또는 크레졸, 머큐리얼, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p 하이드록시벤조산 에스터, 티멜로살, 염화벤잘코늄 및 염화벤제토늄을 포함하는 다회 용량 용기에 포장된 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장화제는 염화나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 완충제는 포스페이트 및 시트르산염을 포함한다. 항산화제는 중화산나트륨을 포함한다. 국부 마취제는 프로카인 염산염을 포함한다. 현탁제 및 분산제는 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리폴베이트 80(트윈(등록상표) 80)을 포함한다. 금속 이온의 봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 또한 수 혼화성 비히클용의 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 그리고 pH 조절용의 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.
- [0738] 주사제가 목적으로 하는 약리학적 효과를 내기 위한 유효량을 제공하도록 약제학적 활성 화합물의 농도는 조절된다. 정확한 용량은 당업계에 공지된 바와 같이 환자 또는 동물의 연령, 체중 및 병태에 좌우된다.
- [0739] 단위 용량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘을 가진 주사기에 포장되어 있다. 당해 분야에서 공지되고 실시되는 바와 같이, 비경구 투여를 위한 모든 제제는 멸균되어야 한다.
- [0740] 예시적으로, 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 모드이다. 또 다른 실시형태는 원하는 약리학적 효과를 내기 위하여 필요에 따라서 주입된 활성 물질을 함유하는 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액이다.
- [0741] 주사제는 국부 및 전신 투여를 위해 설계된다. 전형적으로 치료적 유효 투약량은 치료된 조직(들)에 적어도 약 0.1% w/w 이상 내지 약 90% w/w 이상, 예컨대, 1% w/w 초과 농도의 활성 화합물을 함유하도록 제형화된다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나, 또는 시간 간격에서 투여될 많은 보다 작은 용량으로 분할될 수 있다. 정확한 투약량 및 치료 지속 기간은 치료 중인 질환의 함수이고 공지의 시험 프로토콜을 이용해서 또는 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 외삽에 의해 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 투약량 값은 또한 경감될 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있음에 유의해야 한다. 어떠한 특정 대상에 대하여, 특정 투약 요법이 개별적 필요 및 조성물의 투여를 관리하거나 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라서 시간 경과에 따라서 조정되어야 하며, 그리고 본 명세서에 기재된 농도 범위는 단지 예시적이며 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하도록 의도된 것이 아님이 이해되어야 한다.
- [0742] 화합물은 미분화 또는 다른 적합한 형태로 현탁될 수 있거나, 또는 더욱 용해성인 활성 제품을 생산하기 위하여 또는 전구약물을 생산하기 위하여 유도체화될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 모드 및 선택된 담체 또는 비히클 중의 화합물의 용해도를 비롯한 다수의 인자에 좌우된다. 유효 농도는 병태의 증상을 개선시키는데 충분하고 경험적으로 결정될 수 있다.
- [0743] **E-3. 동결건조된 분말**
- [0744] 본 명세서에서 관심으로 하는 것 중에, 또한 용액, 에멀전 및 기타 혼합물로서 투여하기 위하여 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이 있다. 이들은 또한 고체 또는 겔로서 재구성되고 제형화될 수 있다.
- [0745] 멸균 동결건조된 분말은, 적합한 용매 중에서, 본 명세서에서 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 용해시킴으로써 제조된다. 용매는, 안정성을 향상시키는 부형제, 또는 분말 및 당해 분말로부터 제조되는 재구성된 용액의 기타 약리학적 성분을 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 텍스트로스, 솔비톨, 프럭

토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 제제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 용매는, 또한 일 실시형태에 있어서, 약 중성 pH에서, 시트르산염, 나트륨 또는 인산칼륨 등과 같은 완충제, 또는 당업자에게 공지된 기타 이러한 완충제를 함유할 수 있다. 당업자에게 공지된 표준 조건 하에서 용액의 후속의 멸균 여과에 이은 동결 건조는 목적으로 하는 제형을 제공한다. 일반적으로, 생성된 용액은 동결 건조용 바이알에 배분될 것이다. 각 바이알은 단일 투약량(10 내지 1000mg 또는 100 내지 500mg을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님) 또는 화합물의 다회 투약량을 함유할 것이다. 동결 건조된 분말은 약 4℃ 내지 실온 등과 같은 적절한 조건 하에 보관될 수 있다.

[0746] 주사용수를 이용한 이 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위하여, 약 1 내지 50mg, 약 5 내지 35mg, 또는 약 9 내지 30mg의 동결 건조된 분말을 멸균수 또는 다른 적합한 담체 1ml당 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 따라 달라진다. 이러한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0747] E-4. 국소 투여

[0748] 국소 혼합물은 국부 및 전신 투여를 위하여 기재된 바와 같이 제조된다. 얻어진 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀전 등일 수 있고, 그리고 크림, 겔, 연고, 에멀전, 용액, 엘릭시르제, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 폼, 에어로졸, 관개, 스프레이제, 좌제, 붕대, 피부 패취 또는 국소 투여에 적합한 기타 제형으로서 제형화된다.

[0749] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예컨대 흡입에 의하는 등의 국소 적용을 위하여 에어로졸로서 제형화될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호 참조, 이들은 염증성 질환, 특히 천식의 치료를 위하여 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기재하고 있다). 호흡기관에의 투여를 위한 이들 제형은, 단독으로 또는 불활성 담체, 예컨대, 락토스와 병용하여, 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태로, 또는 취입용의 미세 분말로서의 형태일 수 있다. 이러한 경우, 제형의 입자는 50 마이크론 미만 또는 10 마이크론 미만의 직경을 가질 것이다.

[0750] 화합물은 국부 또는 국소 적용을 위하여, 예컨대, 피부 및 예컨대, 눈에 등과 같이 점막에의 국소 적용을 위하여, 겔, 크림 및 로션의 형태로 그리고 눈에 적용하기 위하여 또는 낭내 또는 척수 적용을 위하여 제형화될 수 있다. 국소 투여는, 경피 전달을 위하여, 그리고 또한 눈이나 점막에 의 투여를 위하여, 또는 흡입 요법을 위하여 상정된다. 활성 화합물을 단독으로 또는 다른 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 조합한 비강 용액도 투여될 수 있다.

[0751] 이들 용액, 특히 안과용 용도를 위하여 의도된 것들은 적절한 염과 함께 pH 약 5 내지 7, 0.01% 내지 10%의 등장성 용액으로서 제형화될 수 있다.

[0752] E-5. 기타 투여 경로를 위한 조성물

[0753] 기타 투여 경로, 예컨대, 국소 적용, 경피 패취 및 직장 투여가 또한 본 명세서에서 상정된다.

[0754] 예를 들어, 직장 투여용 약제학적 투약 형태는 전신 효과를 위한 직장 좌약, 캡슐 및 정제이다. 직장 좌약은 직장내 삽입용 고체를 의미하며, 이는 본 명세서에서 1종 이상의 약리학적 또는 치료적 활성 성분을 방출하기 위하여 체온에서 용융 또는 연화된다. 직장 좌약에 이용되는 약제학적으로 허용 가능한 물질은 융점을 높이는 기재 또는 비히클 및 제제이다. 염기의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린 젤라틴, 카보왁스(폴리옥시 에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노, 다이 및 트라이글리세라이드의 적절한 혼합물을 포함한다. 각종 기체의 조합이 이용될 수 있다. 좌제의 융점을 높이기 위한 제제는 경랍 및 왁스를 포함한다. 직장 좌제는 압축 방법에 의해 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 좌약의 예시적인 중량은 약 2 내지 3 그램이다.

[0755] 직장 투여용 정제 및 캡슐은 동일한 약제학적으로 허용 가능한 물질을 사용하여 그리고 경구 투여용 제형과 동일한 방법에 의해서 제조된다.

[0756] E-6. 서방성 조성물

[0757] 본 명세서에서 제공되는 활성 성분은 당업자에게 충분히 공지된 방출 조절 수단에 의해 또는 전달 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 그 예는, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 제4,008,719호, 제5,674,533호, 제5,059,595호, 제5,591,767호, 제5,120,548호, 제5,073,543호, 제5,639,476호, 제5,354,556호, 제5,639,480호, 제5,733,566호, 제5,739,108호, 제5,891,474호, 제5,922,356호, 제5,972,891호, 제5,980,945호, 제5,993,855호, 제6,045,830호, 제6,087,324호, 제6,113,943호, 제6,197,350호, 제6,248,363호, 제6,264,970호, 제6,267,981호, 제6,376,461호, 제6,419,961호, 제6,589,548호, 제6,613,358호, 제6,699,500호 및 제6,740,634호에 기재된 것들을 포함하지만

이들로 제한되는 것은 아니며, 이들 문헌은 각각 참고로 본 명세서에 편입된다. 이러한 투약 형태는, 다양한 비율로 목적으로 하는 방출 프로파일을 제공하기 위하여, 예를 들어, 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 침투막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소구체, 또는 이들의 조합을 이용하는 1종 이상의 활성 성분의 서방성 또는 방출-조절을 제공하는데 이용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 것들을 비롯하여 당업자에게 공지된 적절한 방출 제어된 제형이 본 명세서에 제공된 활성 성분과 함께 이용하기 위하여 용이하게 선택될 수 있다.

[0758] 모든 방출-조절 약제학적 제품은 그들의 비제어 대응물에 의해 달성되는 것에 비해서 약물 요법을 개선하는 공통의 목적을 가지고 있다. 일 실시형태에 있어서, 의약 치료에 최적으로 설계된 방출-조절 제제의 사용은 최소의 시간량에서 당해 병태를 치유 또는 조절하는데 이용되는 최소의 약물 물질을 특징으로 한다. 소정의 실시형태에 있어서, 방출-조절 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 저감된 투약 빈도 및 증가된 환자 순응성을 포함한다. 또한, 방출-조절 제형은 작용 또는 약물의 혈중 농도와 같은 기타 특성의 개시 시간에 영향을 주기 위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예컨대, 역효과)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0759] 대부분의 방출-조절 제형은, 초기에 목적으로 하는 치료 효과를 신속하게 내는 약물(활성 성분)의 양을 방출하고, 점차적으로 그리고 연속적으로 연장된 시간 기간에 걸쳐서 이 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 유지하기 위하여 다른 양의 약물을 방출하도록 설계된다. 신체 내에서 이러한 이러한 수준의 약물을 유지하기 위하여, 약물은 신체로부터 대사되고 분비되는 약물의 양을 대체하게 되는 속도에서 투약 형태로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 방출-조절은, pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 각종 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0760] 소정의 실시형태에 있어서, 제제는 정맥내 주입, 이식 가능한 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜, 또는 기타 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)] 참조). 다른 실시형태에 있어서, 중합체성 재료가 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 방출 조절 시스템은 치료 표적 부근에 배치될 수 있고, 즉, 이와 같이 해서 전체 용량의 분획만을 필요로 한다(예컨대, 문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조).

[0761] 몇몇 실시형태에 있어서, 방출 조절 디바이스는 종양 또는 부적절한 면역 활성화 부위 부근에서 대상체 내로 도입된다. 기타 방출 조절 시스템은 Langer(*Science* 249:1527-1533 (1990))에 의한 검토에서 논의되어 있다. 활성 성분은 고형 내부 매트릭스, 예컨대, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 경질 폴리염화비닐, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리아이소프렌, 폴리아이소부틸렌, 폴리부타다이엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대, 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 가교된 부분 가수분해된 폴리비닐아세테이트(이는 외측 중합체막에 의해 둘러싸여 있음), 예컨대, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화 폴리에틸렌, 폴리염화비닐, 비닐 아세테이트와의 염화비닐 공중합체, 염화비닐리덴, 에틸렌 및 프로필렌, 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체(이는 체액에 불용성임)에 분산될 수 있다. 활성 성분은 이어서 방출 속도 조절 단계에서 상기 외측 중합체성 막을 통해 확산된다. 이러한 비경구 조성물에 함유된 활성 성분의 백분율은 그의 특정 속성뿐만 아니라 대상체의 요구에 고도로 의존한다.

[0762] E-7. 표적화 제형

[0763] 본 명세서에서 제공되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 또한 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체 또는 다른 영역에 표적화되도록 제형화될 수 있다. 이러한 많은 표적화 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 그러한 표적화 방법은 본 조성물에서 사용하기 위해 본 명세서에서 상정된다. 표적화 방법의 비제한적인 예에 대해서는, 예컨대, 미국 특허 제6,316,652호, 제6,274,552호, 제6,271,359호, 제6,253,872호, 제6,139,865호, 제6,131,570호, 제6,120,751호, 제6,071,495호, 제6,060,082호, 제6,048,736호, 제6,039,975호, 제6,004,534호, 제5,985,307호, 제5,972,366호, 제5,900,252호, 제5,840,674호, 제5,759,542호 및 제5,709,874호를 참조한다.

[0764] 일 실시형태에 있어서, 종양-표적화 리포솜 등과 같은 조직-표적화 리포솜을 포함하는 리포솜 현탁액들이 또한

약제학적으로 허용 가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 요약하면, 다층 소포체(MLV)와 같은 리포솜은 플라스크의 내부 상에 계란 포스파티딜 콜린 및 뇌 포스파티딜 세린(7:3 몰비)을 건조 시킴으로써 형성될 수 있다. 인산염 완충 식염수 부족 2가 양이온(PBS) 중의 본 명세서에서 제공되는 화합물의 용액을 첨가하고, 플라스크는 지질막이 분산될 때까지 진탕시킨다. 얻어지는 소포체는 미봉입 화합물을 제거하기 위하여 세척되고, 원심 분리에 의해 펠렛화되고, 이어서 PBS 중에 재현탁된다.

E-8. 제조 물품

화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 포장 재료, 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 하나 이상의 증상 또는 진행의 치료, 예방 또는 개선에 사용되는 본 명세서에서 제공되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 고형 종양 및 혈액 매개 종양을 비롯한 암의 하나 이상의 증상 또는 진행의 치료, 예방 또는 개선에 사용되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품으로서 포장될 수 있다.

본 명세서에서 제공되는 제조 물품은 포장 재료를 포함한다. 의약품 포장에 사용하기 위한 포장 재료는 당업자에게 잘 알려져 있다. 예컨대, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호 참조. 약제학적 포장 재료의 예는 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 펜, 병 및 임의의 포장 재료를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 제공되는 화합물 및 조성물의 제형의 다양한 배열이 상정된다.

F. 화합물의 활성의 평가

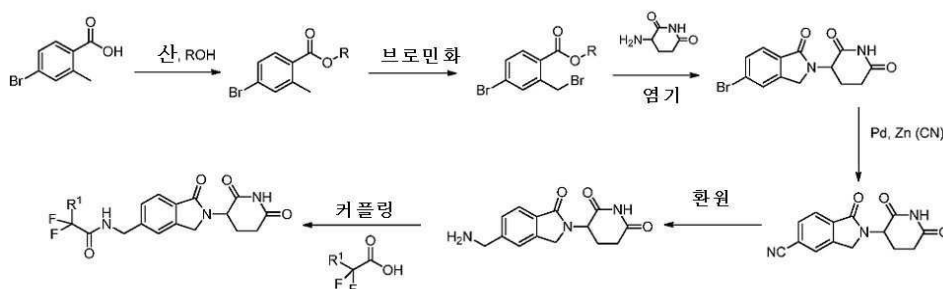
표준 생리학, 약리학 및 생화학적 절차는 목적으로 하는 항증식 활성을 갖는 것들을 동정하기 위하여 화합물을 시험하는데 이용 가능하다.

이러한 검정법은, 예를 들어, 결합 검정법, 방사능 내포 검정법뿐만 아니라, 세포 기반 검정법 등과 같은 다양한 생화학적 검정법을 포함한다.

G. 화합물의 제조

본 명세서에 제공되는 화합물은 당업자에게 공지된 방법 및 본 명세서의 실시예 부분과 이의 일상적인 변형들에 기재된 것과 유사한 이하의 절차에 의해 제조될 수 있다.

화합물의 제조를 위한 전형적인 반응식은 아래에 도시된다.



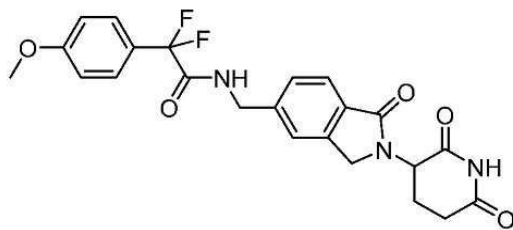
이상의 상세한 설명 및 첨부된 실시예는 단지 예시이며, 본 주제의 범위에 제한으로서 간주되지 않는 것으로 이해된다. 개시된 실시형태에 다양한 변화 및 변형이 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에서 제공되는 화학 구조, 치환체, 유도체, 중간체, 합성, 제형 및/또는 사용 방법에 관련된 것들을 제한 없이 포함하는 이러한 변경 및 수정은 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본 명세서에 인용된 미국 특허 및 공보는 참고로 편입된다.

6. 실시예

본 발명의 특정 실시형태들은 이하의 비제한적인 실시예에 의해 설명된다.

실시예 1

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시페닐)아세트 아마이드의 합성



[0780]

[0781]

메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트: 메탄올(1ℓ) 중 4-브로모-2-메틸벤조산(100g, 465.02 mmol), 농황산(52mℓ)을 합하여 65℃로 18시간 동안 가열하였다. 이 반응물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트(500mℓ)로 희석시키고, 포화 중탄산나트륨 용액(150mℓ), 물(200mℓ), 염수(250mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 상을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 더욱 건조시켜, 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(102g, 445.27 mmol, 95% 수율)를 적색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-d₁) δ 7.78 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0782]

메틸-4-브로모-2-(브로모메틸) 벤조에이트: 아세트나이트릴(600mℓ) 중 메틸 4-브로모-2-메틸벤조에이트(102g, 445.27 mmol), NBS(79.2g, 445.27 mmol), 아조-아이소부티로나이트릴(2.58g, 16 mmol)을 배합하고 85℃에서 18시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔사에 다이클로로메탄(150mℓ)을 첨가하였다. 얻어진 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축시키고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(헥산 중 0 내지 4% EtOAc)에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 더욱 건조시켜, 메틸-4-브로모-2-(브로모메틸) 벤조에이트(100g, 324.70 mmol, 72.9% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, 다이메틸설폭사이드-d₆) δ 7.88 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

[0783]

3-(5-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온: 메틸-4-브로모-2-(브로모메틸) 벤조에이트(100g, 324.70 mmol), 3-아미노피페리딘-2,6-다이온.염산염(53.2g, 324.70 mmol), 트라이에틸아민(113.29mℓ, 811.75 mmol), 및 건조 다이메틸폼아마이드(400mℓ)를 배합하여 실온에서 불활성 분위기 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 5℃로 냉각시키고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하면서 물(400mℓ), 아세트산(115mℓ), 다이에틸에터(300mℓ)로 희석시켰다. 얻어진 고체를 여과시키고, 에터(100mℓ)로 세척하고 나서, 고진공 하에 더욱 건조시켜, 3-(5-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(46g, 142.35 mmol, 43.8% 수율)을 밝은 청색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 325.0 [M+1]⁺.

[0784]

2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카보나이트릴: 3-(5-브로모-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(46g, 142.35 mmol), 1,1'-비스(다이페닐닐포스포노)페로센(788mg, 1.423 mmol), 사이안화아연(25g, 213.52 mmol), 아세트산아연(7.83g, 42.7 mmol) 및 건조 다이메틸폼아마이드(360mℓ)를 배합하고, 탈기시키고 나서 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(0.364g, 0.398 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 배기시키고, 아르곤으로 3회 대체시키고 나서, 120℃에서 20시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과 후, 실리카 칼럼 크로마토그래피(다이클로로메탄 중 0 내지 5% 메탄올)에 의해 정제시켰다. 생성물을 함유하는 분획들을 배합하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 이어서 고진공 하에 더욱 건조시켜, 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카보나이트릴(22g, 81.78 mmol, 57.2% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 268.0 [M-H]⁺.

[0785]

3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온: 2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-카보나이트릴(10g, 37.13 mmol), 메탄설포산(2.6mℓ, 40.85 mmol), 탄소 상의 10% 건조 팔라듐(4g) 및 다이메틸아세트아마이드(320mℓ)를 배합하고 수소화 용기 속에서 진탕시키고, 50 Psi 하에 40℃에서 20시간 동안 유지시켰다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 혼합물을 셀라이트 패드(celite pad)를 통해서 여과시키고, 물(100 mℓ)로 세척하고, 농축시켰다. 얻어진 잔사에 1% 메탄올-다이클로로메탄을 첨가하고, 여과 후 고진공 하에 건조시켜 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온(5.6g, 15.17 mmol, 40% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 272.0 [M-1].

[0786]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시페닐)아세트아마이드. DMF(3mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트(.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시페닐)아세트산(0.109g, 0.541 mmol)

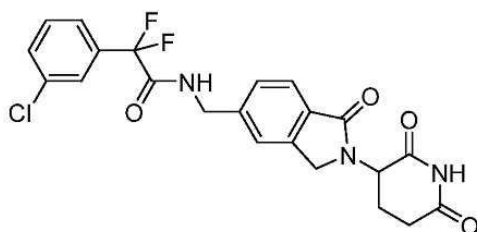
mol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262ml, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30ml를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시페닐)아세트아마이드(0.080g, 0.175 mmol, 32.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.57 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 2 H) 7.34 - 7.45 (m, 2 H) 7.07 (m, $J=8.83$ Hz, 2 H) 5.11 (dd, $J=13.24, 5.36$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 3 H) 4.23 - 4.36 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 2.56 - 2.68 (m, 1 H) 2.39 (dd, $J=12.93, 4.73$ Hz, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 458.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0787]

실시예 2

[0788]

2-(3-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0789]

[0790]

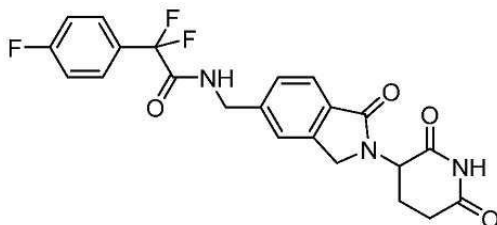
2-(3-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. DMF(3ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트 (.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2-(3-클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.112g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262ml, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30ml를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(3-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(.090g, 0.195 mmol, 36.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.70 (t, $J=5.99$ Hz, 1 H) 7.53 - 7.71 (m, 5 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 5.11 (dd, $J=13.40, 5.20$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 3 H) 4.25 - 4.38 (m, 1 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.40 (dd, $J=13.08, 4.57$ Hz, 1 H) 1.95 - 2.05 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 462.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0791]

실시예 3

[0792]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드의 합성



[0793]

[0794]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드. DMF(3ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트 (.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)아세트산(0.103g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262ml, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30ml를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로페닐)아세트아마이드(0.100g, 0.225 mmol, 41.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (br. s., 1 H)

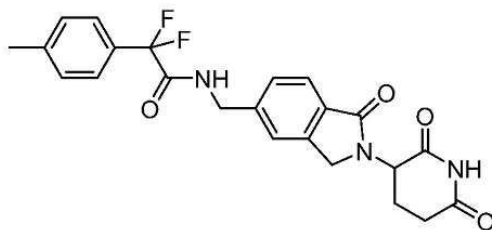
9.66 (t, $J=5.99$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.73 (m, 3 H) 7.29 - 7.47 (m, 4 H) 5.11 (dd, $J=13.40$, 5.20 Hz, 1 H) 4.38 - 4.53 (m, 3 H) 4.24 - 4.36 (m, 1 H) 2.81 - 3.00 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.40 (qd, $J=13.19$, 4.57 Hz, 1 H) 1.91 - 2.07 (m, 1 H).

[0795]

실시예 4

[0796]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(p-톨루일)아세트아마이드의 합성



[0797]

[0798]

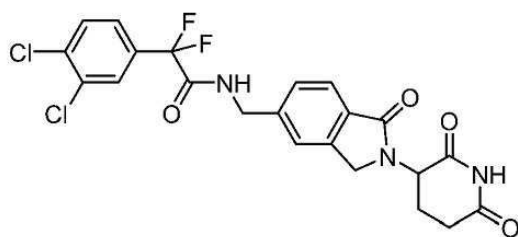
N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(p-톨루일)아세트아마이드. DMF(3mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트(.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2,2-다이플루오로-2-(p-톨루일)아세트산(0.101g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262mℓ, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30mℓ를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(p-톨루일)아세트아마이드(.110g, 0.249 mmol, 46.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.59 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.20$ Hz, 2 H) 7.26 - 7.43 (m, 4 H) 5.11 (dd, $J=13.24$, 5.04 Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 3 H) 4.22 - 4.34 (m, 1 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 2.56 - 2.67 (m, 1 H) 2.31 - 2.45 (m, 4 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 442.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0799]

실시예 5

[0800]

2-(3,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0801]

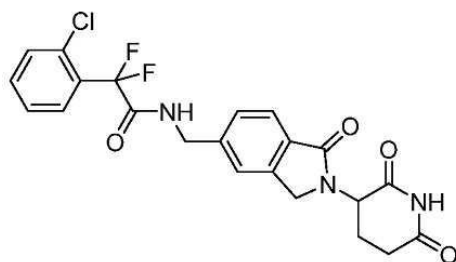
[0802]

2-(3,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. DMF(3mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트(.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2-(3,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.130g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262mℓ, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30mℓ를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(3,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(.110g, 0.222 mmol, 40.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.71 (t, $J=5.99$ Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H) 7.69 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.51$, 2.21 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.38 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 5.11 (dd, $J=13.08$, 5.20 Hz, 1 H) 4.39 - 4.51 (m, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 1 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 2.61 (d, $J=18.92$ Hz, 1 H) 2.39 (dd, $J=13.40$, 4.89 Hz, 1 H) 1.95 - 2.06 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 498.0 $[\text{M}+1]^+$.

[0803]

실시예 6

[0804] 2-(2-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



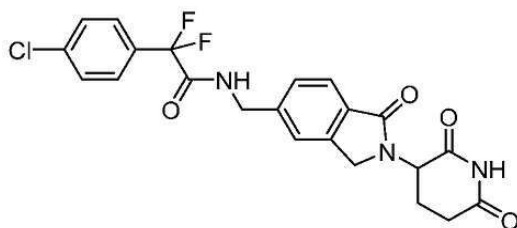
[0805]

[0806] 2-(2-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. DMF(3ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트 (0.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2-(2-클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.112g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262ml, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30ml를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(2-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(.090g, 0.195 mmol, 36.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.68 (t, $J=6.31$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.46 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 5.12 (dd, $J=13.24, 5.36$ Hz, 1 H) 4.40 - 4.56 (m, 3 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 2.92 (ddd, $J=17.50, 13.71, 5.36$ Hz, 1 H) 2.61 (d, $J=16.71$ Hz, 1 H) 2.32 - 2.46 (m, 1 H) 1.94 - 2.10 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 462.0 $[M+1]^+$.

[0807]

실시예 7

[0808] 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



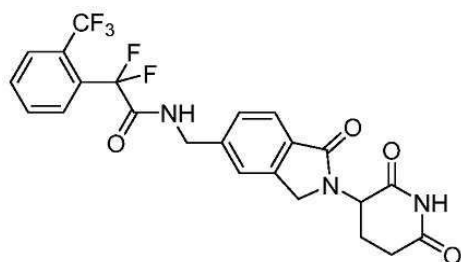
[0809]

[0810] 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. DMF(3ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트 (.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2-(4-클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.112g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262ml, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30ml를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(4-클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(.080g, 0.173 mmol, 32.0% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.68 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H) 7.69 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 4 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 5.11 (dd, $J=13.24, 5.04$ Hz, 1 H) 4.39 - 4.50 (m, 3 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 2.85 - 2.98 (m, 1 H) 2.61 (dd, $J=15.29, 2.05$ Hz, 1 H) 2.39 (dd, $J=12.93, 4.73$ Hz, 1 H) 1.95 - 2.07 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 462.0 $[M+1]^+$.

[0811]

실시예 8

[0812] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드의 합성



[0813]

[0814]

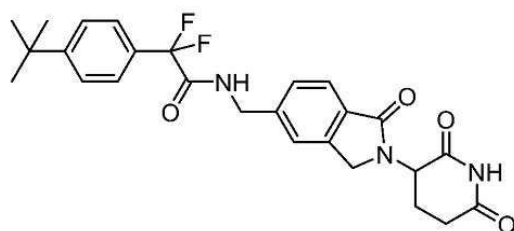
N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드. DMF(3mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트(.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(0.130g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262mℓ, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30mℓ를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(.080g, 0.161 mmol, 29.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.70 (t, J=6.15 Hz, 1 H) 7.66 - 7.81 (m, 3 H) 7.47 - 7.59 (m, 3 H) 7.44 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 5.12 (dd, J=13.40, 5.20 Hz, 1 H) 4.40 - 4.54 (m, 3 H) 4.27 - 4.38 (m, 1 H) 2.85 - 3.00 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 1 H) 2.35 - 2.45 (m, 1H) 1.94 - 2.07 (m, 1 H).

[0815]

실시예 9

[0816]

2-(4-(tert-뷰틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0817]

[0818]

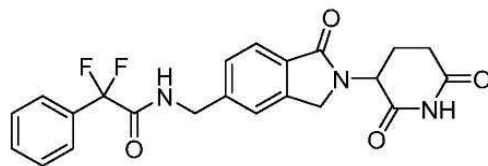
2-(4-(tert-뷰틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. DMF(3mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄설포네이트(0.200g, 0.541 mmol)에 HATU(0.226g, 0.596 mmol), 2-(4-(tert-뷰틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.124g, 0.541 mmol)을 첨가하고 나서 N-에틸-N-아이소프로필프로판-2-아민(0.262mℓ, 1.624 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한다. 물 30mℓ를 첨가하고 여과시켰다. EtOAc로 행구고, 진공 하에 건조시켜 2-(4-(tert-뷰틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.095g, 0.196 mmol, 36.3% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.61 (t, J=5.99 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.49 - 7.60 (m, 4 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 5.11 (dd, J=13.24, 5.04 Hz, 1 H) 4.37 - 4.50 (m, 3 H) 4.24 - 4.35 (m, 1 H) 2.86 - 2.98 (m, 1 H) 2.57 - 2.67 (m, 1 H) 2.38 (dd, J=13.40, 4.57 Hz, 1 H) 1.92 - 2.06 (m, 1 H) 1.22 - 1.36 (m, 9 H). MS (ESI) m/z 484.0 [M+1]⁺.

[0819]

실시예 10

[0820]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-페닐아세트아마이드의 합성



[0821]

[0822]

A.

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-페닐아세트아마이드.

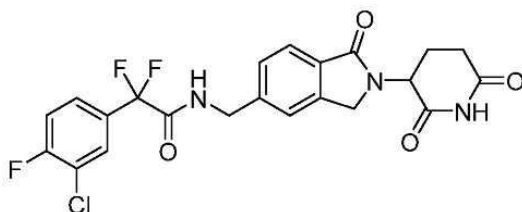
3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mℓ), 2,2-다이플루오로-2-페닐아세트산(0.023g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mℓ, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-페닐아세트아마이드(0.039g, 0.091 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.67 (t, J = 6.25 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 5H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 5.08, 13.28 Hz, 1H), 4.38 - 4.47 (m, 3H), 4.24 - 4.31 (m, 1H), 2.86 - 2.97 (m, 1H), 2.55 - 2.64 (m, 1H), 2.32 - 2.45 (m, 1H), 1.99 (dtd, J = 2.34, 5.25, 12.55 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 428.2 [M+1]⁺.

[0823]

실시예 11

[0824]

2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0825]

[0826]

A. 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.

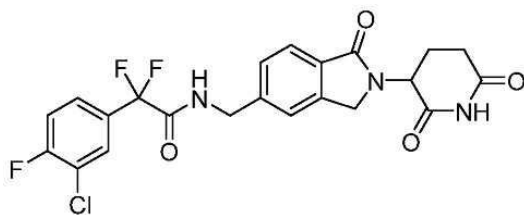
3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mℓ), 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.030g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mℓ, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(3-클로로-4-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.72 (t, J = 6.05 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.76, 7.23 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.81 Hz, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.08, 13.28 Hz, 1H), 4.40 - 4.48 (m, 3H), 4.26 - 4.34 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.47, 13.77, 17.48 Hz, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.45 (m, 1H), 1.95 - 2.04 (m, 1H). MS (ESI) m/z 480.0 [M+1]⁺.

[0827]

실시예 12

[0828]

2-(2,6-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0829]

[0830]

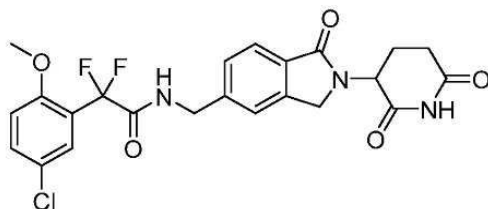
A. 2-(2,6-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2-(2,6-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.028g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(2,6-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.039g, 0.084 mmol, 62.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.73 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.65 - 7.73 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.67, 9.62 Hz, 2H), 5.11 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.99 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 17.34 Hz, 1H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 464.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0831]

실시예 13

[0832]

2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0833]

[0834]

A. 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.032g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(5-클로로-2-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.044g, 0.089 mmol, 66.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.41 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.84, 8.83 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.52 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.83 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.26, 13.08 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.52, 5.32, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 492.2 $[\text{M}+1]^+$.

[0835]

실시예 14

[0836] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)아세트아마이드의 합성



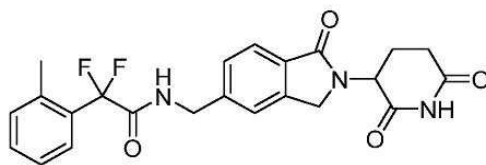
[0837]

[0838] A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mℓ), 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)아세트산(0.030g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mℓ, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아자올로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세트나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)아세트아마이드(0.043g, 0.090 mmol, 66.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.40 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.13 - 7.18 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.50 (m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92 (ddd, J = 5.52, 13.64, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.10, 13.24 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 2.21, 5.34, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 476.0 $[M+1]^+$.

[0839]

실시예 15

[0840] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨루일)아세트아마이드의 합성



[0841]

[0842] A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨루일)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mℓ), 2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨루일)아세트산(0.025g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mℓ, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아자올로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세트나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(*o*-톨루일)아세트아마이드(0.038g, 0.086 mmol, 63.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.59 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 5.36, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 4.41, 13.24 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (dtd, J = 2.21, 5.32, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 442.2 $[M+1]^+$.

[0843]

실시예 16

[0844] 2-(4-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0845]

[0846]

A.

2-(4-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2-(4-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.037g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸 설펝사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(4-(2-(다이메틸아미노)-2-옥소에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.021g, 0.040 mmol, 29.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 0.63, 7.57 Hz, 1H), 7.46 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (m, 2H), 7.00 - 7.04 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.39 - 4.46 (m, 3H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.57 - 2.62 (m, 1H), 2.33 - 2.43 (m, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.36, 5.18, 12.49 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 529.2 $[M+1]^+$.

[0847]

실시예 17

[0848]

2-(2,5-다이메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0849]

[0850]

A. 2-(2,5-다이메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2-(2,5-다이메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.031g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸 설펝사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(2,5-다이메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.043g, 0.088 mmol, 65.2% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.33 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 - 7.46 (m, 1H), 7.04 - 7.10 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 3H), 4.29 - 4.35 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 5.52, 13.56, 17.50 Hz, 1H), 2.57 - 2.64 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.73, 13.24 Hz, 1H), 2.00

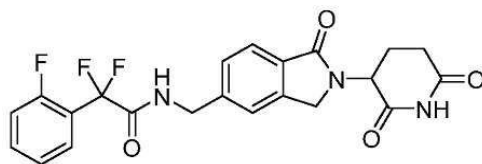
(dtd, $J = 2.36, 5.30, 12.57$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 488.2 $[M+1]^+$.

[0851]

실시예 18

[0852]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페닐)아세트아마이드의 합성



[0853]

[0854]

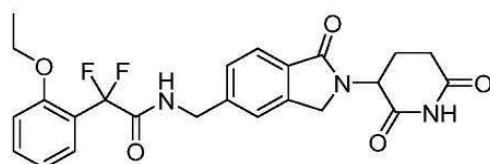
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페닐)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페닐)아세트산(0.026g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로페닐)아세트아마이드(0.030g, 0.067 mmol, 49.8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.69 (t, $J = 6.15$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 5.11 (dd, $J = 5.20, 13.40$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.31$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 17.34$ Hz, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J = 5.52, 13.64, 17.42$ Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, $J = 4.73, 13.24$ Hz, 1H), 2.01 (dtd, $J = 2.36, 5.26, 12.65$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 446.2 $[M+1]^+$.

[0855]

실시예 19

[0856]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성



[0857]

[0858]

A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2-(2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.029g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.045g, 0.095 mmol, 70.5% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.31 (t, $J = 6.15$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 1.58, 7.57$ Hz, 1H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.20$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 0.79, 7.49$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 5.20, 13.40$ Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 3.99 (q, $J = 6.94$ Hz, 2H), 2.87 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, $J = 4.41, 13.24$ Hz, 1H), 2.00 (dtd, $J = 2.21, 5.08, 12.53$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 6.94$ Hz, 3H). MS

(ESI) m/z 472.2 $[M+1]^+$.

[0859]

실시예 20

[0860]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드의 합성

[0861]

[0862]

A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산 (0.050g, 0.135 mmol)을 N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(0.035g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.057g, 0.149 mmol)를 가진 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설펡사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세트나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드(0.047g, 0.092 mmol, 67.9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.69 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.58, 7.88 Hz, 1H), 7.68 - 7.74 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.31 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 17.34 Hz, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.79, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.26, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 512.2 $[M+1]^+$.

[0863]

실시예 21

[0864]

2-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드의 합성

[0865]

[0866]

A. 2-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0mL), 2-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(0.045g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071mL, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설펡사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세트나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 2-(3-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(0.048g, 0.081 mmol, 60.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR

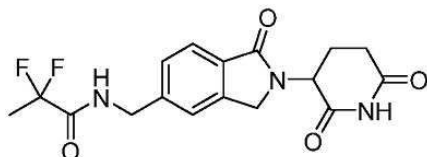
(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.75 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.89 Hz, 1H), 7.73 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.36, 13.71, 17.50 Hz, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 4.41, 13.24 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 2.21, 5.20, 12.61 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 592.0 $[M+2]^+$.

[0867]

실시예 22

[0868]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로프로판아마이드의 합성



[0869]

[0870]

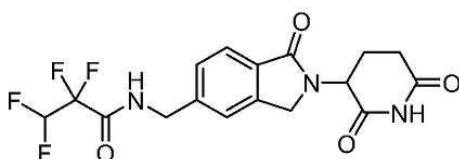
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로프로판아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2,2-다이플루오로프로판산(0.015g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설펡사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로프로판아마이드(0.016g, 0.044 mmol, 32.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.36 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.43 - 4.49 (m, 3H), 4.30 - 4.35 (m, 1H), 2.92 (ddd, J = 5.52, 13.64, 17.42 Hz, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 2.21, 5.16, 12.69 Hz, 1H), 1.74 - 1.84 (m, 3H). MS (ESI) m/z 366.2 $[M+1]^+$.

[0871]

실시예23

[0872]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2,3,3-테트라플루오로프로판아마이드의 합성



[0873]

[0874]

A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2,3,3-테트라플루오로프로판아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2,2,3,3-테트라플루오로프로판산(0.020g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설펡사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2,3,3-테트라플루오로프로판아마이드(0.013g, 0.032 mmol, 23.93% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.92 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.64 - 6.89 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.31 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 17.34 Hz, 1H), 4.29 - 4.34 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, J

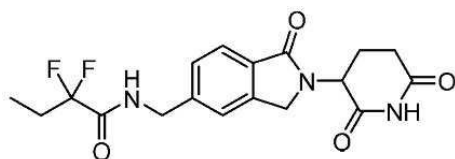
= 4.73, 13.24 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.21, 5.24, 12.53 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 402.0 $[M+1]^+$.

[0875]

실시예 24

[0876]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로부탄아마이드의 합성



[0877]

[0878]

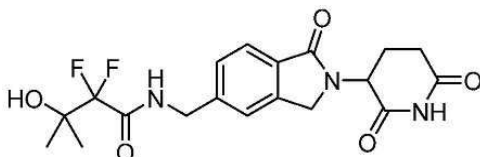
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로부탄아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2,2-다이플루오로부탄산(0.017g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로부탄아마이드(0.027g, 0.071 mmol, 52.6% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.37 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 3H), 4.28 - 4.34 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.64, 17.58 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 4.57, 13.29 Hz, 1H), 1.97 - 2.14 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.41 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 380.2 $[M+1]^+$.

[0879]

실시예 25

[0880]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-3-하이드록시-3-메틸부탄아마이드의 합성



[0881]

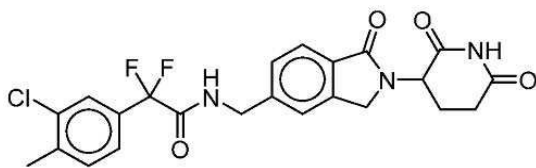
[0882]

A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-3-하이드록시-3-메틸부탄아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2,2-다이플루오로-3-하이드록시-3-메틸부탄산(0.021g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-3-하이드록시-3-메틸부탄아마이드(0.049g, 0.120 mmol, 88% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.07 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 5.10 (dd, J = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.41 - 4.46 (m, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 2.86 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H). MS (ESI) m/z 410.2 $[M+1]^+$.

[0883]

실시예 26

[0884] 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0885]

[0886] A. 1-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄온: 벤젠(25ml) 중 3-클로로-4-메틸벤조나이트릴(3g, 19.86 mmol)의 교반된 용액에 메틸 마그네슘 아이오다이드(6.6ml, 19.86 mmol, 다이에틸 에터 중 3M)를 실온에서 첨가하고, 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6N 염산(25ml)을 첨가하고, 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄온(2g, 11.90 mmol, 60% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

[0887]

B. 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(5ml) 중 1-(3-클로로-4-메틸페닐)에탄온(500mg, 2.97 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(660mg, 5.95 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20ml)로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포름에이트(2ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 5ml), 염수(5ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(300mg, 1.32 mmol, 45%)를 갈색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 11.6, 7.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0888]

C. 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(300mg, 1.32 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(2ml)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 5ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(200mg, 0.804 mmol, 61%)를 갈색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[0889]

D. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(10ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(200mg, 0.806 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(169mg, 4.03 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(150mg, 0.68 mmol, 84% 수율)를 갈색 반고체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

[0890]

E. 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 3-(5-(아미노 메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄 설포네이트(200mg, 0.619 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(150mg, 0.68 mmol)을 첨가하고 나서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(240mg, 1.85 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(352mg, 0.92 mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 70% 아세트나이트릴을 이용하는 레벨레리스(Reveleris) C-18 역상 칼럼에

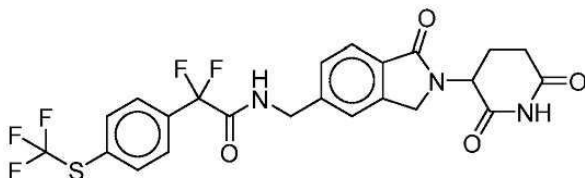
의해 정제시켜 2-(3-클로로-4-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(40mg, 0.08 mmol, 14% 수율)를 희박색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 476.18 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.12 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.27 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 1H).

[0891]

실시예 27

[0892]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트아마이드



[0893]

[0894]

A. 1-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)에탄온. 교반되고 배기되는 둥근 바닥 플라스크에 인산칼륨(19.38g, 91.44 mmol), 분자체(5g, 4Å), 황-8(2.92g, 91.44 mmol), 탄산은(16.80g, 60.96 mmol), (4-아세틸페닐)보론산(5g, 30.48 mmol), 티오사이안산구리(1)(370mg, 3.04 mmol) 및 1,10-페난트롤린(1.09g, 6.09)을 넣었다. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(50ml) 중 트라이메틸 (트라이플루오로메틸)실란(21.67g, 152.43 mmol)을 이 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 냉수(20ml)를 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)에탄온(2.8g, 13.20 mmol, 45%)을 밝은 황색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 - 7.89 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.80 - 2.42 (m, 3H).

[0895]

B. 에틸 2-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트. 피리딘(50ml) 중 1-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)에탄온(2.5g, 11.79 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.61g, 23.58 mmol)를 첨가하고 4시간 동안 100°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 다이클로로메탄(30ml)을 첨가하고 나서 에틸 클로로포에이트(5ml)를 0°C에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 1N 수성 염산으로 pH-4로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트(2.0g, 7.19 mmol, 62%)를 액체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 - 8.04 (m, 2H), 7.84 - 7.72 (m, 2H), 4.61 - 4.33 (m, 2H), 1.49 - 1.34 (m, 3H).

[0896]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트. 에틸 2-옥소-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트(2.0g, 7.19 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.4ml, 10.79 mmol)를 처리하였다, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트(2.0g, 6.66 mmol, 95%)를 액체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0897]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트산. 수성 메탄올(10ml, 80%) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세테이트(1.5g, 5.0 mmol)의 교반된 냉(0°C) 용액에 수산화나트륨(0.4g, 10.0 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트산

(1g, 3.67 mmol, 73% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 271.22 $[M-1]^+$.

[0898]

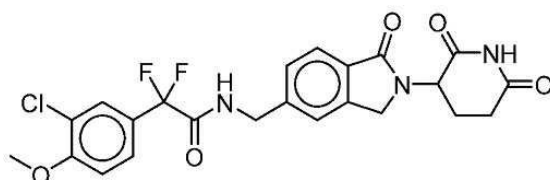
E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20mL) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 메탄 설포네이트(500mg, 1.61 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트산(520mg, 1.94 mmol), N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.86mL, 4.8 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(920mg, 2.4 mmol)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 석출된 고체를 여과시키고, 진공 하 건조시키고, 수성 폼산(0.1%) 중 70% 아세트나이트릴을 이용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(트라이플루오로메틸티오)페닐)아세트아마이드(60mg, 0.11 mmol, 7% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 528.07 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.76 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.81 - 7.61 (m, 3H), 7.53 - 7.21 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.10 (m, 4H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H).

[0899]

실시예 28

[0900]

2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0901]

[0902]

A. 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15mL) 중 1-(3-클로로-4-메톡시페닐)에탄온(2g, 10.83 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(3g, 27.08 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(30mL)으로 세척하였다. 에틸 클로로포에이트(6mL)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 25mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트(1.45g, 5.98 mmol, 55% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 242.1 $[M]^+$.

[0903]

B. 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트(1.45g, 5.99 mmol)를 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(2.35mL)에 0℃에서 나누어서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1g, 3.78 mmol, 63% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 264.1 $[M]^+$.

[0904]

C. 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(15mL, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1g, 3.78 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(480mg, 11.36 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(20mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 15mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(550mg, 2.32 mmol, 61% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[0905]

D. 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드

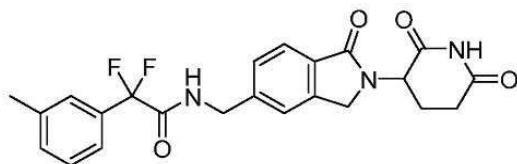
루오로아세트아마이드. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(6ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)의 교반된 용액에 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(252mg, 1.07 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(442mg, 1.16 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(375mg, 2.91 mmol)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 그레이스(Grace) 칼럼 크로마토그래피(수성 0.1% 폼산 중 45 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 2-(3-클로로-4-메톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로 아세트아마이드(58mg, 11.7 mmol, 12% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 492.47 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.62 (t, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.25 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H).

[0906]

실시예 29

[0907]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(*m*-톨루일)아세트아마이드



[0908]

[0909]

A. 에틸 2-옥소-2-*m*-톨루일아세테이트. 피리딘(50ml) 중 1-*m*-톨루일에탄온(3.0g, 22.37 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(4.96g, 44.74 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(6ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-옥소-2-*m*-톨루일아세테이트(2.0g, 10.41 mmol, 46.6%)를 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) m/z 192.2.

[0910]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세테이트. 에틸 2-옥소-2-*m*-톨루일아세테이트(2.0g, 10.41 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3.41ml, 26.02 mmol)와 반응시키고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세테이트(1.2g, 5.60 mmol, 52.4%)를 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) m/z 214.1.

[0911]

C. 2,2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세트산. 테트라하이드로퓨란-메탄올-물 용매 혼합물(45ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세테이트(1.2g, 7.47 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(1.85g, 44.84 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2, 2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세트산(900mg, 4.83 mmol, 86.5% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 185.21 $[M-1]^-$.

[0912]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(*m*-톨루일)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-*m*-톨루일아세트산(216.6mg, 0.970 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 삼염화인산(0.3ml, 2.912 mmol)을 첨가하고, 0℃ 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. (300mg, 2.40 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 0℃에서 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수

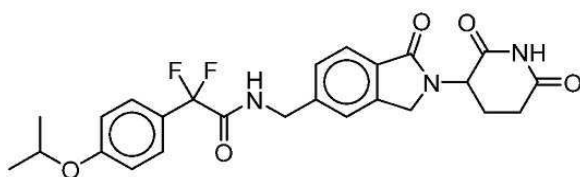
(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 45% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(m-톨루일)아세트아마이드(6 mg, 0.147 mmol, 14.7% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 442.25 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

[0913]

실시예 30

[0914]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드



[0915]

[0916]

A. 1-(4-아이소프로폭시페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드 중 1-(4-하이드록시페닐)에탄온(2.5g, 18.38 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(6.34g, 45.95 mmol)을 첨가하고 나서 요오드화아이소프로필(4.59g, 27.57 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이어서 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질의 화합물 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 20% 에틸 아세테이트/석유 에터)에 의해 정제시켜 1-(4-아이소프로폭시페닐)에탄온(2g, 11.23 mmol, 61% 수율)을 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 179.13 $[M+H]^+$.

[0917]

B. 에틸 2-(4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(4-아이소프로폭시페닐)에탄온(3g, 16.85 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(4.67g, 42.1 mmol)를 실온에서 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 세척하였다. 여과액을 0℃까지 냉각시키고, 에틸 클로로폼에이트(6ml)로 처리하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 30ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액 (30 ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(3g, 12.76 mmol, 75% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 236.2 $[M]^+$.

[0918]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세테이트. 에틸 2-(4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(3g, 12.76 mmol)에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(4.9ml)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 10% 에틸 아세테이트/석유 에터)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(2g, 7.75 mmol, 61% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 258.2 $[M+H]^+$.

[0919]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(2g, 7.75 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물 (1.6g, 38.75 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(20ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성 화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세트산(1.2g, 5.21 mmol, 67% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6H).

[0920]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시

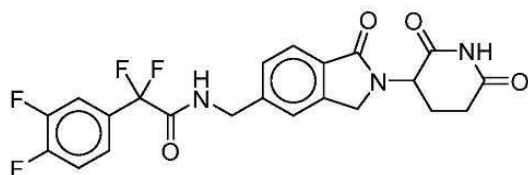
페닐)아세트아마이드. 피리딘(6ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐)아세트산(267mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.91 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(수성 폼산 0.1% 중 45 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드(27mg, 0.05 mmol, 6% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 486.09 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 4H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[0921]

실시예 31

[0922]

2-(3,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0923]

[0924]

A. 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(3,4-다이플루오로페닐)에탄온(1g, 6.4 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.7g, 16.01 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로포에이트(4ml)을 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 25ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(20ml), 염수(20ml)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(750mg, 3.50 mmol, 55% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 214.1 $[M]^+$.

[0925]

B. 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(750mg, 3.5 mmol)를 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.37ml)에 질소 분위기 하에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(520mg, 2.20 mmol, 63% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 236.1 $[M]^+$.

[0926]

C. 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(500mg, 2.11 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(267mg, 6.35 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(300mg, 1.44 mmol, 68% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 208.1 $[M]^+$.

[0927]

[0029] D. 2-(3,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(6ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)의 교반된 용액에 2-(3,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(222mg, 1.07 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(442mg, 1.16 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(0.5ml, 2.91 mmol)

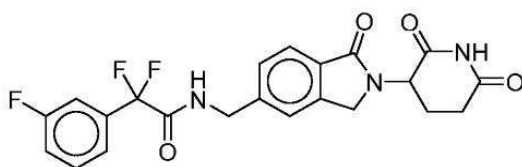
0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 조질물을 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 조질의 화합물을 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 45 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-((2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(75mg, 0.16 mmol, 17% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 463.99 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.69 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 1H).

[0928]

실시예 32

[0929]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트아마이드



[0930]

[0931]

A. 에틸 2-(3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(3-플루오로페닐)에탄온(2g, 14.48 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(4.01g, 36.19 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로포에이트(6ml)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 25ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액 (20ml), 염수(20 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.5g, 7.65 mmol, 53% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 196.1 $[M]^+$.

[0932]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세테이트. 에틸 2-(3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.5g, 7.65 mmol)를 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(3ml)에 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세테이트(850mg, 3.89 mmol, 90% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 218.1 $[M]^+$.

[0933]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세테이트(850mg, 3.89 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(491mg, 11.69 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 조질물을 물 (15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트산(500mg, 2.63 mmol, 67% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 190.1 $[M]^+$.

[0934]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트아마이드. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(6ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(203mg, 1.07 mmol)의 교반된 용액에 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트산(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(442mg, 1.16 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(375mg, 2.91 mmol)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 조질물을 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상

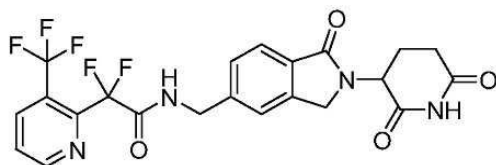
에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질의 화합물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피 (0.1% 수성 폼산 중 45 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로페닐)아세트아마이드(45mg, 0.1 mmol, 10% 수율)를 회색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 446.04 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H).

[0935]

실시예 33

[0936]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아마이드



[0937]

[0938]

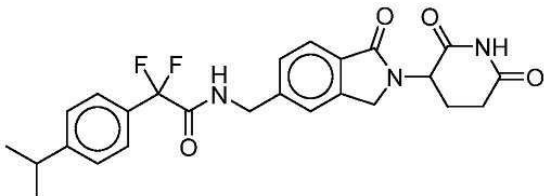
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산 (0.050g, 0.135 mmol)을, N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml), 2,2-다이플루오로-2-(3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트산(0.033g, 0.135 mmol), 다이아이스프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리다늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.057g, 0.149 mmol)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세트나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용해서 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)아세트아마이드(0.033g, 0.066 mmol, 49.1% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.59 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 4.73 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 1.26, 8.20 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.73, 8.20 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 0.63, 7.88 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.31 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 17.34 Hz, 1H), 4.32 - 4.37 (m, 1H), 2.88 - 2.97 (m, 1H), 2.58 - 2.64 (m, 1H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.02 (dtd, J = 2.21, 5.16, 12.69 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 497.4 $[M+1]^+$.

[0939]

실시예 34

[0940]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트아마이드



[0941]

[0942]

A. 에틸 2-(4-아이소프로필페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(25ml) 중 1-(4-아이소프로필페닐)에탄온(2.0g, 12.33 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(3.42g, 30.82 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(6ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3 X 100ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-아이소프로필페닐)-2-옥소아세테이트(2.0g, 9.09 mmol, 74%

수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 221.29 $[M+1]^+$.

[0943]

B. **에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세테이트**. 에틸 2-(4-아이소프로필페닐)-2-옥소아세테이트 (1.0g, 4.27 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3mℓ)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 25mℓ), 염수(25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세테이트(1.0g, 4.13 mmol, 91% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 242.2 $[M]^+$.

[0944]

C. **2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트산**. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(30mℓ, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세테이트(1.0g, 4.13 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(868mg, 20.66 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨 (20mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트산(700mg, 3.27 mmol, 79% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 213.33 $[M-1]^+$.

[0945]

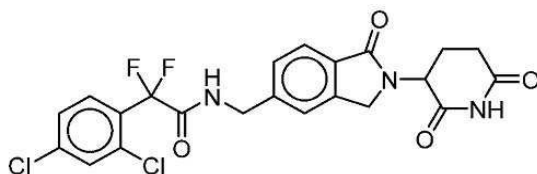
D. **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트아마이드**. 피리딘(20mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트산(200mg, 0.93 mmol)의 냉 (0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(429mg, 2.80 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(290mg, 0.93 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로필페닐)아세트아마이드(85mg, 0.18 mmol, 19% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 470.21 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.60 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.45 - 7.30 (m, 4H), 5.10 (dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 2H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.3-1.12 (m, 6H).

[0946]

실시예 35

[0947]

2-(2,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0948]

[0949]

A. **에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2-옥소아세테이트**. 피리딘(20mℓ) 중 1-(2,4-다이클로로페닐)에탄온(3.0g, 15.87 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(3.5g, 31.74 mmol)을 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30mℓ)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(6mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2-옥소아세테이트(3.0g, 12.19 mmol, 76% 수율)를 제공하였다. 1H NMR을 수행한다. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[0950]

B. **에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트**. 에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2-옥소아세테이트 (1.0g, 4.58 mmol) 및 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3.7g, 22.89 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)

로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 3.73 mmol, 92% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 268 [M]⁺.

[0951]

C. 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 3.73 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(940.2mg, 22.38 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(800mg, 3.33 mmol, 89% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 241 [$M+2$]⁺.

[0952]

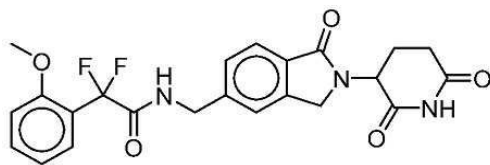
D. 2-(2,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2-(2,4-다이클로로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(279.6mg, 1.165 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 2.91 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2,4-다이클로로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(60mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 496.03 [$M+1$]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (m, 1H), 9.70 (t, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 3H), 7.66 - 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.49 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

[0953]

실시예 36

[0954]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트아마이드



[0955]

[0956]

A. 에틸 2-(2-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(25ml) 중 1-(2-메톡시페닐)에탄온(2.0g, 13.32 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(3.7g, 33.29 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로폼에이트(6ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트(2.0g, 9.62 mmol, 72% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 208.2 [M]⁺.

[0957]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세테이트. 에틸 2-(2-메톡시페닐)-2-옥소아세테이트(1.0g, 4.81 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세테이트(1.0g, 4.35 mmol, 90% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 230.2 [M]⁺.

[0958]

C. 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세테이트(1.0g, 4.35mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(913mg,

21.74 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트산(700mg, 3.46 mmol, 79% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 201.29 $[M-1]^+$.

[0959]

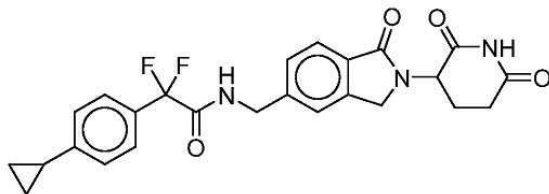
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트아마이드. 피리딘(20mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트산(200mg, 0.99 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(454mg, 0.99 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(306mg, 0.99 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세트오나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메톡시페닐)아세트아마이드(80mg, 0.17 mmol, 17% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 458.15 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.37 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 4H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=5.0, 13.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 1.90 (m, 1H)

[0960]

실시예 37

[0961]

2-(4-사이클로프로필페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0962]

[0963]

A. 1-(4-사이클로프로필페닐)에탄온. 물:1,4-다이옥산(1:10, 50mℓ) 중 1-(4-브로모페닐)에탄온(1g, 5.02 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 사이클로프로필보론산(519mg, 6.02 mmol)을 첨가하고 나서 인산칼륨(3.2g, 15.07 mmol), [1,1'-비스(다이페닐닐포스피노) 페로센] 다이클로로팔라듐 (II) 다이클로로메탄 복합체(205mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 탈기시키고, 100℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 냉수(50mℓ)를 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-사이클로프로필페닐)에탄온(700mg, 4.37 mmol, 87% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 160.2 $[M]^+$.

[0964]

B. 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(10mℓ) 중 1-(4-사이클로프로필페닐)에탄온(700mg, 4.37 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.2g, 10.93 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20mℓ)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로폼에이트(2mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 60mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30mℓ), 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2-옥소아세테이트(890mg, 4.08 mmol, 93% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 218.2 $[M]^+$

[0965]

C. 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2-옥소아세테이트(890mg, 4.08 mmol) 및 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3.7g, 22.89 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30mℓ), 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(920mg, 3.83 mmol, 94% 수율)를 제공하였

다. GCMS (m/z) 240.2 $[M]^+$

[0966]

D. 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란-메탄올-물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(920mg, 3.83 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(483mg, 11.49 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(750mg, 3.53 mmol, 92% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 212.1 $[M]^+$.

[0967]

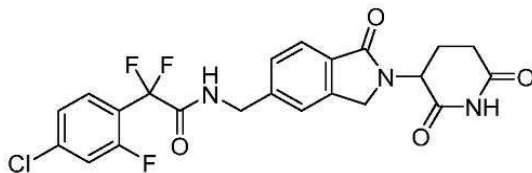
E. 2-(4-사이클로프로필페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2-(4-사이클로프로필페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(200mg, 0.943 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 2.830 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(359mg, 1.16 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 45% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-사이클로프로필페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(90mg, 0.192 mmol, 20.0% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 468.13 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.10 (dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.49 - 4.21 (m, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.55 - 0.77 (m, 2H).

[0968]

실시예 38

[0969]

2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0970]

[0971]

A. 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(30ml) 중 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에탄온(2.0g, 11.588 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.57g, 23.176 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(4ml)를 0℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물(30ml)을 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.71g, 7.434 mmol, 64% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z .230.1.

[0972]

B. 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.71g, 7.434 mmol)를 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(2.45ml, 18.585 mmol)와 반응시키고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 4.087 mmol, 55% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z .252.1.

[0973]

C. 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 4.087 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(0.85g, 20.436 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층

들을 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(550mg, 2.455 mmol, 62% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z .224.0.

[0974]

D. 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘 중 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(217mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.906 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)를 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(59mg, 0.123 mmol, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 480.07 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 11.1, 7.8 Hz, 3H), 7.55 - 7.29 (m, 3H), 5.16-5.09 (dd, J = 5.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H).

[0975]

실시예 39

[0976]

2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0977]

[0978]

A. 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(20mℓ) 중 1-(4-클로로-3-플루오로페닐)에탄온(2.0g, 11.62 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.5g, 23.25 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30mℓ)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포미이트(6mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(2.0g, 8.69 mmol, 75% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 230 $[M]^+$.

[0979]

B. 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.0g, 4.34 mmol) 및 다이에틸 아미노 설프 트라이플루오라이드(3.7g, 22.89 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30mℓ), 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 3.57 mmol, 82% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 252.1 $[M]^+$.

[0980]

C. 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(20mℓ, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(800mg, 3.17 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(798mg, 19.04 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20 mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(600mg, 2.67 mmol, 84% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 223.1 $[M-1]^+$.

[0981]

[0059] D. 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(10mℓ) 중 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(261

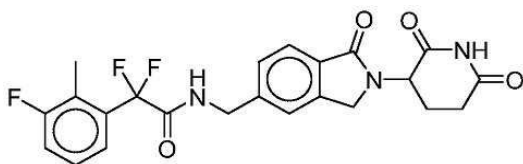
mg, 1.165 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3mℓ, 2.91 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25mℓ), 염수(25 mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-3-플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트 아마이드(50mg, 0.10 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 480.05 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 7.81 (br t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 3H), 5.10 (br dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 3H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (br s, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H).

[0982]

실시예 40

[0983]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세트아마이드



[0984]

[0985]

A. 1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄온. 벤젠(20mℓ) 중 3-플루오로-2-메틸벤조나이트릴(3g, 22.22 mmol)의 교반된 용액에 메틸 마그네슘 아이오다이드(9.0mℓ, 26.64 mmol, 다이에틸 에터 중 3M)를 0℃에서 첨가하고, 80℃에서 8 시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 6N 염산(25mℓ)을 첨가하고 가열된 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100mℓ), 염수(100mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄온(920mg, 6.05 mmol, 27% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 152.2 $[M]^+$

[0986]

B. 에틸 2-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(25mℓ) 중 1-(3-플루오로-2-메틸페닐)에탄온(900 mg, 5.91 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.7g, 14.79 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(20mℓ)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포름에이트(3mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.2g, 5.71 mmol, 96%)를 제공하였다. GCMS (m/z) 210.2 $[M]^+$

[0987]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세테이트. 에틸 2-(3-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.2g, 5.71 mmol) 및 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(4.3g, 26.67 mmol)의 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세테이트(1.0g, 4.31 mmol, 76%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 232.2 $[M]^+$

[0988]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물(1:1:1, 30mℓ) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세테이트(1.0g, 4.31 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(543mg, 12.93 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세트산(800mg, 3.92 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 204.1 $[M]^+$

[0989]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸

페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세트산(200mg, 0.98 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 2.94 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(303mg, 0.98 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 45% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-2-메틸페닐)아세트아마이드(80mg, 0.17 mmol, 18.0% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 460.10 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 5H), 5.10 (dd, $J=4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.52 - 4.22 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.21 (br s, 3H), 2.09 - 1.92 (m, 1H).

[0990]

실시예 41

[0991]

2-(3-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[0992]

[0993]

A. 1-(3-클로로-2-메틸페닐)에탄온. 벤젠(30ml) 중 3-클로로-2-메틸벤조나이트릴(2.0g, 13.245 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 에터 용액(5.3ml, 15.89 mmol) 중 메틸 마그네슘 아이오다이드(3M)를 첨가하고 0℃에서 16시간 동안 75℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 6N 수성 염산 용액(20ml)으로 0℃에서 처리하고, 4시간 동안 75℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5 내지 8% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄온(1.4g, 8.333 mmol, 63% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .168.1.

[0994]

B. 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 0℃에서 피리딘(30ml) 중 1-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄온(1.4g, 8.333 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.85g, 16.666 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(3ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.1g, 4.867 mmol, 58.5% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .226.1.

[0995]

C. 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.1g, 4.867 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.6ml, 12.168 mmol)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(710mg, 2.862 mmol, 58% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .248.1.

[0996]

D. 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(710mg, 2.862 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(0.6g, 14.314 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세

적하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(382g, 1.736 mmol, 60% 수율)을 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 219.17 $[M-1]^-$.

[0997]

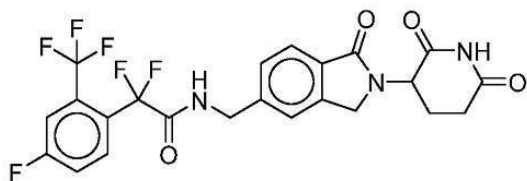
E. 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘 중 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(213mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고 나서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(3-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(62mg, 0.130 mmol, 13% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 476.07 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 15.3, 7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 4H), 2.04-1.94 (m, 1H).

[0998]

실시예 42

[0999]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드



[1000]

[1001]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(5.2ml) 중 4-플루오로-1-아이오도-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(500mg, 1.72 mmol)의 교반된 용액에 구리(329mg, 5.17 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(418mg, 2.07 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(300mg, 1.05 mmol, 61%)를 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 2H), 1.30 (t, J = 5.1 Hz, 3H).

[1002]

B. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(300mg, 1.05 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(132mg, 3.15 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(220mg, 0.85 mmol, 81% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 257.1 $[M-1]^+$.

[1003]

C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(200mg, 0.78 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(356mg, 2.32 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고 나서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(302mg, 0.78 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 55 내지 60% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리

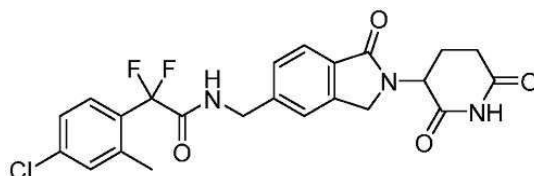
딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트 아마이드(75mg, 0.17mmol, 21% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 514.07 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.73 - 9.62 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 4H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.23 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H)

[1004]

실시예 43

[1005]

2-(4-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1006]

[1007]

A. 1-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄온. 벤젠(30ml) 중 4-클로로-2-메틸벤조나이트릴(2.0g, 13.193 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 에터 중 메틸 마그네슘 아이오다이드(3M)의 용액(5.27ml, 15.83 mmol)을 0℃에서 첨가하고 16시간 동안 75℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 6N 염산 용액(20ml)로 반응 중지시키고, 75℃에서 4시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄온(1.5g, 8.928 mmol, 67% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .168.1.

[1008]

B. 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(30ml) 중 1-(4-클로로-2-메틸페닐)에탄온(1.5g, 8.928 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2g, 17.857 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(3ml)를 0℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.1g, 4.867 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z .226.2.

[1009]

C. 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.1g, 4.867 mmol)에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(1.6ml, 12.168 mmol)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(692mg, 2.790 mmol, 57% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .248.1.

[1010]

D. 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(692mg, 2.790 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(585mg, 13.951 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(446g, 2.027 mmol, 72% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 219.29 $[M-1]^-$.

[1011]

E. 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘 중 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(213mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고 나서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X

50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(90mg, 0.189 mmol, 19.5% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 476.09 [M+1]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 4H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.25 (m, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 1H).

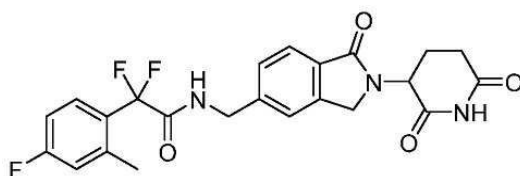
[1012]

실시예 44

[1013]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아마이드

[1014]



[1015]

A. 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)에탄온. 벤젠(30ml) 중 4-플루오로-2-메틸벤조나이트릴(2.0g, 14.803 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 에터 용액(5.92ml, 17.764 mmol) 중 메틸 마그네슘 아이오다이드(3M)를 0℃에서 첨가하고, 16시간 동안 75℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 6N 염산 용액(20ml)으로 반응 중지시키고, 75℃에서 4시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)에탄온(1.6g, 10.526 mmol, 71% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .152.2.

[1016]

B. 에틸 2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(30ml) 중 1-(4-플루오로-2-메틸페닐)에탄온(1.6g, 10.526 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.3g, 21.052 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로폼에이트(3.2ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-플루오로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.37g, 6.523 mmol, 62% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .210.1.

[1017]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세테이트. 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.37g, 6.523 mmol)에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(2.1ml, 16.307 mmol)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세테이트(860mg, 3.706 mmol, 57% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z .232.2.

[1018]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-2-메틸페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(860mg, 3.706 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물(933mg, 22.241 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트산(684g, 2.948 mmol, 72% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 203.37 [M-1]^{-ve}.

[1019]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아마이드. 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트산(197mg, 0.968 mmol)의 냉

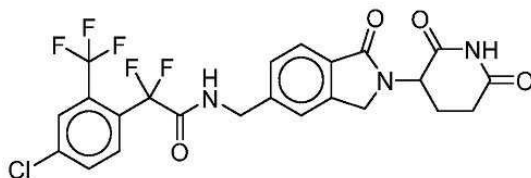
(0℃) 교반된 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)를 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 60% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페닐)아세트아마이드(79mg, 0.172 mmol, 18% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 460.10 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 4H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.46-2.28 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 1H).

[1020]

실시예 45

[1021]

2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1022]

[1023]

A. 에틸 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸설폭사이드(15ml) 중 4-클로로-1-아이오도-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(1.0g, 3.26 mmol)의 교반된 용액에 구리(539mg, 8.48 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(994mg, 4.89 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 2.98 mmol, 91%)를 제공하였다. GCMS (m/z) 302.0 $[M]^+$.

[1024]

B. 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 2.98 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(375mg, 8.94 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 황산수소칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(700mg, 2.55 mmol, 86% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 274.1 $[M]^+$.

[1025]

C. 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(200mg, 0.72 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(336mg, 2.18 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(226mg, 0.72 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 80 내지 90% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(80mg, 0.11 mmol, 21% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 530.05 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.70 (br t, J =5.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (br d, J =8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J =9 Hz, 1H), 7.70 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (br d, J =7.7 Hz, 1H), 5.11 (br dd, J =4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.25 (m, 4H), 3.01 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.30

(m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H)

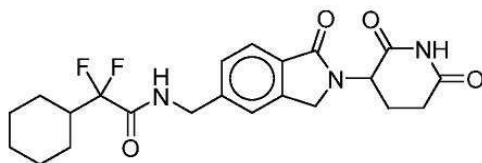
[1026]

실시예 46

[1027]

2-사이클로헥실-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드

[1028]



[1029]

A. 에틸 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸-2-사이클로헥실-2-옥소아세테이트(1g, 5.43 mmol)를 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(2.5ml)에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 4.36 mmol, 80% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 4.32 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 6H), 1.37 - 1.30 (m, 4H), 1.26 - 1.19 (m, 3H).

[1030]

B. 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(15ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 4.36 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(550mg, 13.10 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 증발시키고, 얻어진 잔사를 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 15ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켜, 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세트산(550mg, 3.08 mmol, 70% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 178 [M]⁺.

[1031]

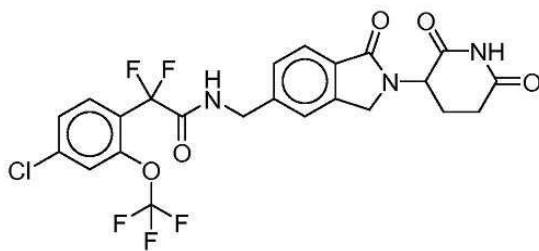
C. 2-사이클로헥실-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(6ml) 중 2-사이클로헥실-2,2-다이플루오로아세트산(207mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화 인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)으로 처리하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-사이클로헥실-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로 아세트아마이드(53mg, 0.122 mmol, 12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 434.07 [M+1]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.35 (t, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.4Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 5H), 1.23 - 1.08 (m, 5H).

[1032]

실시예 47

[1033]

2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1034]

[1035]

A. 4-클로로-1-아이오도-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠. 66% 수성 황산(10ml) 중 4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)아닐린(2g, 10.025 mmol)의 용액에 물(2ml) 중 아질산나트륨(760mg, 11.027 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 물(1ml) 중 유레아(90mg, 1.5 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 동일 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 물(5ml) 중 요오드화칼륨(3.49g, 21.052 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에틸 아세테이트(300ml)를 첨가하고, 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 펜탄을 이용하는 실리카겔(100 내지 200) 크로마토그래피에 의해 정제시켜 4-클로로-1-아이오도-2-(트라이플루오로메톡시)벤젠(2.1g, 6.52 mmol, 69% 수율)을 무색 시럽으로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.05 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H).

[1036]

B. 에틸 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(10ml) 중 4-플루오로-1-아이오도-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(2.1g, 6.525 mmol)의 교반된 용액에 구리 분말(1.03g, 16.31 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.25ml, 9.78 mmol)를 실온에서 첨가하고, 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 펜탄 중 5% 다이에틸 에터를 사용하는 실리카겔(100 내지 200) 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.8g, 5.66 mmol, 87%)를 제공하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 4.34 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[1037]

C. 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.8g, 6.14 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(774mg, 18.42 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(1.2g, 4.137 mmol, 73% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 289.14[M-1]⁺.

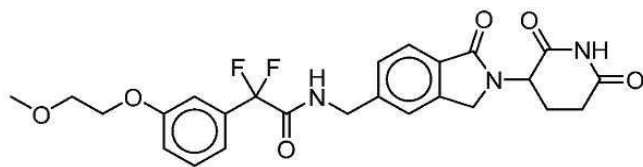
[1038]

D. 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol) 및 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(280mg, 0.97 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(375mg, 2.91 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(480mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 희석시키고, 얻어진 교체를 여과시키고, 다이에틸 에터(20ml)로 세척하고, 건조 후, 실리카겔크로마토그래피(클로로폼 중 3% 메탄올)를 이용해서 정제시켜 2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(70mg, 0.128 mmol, 13% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 545.97 (M+1)⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.95 (br s, 1H), 9.72 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.10 (br dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.25 (m, 4H), 2.99 - 2.80 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

[1039]

실시예 48

[1040] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드



[1041]

[1042] A. 1-아이오도-3-(2-메톡시에톡시)벤젠. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 3-아이오도페놀(2g, 9.09 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(3.13g, 22.72 mmol)을 첨가하고 나서 1-브로모-2-메톡시에탄 (1.51g, 10.90 mmol)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트를 용리액을서 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔)에 의해 정제시켜 1-아이오도-3-(2-메톡시에톡시)벤젠(1.3g, 4.69 mmol, 52% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 279.04 $[M+1]^+$.

[1043]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(15ml) 중 1-아이오도-3-(2-메톡시에톡시)벤젠(1g, 3.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.69ml, 5.41 mmol) 및 구리(0.59g, 9.36 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고; 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(0.60g, 2.19 mmol, 61%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 274.1 $[M]^+$.

[1044]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(800mg, 2.93 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(370mg, 8.79 mmol)을 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 조질물을 물(10ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 2N 수성 염산(10ml)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고; 여과액을 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(600mg, 3.47 mmol, 83% 수율)를 갈색 반고체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.05 - 7.03 (m, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86 - 3.77 (m, 4H).

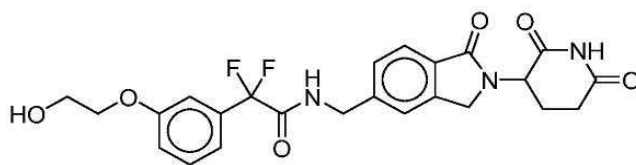
[1045]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(3ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(285mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고 나서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드(48mg, 0.09 mmol, 9% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 501.96 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.54 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 4H), 4.11 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 2.05 (m, 1H).

[1046]

실시예 49

- [1047] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드



[1048]

- [1049] A. (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란. 다이클로로메탄(100ml) 중 2-브로모에탄올(10g, 80 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸클로로다이메틸실란(14.5g, 96.77 mmol) 및 이미다졸(10 g, 161.2 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액(40ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란(8g, 33.61 mmol, 42% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다.

- [1050] B. *Tert*-부틸(2-(3-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란(5.19g, 21.8 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(6.27g, 45.45 mmol), 테트라부틸 암모늄 아이오다이드(1.34g, 3.63 mmol)를 첨가하고 나서 3-아이오도페놀(4g, 18.18 mmol)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(20ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 15% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸(2-(3-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란(3.5g, 9.25 mmol, 43% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 - 7.26 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 - 6.86 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

- [1051] C. 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(20ml) 중 *tert*-부틸(2-(3-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란(1g, 2.64 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.8g, 3.97 mmol) 및 구리(0.43g, 6.87 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트(0.2g, 0.77 mmol, 29%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 260.2 $[\text{M}]^+$.

- [1052] D. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트(200mg, 0.77 mmol)의 빙랭 용액에 수소화리튬 1수화물(97mg, 2.31 mmol)을 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고 얻어진 잔사를 물(6ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 5ml)로 세척하였다. 수성 층을 2N 수성 염산(5ml)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 5ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(5ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산(150mg, 0.65 mmol, 84% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 3H), 4.05 - 3.99 (m, 2H), 3.85 (brs, 1H), 3.73 - 3.70 (m, 2H).

- [1053] E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산(225mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.52ml, 2.91 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 핵사플루오로포스페이트(479mg, 1.26 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(15ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 조질물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 50% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아

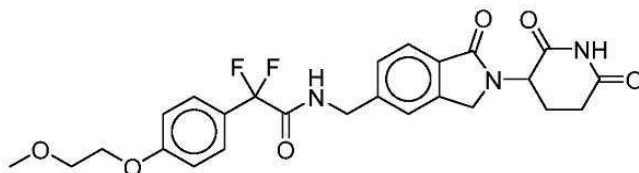
이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시 에톡시)페닐)아세트아마이드(61mg, 0.16 mmol, 16% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 488.08 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 7.15 - 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 4.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 4H), 4.11 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.41 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H).

[1054]

실시예 50

[1055]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드



[1056]

[1057]

A. 1-아이오도-4-(2-메톡시에톡시)벤젠. N,N-다이메틸폼아마이드(25ml) 중 4-아이오도페놀(2g, 9.09mmol)의 교반된 용액에 1-브로모-2-메톡시에탄(1.5g, 10.90mmol), 테트라뷰틸 암모늄 아이오다이드(670mg, 1.818 mmol) 및 칼륨 카보네이트(3.13g, 22.72 mmol)를 실온에서 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭수(40ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-4-(2-메톡시에톡시)벤젠(600mg, 2.15 mmol, 24% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 277.9 $[M+1]^+$.

[1058]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(5ml) 중 1-아이오도-4-(2-메톡시에톡시)벤젠(500mg, 1.798 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.34ml, 2.69 mmol), 구리(297mg, 4.67 mmol)와 반응시키고, 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(120mg, 0.437 mmol, 24%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 274 $[M]^+$

[1059]

C. 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산. 에탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(1g, 3.64 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(460mg, 10.94 mmol)을 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(600mg, 2.43mmol, 66% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. 추가의 정제 없이 조질의 화합물을 다음 단계를 위하여 사용하였다.

[1060]

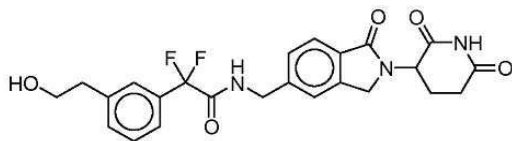
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(573mg, 2.33 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 옥시염화인(0.54ml, 5.82 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(600mg, 1.94 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 55% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드(40mg, 0.079 mmol, 4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 502.08 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.57 (br t, J =6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.10 (dd, J =13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.25 (m, 4H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H).

[1061]

실시예 51

[1062]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트아마이드



[1063]

[1064]

A. 2-(3-아이오도페닐)에탄올: 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 2-(3-아이오도페닐)아세트산(1g, 3.81 mmol)의 교반된 용액에 보란 다이메틸 설파이드 복합체(1ml, 11.45 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 4N 염산(15ml)으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(3-아이오도페닐)에탄올(0.9g, 3.63 mmol, 95% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

[1065]

B. 3-아이오도페닐 아세테이트: 피리딘(15ml) 중 2-(3-아이오도페닐)에탄올(900mg, 3.62 mmol)의 교반된 용액에 무수 아세트산(1.11g, 10.88 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산 수용액(10ml)으로 실온에서 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-아이오도페닐 아세테이트(700 mg, 2.41 mmol, 66% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).

[1066]

C. 에틸 2-(3-(2-아세톡시에틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트: 다이메틸 설파이드(20ml) 중 3-아이오도페닐 아세테이트(1g, 3.46 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.05g, 5.19 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(0.57g, 8.99 mmol)을 실온에서 첨가하고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-(2-아세톡시에틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(550mg, 1.92 mmol, 55%)를 갈색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 4.31 - 4.27 (m, 4H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1067]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트산: 에탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-(2-아세톡시에틸)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(0.8g, 2.77 mmol)의 병행 용액에 수소화리튬 1수화물(349mg, 8.3 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔사를 물(10ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 2N 수성 염산(10ml)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트산(450mg, 2.08 mmol, 75% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 - 7.39 (m, 4H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 1H).

[1068]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트아마이드: N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트산(209mg, 0.97 mmol)의 병행 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.52ml, 2.91 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(479mg, 1.26 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 50% 아세트나이트릴)에 의해 정

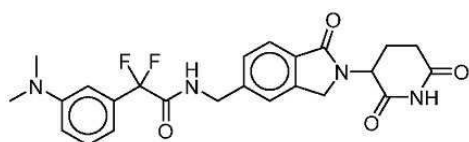
제시커 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에틸)페닐)아세트아마이드(50mg, 0.10 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 472.11 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.41 (m, 5H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.8, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 15.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H).

[1069]

실시예 52

[1070]

2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1071]

[1072]

A. 3-아이오도-N,N-다이메틸아닐린. 에탄올(10ml) 중 3-아이오도아닐린(300mg, 1.36 mmol)의 교반된 용액에 폼알데하이드(82mg, 2.73 mmol), 분자체(1g) 및 아세트산(2ml)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, 나트륨 사이아노 보로하이드라이드(200g, 2.73 mmol)로 처리하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 물(10ml)로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(10ml) 및 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 조질의 혼합물을 제공하였다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 3-아이오도-N,N-다이메틸아닐린(210mg, 0.85 mmol, 74% 수율)을 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 - 6.89 (m, 3H), 6.67 - 6.64 (m, 1H), 2.92 (s, 6H).

[1073]

B. 에틸 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸설폭사이드(10ml) 중 3-아이오도-N,N-다이메틸아닐린(250mg, 1.01 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.19ml, 1.52 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(167mg, 2.63 mmol)을 실온에서 첨가하고 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 에틸 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(80mg, 6.99 mmol, 33%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 243.2 $[M]^+$

[1074]

C. 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(500mg, 2.06 mmol)의 빙랭 용액에 수소화리튬 1수화물(260mg, 6.17 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(10ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨(10ml)으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(400mg, 1.86 mmol, 91% 수율)를 갈색 반고체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 2.56 (s, 6H).

[1075]

D. 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol) 및 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(208mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.52ml, 2.91 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(479 mg, 1.26 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여

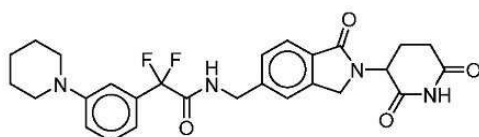
과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 50% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-(3-(다이메틸아미노)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(63mg, 0.13 mmol, 13% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 470.8 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 4H), 7.32 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

[1076]

실시예 53

[1077]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트아마이드



[1078]

[1079]

A. 1-(3-아이오도페닐)피페리딘. 톨루엔(50ml) 중 3-아이오도아닐린(5g, 22.83 mmol)의 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(20ml, 114.1 mmol)을 첨가하고 나서 1,5-다이브로모펜탄(4.06ml, 29.68 mmol) 0℃에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고; 여과액을 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 1-(3-아이오도페닐)피페리딘(2.8g, 9.75 mmol, 43% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 287.90 $[M+1]^+$.

[1080]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(5ml) 중 1-(3-아이오도페닐)피페리딘(500mg, 1.74 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(690mg, 2.61 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(290mg, 4.53 mmol)을 실온에서 첨가하고, 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 25% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세테이트(200mg, 0.71 mmol, 41% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 283.2 $[M]^+$.

[1081]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(5ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세테이트(250mg, 0.88 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(110mg, 2.65 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 추출하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트산(200mg, 0.78 mmol, 88% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.28 (brs, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 2.12 - 2.08 (m, 4H), 1.69 - 1.65 (m, 2H).

[1082]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트아마이드. 피리딘(6ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트산(206mg, 0.81 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(371mg, 2.43 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(250mg, 0.81 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 0.1% 수성 폼산 중 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래

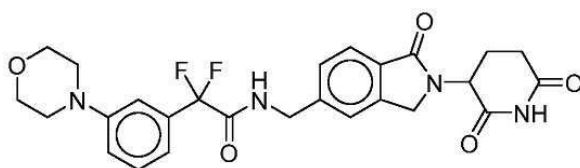
피(50 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1-일)페닐)아세트아마이드(62mg, 0.12 mmol, 15% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 510.81 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.11 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.01 - 1.97 (m, 1H), 1.57 - 1.54 (m, 5H).

[1083]

실시예 54

[1084]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세트아마이드



[1085]

[1086]

A. 2,2'-옥시비스(에탄-2,1-다이일) 다이메탄설포네이트. 다이클로로메탄(20ml) 중 2,2'-옥시다이에탄올(2.0g, 18.86 mmol)의 교반된 용액에 메탄 설포닐 클로라이드(2.1g, 47.16 mmol), 트라이에틸아민(13ml, 94.33 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(2 X 100ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2'-옥시비스(에탄-2,1-다이일) 다이메탄설포네이트(4.0g, 15.26 mmol, 81% 수율)를 제공하였다. GC MS (m/z) 263.1.

[1087]

B. 4-(3-아이오도페닐)몰폴린. 톨루엔(20ml) 중 3-아이오도 아닐린(1.0g, 4.56 mmol)의 교반된 용액에 2,2'-옥시비스(에탄-2,1-다이일) 다이메탄설포네이트(2.1g, 9.13 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(4ml, 22.82 mmol)을 첨가하고, 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-(3-아이오도페닐)몰폴린(1.2g, 4.15 mmol, 91% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 290.16 $[M+1]^+$.

[1088]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(50ml) 중 4-(3-아이오도페닐)몰폴린(1.2g, 4.15 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.6ml, 4.98 mmol), 구리(686 mg, 10.79 mmol)를 첨가하고, 6시간 동안 55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세테이트(700mg, 2.45 mmol, 59% 수율)를 제공하였다. GC MS (m/z) 285.2.

[1089]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란-메탄올-물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세테이트(700mg, 2.45 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(309mg, 7.36 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(5ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세트산(550mg, 2.14 mmol, 87% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 258.12 $[M+1]^+$.

[1090]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세트아마이드. 피리딘(5ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐)아세트산(300mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 3.50 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(361mg, 1.16 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조

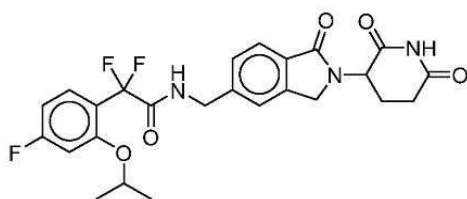
시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 45% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-몰폴리노페닐) 아세트아마이드(80mg, 0.15 mmol, 13% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 512.95 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.58 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 2H), 7.11 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.07 - 6.95 (m, 1H), 5.10 (dd, $J=4.9, 13.2$ Hz, 1H), 4.51 - 4.26 (m, 4H), 3.77 - 3.66 (m, 4H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H)

[1091]

실시예 55

[1092]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드



[1093]

[1094]

A. 1-(4-플루오로-2-아이소프로폭시사이클로헥실)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(15ml) 중 1-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)에탄온(3g, 19.48 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모프로판(5.94g, 48.76 mmol) 탄산칼륨(8.06g, 58.44 mmol)을 첨가하고, 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)에탄온(2.5g, 12.75 mmol, 65% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 197.33 $[M]^+$

[1095]

B. 에틸 2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)에탄온(2.0g, 10.20 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.83g, 25.51 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 클로로폼에이트(6ml)를 0℃에서 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 헥산 중 10% 에틸아세테이트를 용리시키는 100 내지 200 메쉬 실리카겔을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(800g, 3.14 mmol, 32% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 255.33 $[M]^+$

[1096]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세테이트. 에틸 2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(450mg, 1.77 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(714 mg, 4.42 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨으로 pH-8로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세테이트(200mg, 0.724 mmol, 40% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) m/z 276 $[M]^+$

[1097]

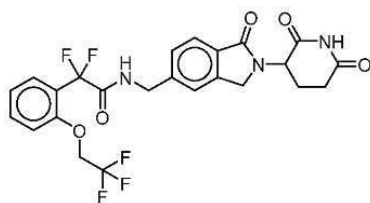
D. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란/메탄올/물 혼합물(30 ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세테이트(350mg, 1.26 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(160mg, 3.80 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고; 얻어진 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트산(200mg, 0.806 mmol, 63% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) m/z 224.0 $[M]^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.62 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.19 (brs, 1H), 6.72 (ddd, J = 10.8, 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.65 (brd, J = 10.5 Hz, 1H), 4.58 (sep, J = 5.7 Hz, 1H), 1.33

(d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

[1098] **E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드.** 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트산(289mg, 1.165 mmol)의 빙랭 용액에 POCl_3 (446mg, 2.91 mmol)를 첨가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.970 mmol)으로 처리하고, 0 내지 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 45 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드(35mg, 0.069 mmol, 7% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 503.95 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.32 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.70$ Hz, 1 H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.46 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.08 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J = 8.7, 6.3$ Hz, 1 H), 5.11 (dd, $J = 13.6, 4.77$ Hz, 1 H), 4.68 (sep, $J = 6.3$ Hz, 1 H), 4.53-4.23 (m, 3 H), 3.00-2.81 (m, 1 H), 2.68-2.49 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1 H), 2.07-1.93 (m, 1 H), 1.11 (dd, $J = 4.5$ Hz, 0.2 Hz, 6H).

[1099] **실시예 56**

[1100] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드**



[1101]

[1102] **A. 1-아이오도-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)벤젠.** N,N-다이메틸폼아마이드(30ml) 중 2-아이오도페놀(2g, 9.09 mmol)의 교반된 용액에 1,1,1-트라이플루오로-2-아이오도에탄(1.34ml, 13.63 mmol)을 첨가하고 나서, 탄산칼륨(3.76g, 2.72 mmol)을 첨가하고, 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(40ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-아이오도-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)벤젠(1.6g, 5.46 mmol, 58% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 302.0 $[M]^+$.

[1103] **B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세테이트.** 다이메틸설폭사이드(20ml) 중 1-아이오도-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)벤젠(1.5g, 5.63 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.1ml, 8.44 mmol)를 첨가하고 나서 구리(0.92g, 14.63 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세테이트(410mg, 1.37 mmol, 24%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 298.1 $[M]^+$.

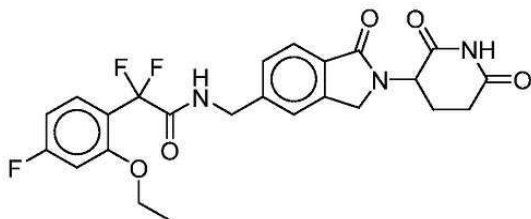
[1104] **C. 2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세테이트(400mg, 1.34 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(169mg, 4.02 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산(270mg, 1 mmol, 59% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J =$

8.4 Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 4.38 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H).

- [1105] **D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드.** 피리딘(6mℓ) 중 2,2'-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산(262mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.9 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15mℓ), 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드(60mg, 0.11 mmol, 11% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 525.89 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.7, 7.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (q, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H).

[1106] **실시예 57**

- [1107] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드**



- [1108]
- [1109] **A. 1-(2-에톡시-4-플루오로페닐)에탄온.** N,N-다이메틸폼아마이드(15mℓ) 중 1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄온(3g, 19.48 mmol)의 교반된 용액에 브로모에탄(5.30g, 48.76 mmol) 탄산칼륨(8.06g, 58.44 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(30mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(2 X 100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(2-에톡시-4-플루오로페닐)에탄온(2.6g, 14.28 mmol, 74% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 183.17 $[M]^+$
- [1110] **B. 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트.** 피리딘(15mℓ) 중 1-(2-에톡시-4-플루오로페닐)에탄온(1.0g, 5.49 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.52g, 13.73 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30mℓ)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로폼에이트(3mℓ)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질물을 10% 에틸아세테이트-석유 에터로 용리시키는 100 내지 200 메쉬 실리카겔을 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(880g, 3.66 mmol, 67% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 241.14 $[M]^+$
- [1111] **C. 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(800mg, 3.33 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.34g, 8.33 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30mℓ), 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(450mg, 1.71 mmol,

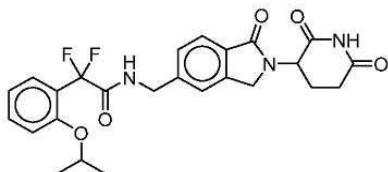
51% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) m/z 262 $[M]^+$

[1112] **D. 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란/메탄올/물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1g, 3.81 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(480mg, 11.45 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(600mg, 2.56 mmol, 67% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. 조질의 화합물은 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용되었다.

[1113] **E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(10ml) 중 2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(181mg, 0.776 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(294mg, 1.93 mmol)을 첨가하고 0℃ 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(200mg, 0.647 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 1시간의 기간에 걸쳐서 교반하면서 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(pH-8까지)을 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-4-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(80mg, 0.163 mmol, 25% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 489.95 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.35 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.05 (br d, $J=11.0$ Hz, 1H), 6.88 (td, $J=8.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=13.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.50-4.26 (m, 4H), 4.00 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.11 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

[1114] **실시예 58**

[1115] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드**



[1116]

[1117] **A. 1-아이오도-2-아이소프로폭시벤젠.** N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 2-아이오도페놀(2g, 9.09 mmol)의 교반된 용액에 2-브로모프로판(3.38ml, 36.3 mmol)을 첨가하고 나서 탄산칼륨(3.76g, 27.27 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(25ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-아이오도-2-아이소프로폭시벤젠(2.0g, 7.63 mmol, 84% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 262.21 $[M]^+$.

[1118] **B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세테이트.** 다이메틸설폭사이드(20ml) 중 1-아이오도-2-아이소프로폭시벤젠(2g, 7.6 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.5ml, 11.45 mmol)를 첨가하고 나서 구리(1.26g, 19.84 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세테이트(1.3g, 5.03 mmol, 66%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 259.23 $[M+1]^+$.

[1119] **C. 2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸

2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세테이트(1g, 3.87 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물 (0.49g, 11.62 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질 물을 물(15mℓ)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트산(600mg, 2.60 mmol, 67% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (brs, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (Sep, J = 6.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

[1120]

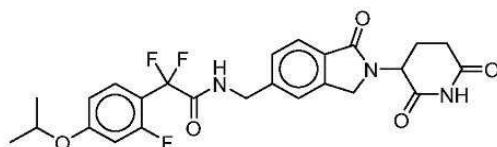
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드. 피리딘(6mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트산(267mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15mℓ), 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드(40mg, 0.08 mmol, 8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 485.98 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 9.26 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.2, 7.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (Sep, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 17.2, 1H), 4.31 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

[1121]

실시예 59

[1122]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드



[1123]

[1124]

A. 1-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(3mℓ) 중 1-(2-플루오로-4-하이드록시페닐)에탄온(300mg, 1.95 mmol)의 교반된 용액에 요오드화아이소프로필(397mg, 2.33 mmol)을 첨가하고 나서탄산칼륨(672mg, 4.87 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(20mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(300mg, 1.53 mmol, 79% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 197.2 $[\text{M}+1]^+$.

[1125]

B. 에틸 2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(3mℓ) 중 1-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(300mg, 1.63 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(452mg, 3.38 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(10mℓ)으로 철저히 세척하였다. 에틸 클로로폼에이트(0.64mℓ)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(200mg, 0.787 mmol, 48% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 255.28 $[\text{M}+1]^+$.

[1126]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트. 에틸 2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(200mg, 0.787 mmol)를 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(0.4mℓ)에 0℃에서

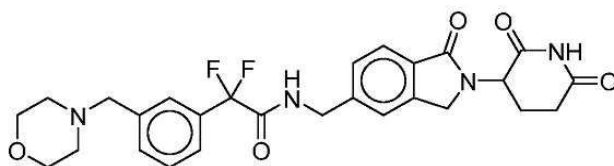
첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(200mg, 0.72 mmol, 92% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 276.1 $[M+1]^+$.

[1127] **D. 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(10ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(200mg, 0.72 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(91mg, 2.17 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산(160mg, 0.65 mmol, 89% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다.

[1128] **E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드.** 피리딘(9ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산(289mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드(60mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 503.99 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 8.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 13.2, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.71 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.28 (d, J = 5.6 Hz, 6H).

[1129] **실시예 60**

[1130] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세트아마이드**



[1131]

[1132] **A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세테이트.** 에탄올(25ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(1.2g, 5.26 mmol)의 교반된 용액에 몰폴린(0.91g, 10.52 mmol), 아세트산(0.63ml, 10.52 mmol)을 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 나트륨 사이아노보로하이드라이드(0.661 g/10.52 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세테이트(0.8g, 2.67 mmol, 51% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 300.0.

[1133] **B. 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세트산.** 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세테이트(0.8g, 2.67 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(337mg, 8.02 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)

아세트산(600mg, 2.21 mmol, 82% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 272.

[1134]

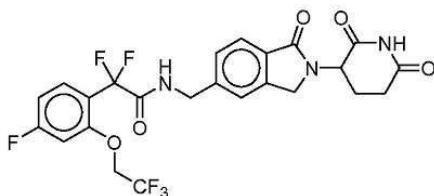
C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐)아세트산(290mg, 1.06 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.970 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.6ml, 3.33 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(553.3mg, 1.45 mmol)를 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 40% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(몰폴리노메틸)페닐) 아세트아마이드(40mg, 0.06 mmol, 8% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 526.7 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, TFA- d_4) δ = 8.03 - 7.92 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 5.64-5.0 (m, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.73 (br s, 2H), 4.6 (br s, 2H), 4.4(s, 2H), 4.08 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.73 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.33 - 3.04 (m, 2H), 2.92 - 2.61 (m, 1H), 2.53 (s, 1H).

[1135]

실시예 61

[1136]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드



[1137]

[1138]

A. 1-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 1-(4-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄온(1g, 6.48 mmol)의 교반된 용액에 1,1,1-트라이플루오로-2-아이오도에탄(0.64ml, 6.48 mmol)을 첨가하고 나서탄산칼륨(2.68g, 19.46 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 1-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)에탄온(325mg, 1.36 mmol, 20% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.61 (dd, J = 2.0, 2.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.38 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).

[1139]

B. 에틸 2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(10ml) 중 1-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)에탄온(320mg, 1.35 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(376mg, 3.38 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(10ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로폼에이트(0.64ml)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 10ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액 (15ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-옥소아세테이트(300mg, 1.02 mmol, 75% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 - 7.95 (m, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 2.4, 9.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 4H), 1.38 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1140]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세테이트. 에틸 2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)-2-옥소아세테이트(300mg, 1.02 mmol)를 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(DAST, 0.9ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지

200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세테이트(250mg, 0.79 mmol, 77% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 - 7.66 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 1.33 (t, J = 4.2 Hz, 3H).

[1141]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(12mL, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시) 페닐)아세테이트(390mg, 1.23 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(155mg, 3.70 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 조질물을 물(10mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산(280mg, 0.98 mmol, 79% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.69 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H).

[1142]

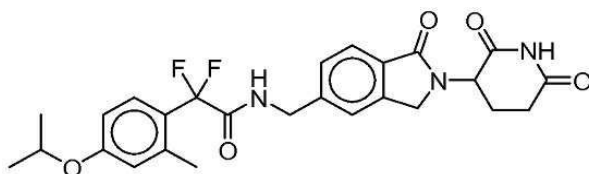
E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(9mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트산(280mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mL, 2.9 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 중 의 교반된 용액에. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(2,2,2-트라이플루오로에톡시)페닐)아세트아마이드(45mg, 0.08 mmol, 8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 544.03 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 9.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.1, 0.6 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 10.8, 8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 1H).

[1143]

실시예 62

[1144]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트아마이드



[1145]

[1146]

A. 1-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(20mL) 중 1-(4-하이드록시-2-메틸페닐)에탄온(2.0g, 13.333mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(5.5g, 49.0 mmol)을 첨가하고 나서요오드화아이소프로필(2mL, 20.0 mmol)을 첨가하고, 80에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 물(20mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(2 X 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)에탄온(1.58g, 8.229 mmol, 62% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 193.48 $[\text{M}+1]^+$.

[1147]

B. 에틸 2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(30mL) 중 1-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)에탄온(1.58g, 8.229 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.82g, 16.46

mmol) 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(40ml)으로 희석시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로폼에이트(3ml)을 0℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.0g, 4.01 mmol, 49%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 251.40 $[M+1]^+$.

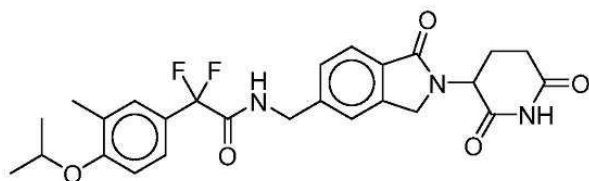
[1148] **C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세테이트.** 에틸 2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(1.0g, 4.01 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.32ml, 10.025 mmol)와 반응시키고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 10 ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세테이트(990mg, 3.639 mmol, 91%)를 액체로서 제공하였다. GC-MS (m/z) 272.2 $[M]^+$.

[1149] **D. 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(1:1:1, 10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세테이트(990mg, 3.694 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(916mg, 21.838 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트산(719mg, 2.618 mmol, 81% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.59 (br s, 1 H) 7.49 (d, $J=8.80$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.85 (m, 2 H) 4.41 - 4.67 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 1.34 (m, 6H).

[1150] **E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트아마이드.** 피리딘(25ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트산(236 mg, 0.968 mmol)의 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 2.16 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 50% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-메틸페닐)아세트아마이드(79mg, 0.158 mmol, 16% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 500.2329 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.51 (br t, $J=6.05$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 7.51 - 7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 5.11 (br dd, $J=13.20, 5.14$ Hz, 1 H), 4.66 (dt, $J=12.10, 6.05$ Hz, 1 H), 4.51 - 4.25 (m, 4 H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1 H), 2.46 - 2.30 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.07 - 1.95 (m, 1 H), 1.26 (m, 6H).

[1151] **실시예 63**

[1152] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트아마이드**



[1153]

[1154] **A. 1-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)에탄온.** N,N-다이메틸 폼아마이드(20ml) 중 1-(4-하이드록시-3-메틸페닐)에탄온(3.0g, 19.97 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(8.3g, 59.91 mmol), 요오드화아이소프로필(4.0g, 23.96 mmol)

을 실온에서 첨가하고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)에탄올(3.2g, 16.66 mmol, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 193.3 $[M+1]^+$.

[1155] B. 에틸 2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)에탄올(3.2g, 16.66 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(4.6g, 41.66 mmol)를 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(9ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(2.5g, 10.0 mmol, 60% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 251.28 $[M+1]^+$.

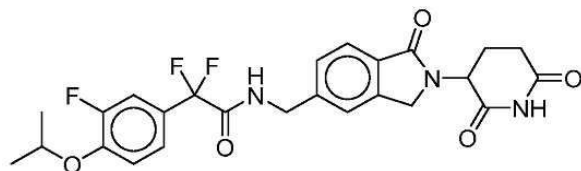
[1156] C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세테이트. 에틸 2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)-2-옥소아세테이트(500mg, 2.00 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(2.5g, 15.26 mmol)와 반응시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세테이트(450mg, 1.65 mmol, 83% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 272.2 $[M]^+$.

[1157] D. 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란-메탄올-물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세테이트(450mg, 1.65 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(208mg, 4.96 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(5ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트산(200mg, 0.81 mmol, 50% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 243.34 $[M-1]^+$.

[1158] E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트아마이드. 피리딘(5ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트산(200mg, 0.81 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 2.45 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 3-(5-(아미노 메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(253mg, 0.81 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 45% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-3-메틸페닐)아세트아마이드(90mg, 0.18 mmol, 22.0% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 500.57 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.52 (br t, J =6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.06 (d, J =8.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J =4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.50-4.20 (m, 4H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.29 (d, J =6.4 Hz, 6H).

[1159] 실시예 64

[1160] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드



[1161]

[1162]

A. 1-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 1-(3-플루오로-4-하이드록시페닐)에탄온(3.0g, 19.46 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(8.0g, 58.38 mmol), 요오드화아이소프로필(3.9g, 23.35 mmol)을 실온에서 첨가하고, 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(150ml)으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(3.1g, 15.81 mmol, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 197.3 $[M+1]^+$.

[1163]

B. 에틸 2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(15ml) 중 1-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(3.1g, 15.81 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(4.6g, 39.54 mmol)를 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(30ml)으로 희석시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포에이트(9ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(2.5g, 9.84 mmol, 62% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 255.28 $[M+1]^+$.

[1164]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트. 에틸 2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(1.2g, 4.72 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드(3.1g, 19.23 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(900mg, 3.26 mmol, 69% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 276.2 $[M]^+$.

[1165]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란 -메탄올-물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세테이트(900mg, 3.26 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(410mg, 9.78 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(5ml)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산(700mg, 2.82 mmol, 87% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 247.52 $[M-1]^+$.

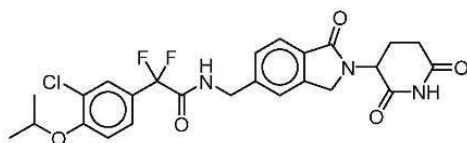
[1166]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐)아세트산(300mg, 1.20 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 3.62 mmol)을 첨가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 3-(5-(아미노 메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(374mg, 1.20 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25ml), 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 35 내지 40% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-플루오로-4-아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드(80mg, 0.15 mmol, 13.0% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 504.56 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.60 (br t, J =6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.26 (m, 5H), 5.10 (dd, J =5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.50 - 4.23 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.30 (d, J =5.9 Hz, 6H).

[1167]

실시예 65

[1168] 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1169]

[1170] A. 1-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(30ml) 중 1-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(2.5g, 14.62 mmol)의 교반된 용액에 2-아이오도프로판(2.98g, 17.54 mmol)을 첨가하고 나서 탄산칼륨(5.04g, 36.55 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(40ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(2.3g, 10.84 mmol, 74% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 213.23 [M]⁺.

[1171] B. 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(30ml) 중 1-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)에탄온(2g, 8.26 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.69g, 24.79 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(30ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로포에이트(6ml)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 30ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(1.8g, 6.66 mmol, 80% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (sep, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1172] C. 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이에틸아미노 셀퍼 트라이플루오라이드(1.47ml)를 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2-옥소아세테이트(1g, 3.7 mmol)에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(900mg, 3.08 mmol, 89% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 293.1 [M+1]⁺.

[1173] D. 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(0.45g, 1.54 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(195mg, 4.54 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(300mg, 1.13 mmol, 74% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 8.7 Hz, 1H), 4.62 (sep, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1174] E. 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(6ml) 중 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(235mg, 0.89 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.23ml, 2.43 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(250mg, 0.81 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크

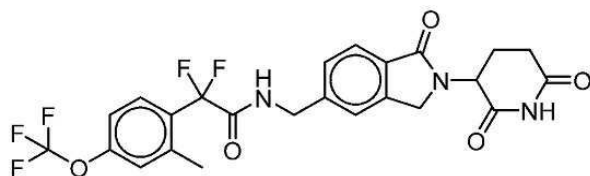
로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 2-(3-클로로-4-아이소프로폭시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로 아세트아마이드(60 mg, 0.11 mmol, 14% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 520.01 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.76 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.7, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.31 (d, J = 5.7 Hz, 6H).

[1175]

실시예 66

[1176]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드



[1177]

[1178]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(13ml) 중 1-아이오도-2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1.0g, 3.31 mmol)의 교반된 용액에 구리(546mg, 8.60 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.638ml 4.96 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄(50ml) 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(900mg, 3.02 mmol, 91%)를 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.58 (d, 1H), 7.18-7.02 (m, 2H), 4.41 - 4.25 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.36 - 1.29 (m, 3H). (에틸 아세테이트 혼적량은 1H NMR에서 생성물과 함께 표시되었다)

[1179]

B. 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(900mg, 3.020 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(634mg, 15.106 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중화산칼륨(25ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(450mg, 1.66 mmol, 55% 수율)을 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.65-7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

[1180]

C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(261mg, 0.968 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드(60mg, 0.114 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 526.52 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.65 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.28 (m, 4H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 1H).

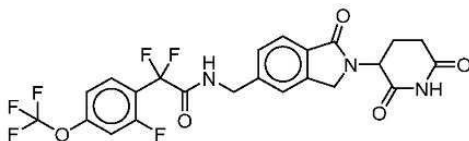
[1181]

실시예 67

[1182]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드

[1183]



[1184]

A. 2-플루오로-1-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠. 1,4-다이옥산(10ml) 중 1-브로모-2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(500mg, 1.93 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(579mg, 3.86 mmol), 요오드화구리(18 mg, 0.09 mmol) 및 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(30mg, 0.11 mmol)을 실온에서 첨가하고, 이어서 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(10ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-플루오로-1-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(400mg, 1.3 mmol, 68% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

[1185]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(20ml) 중 2-플루오로-1-아이오도-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1g, 3.27 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.6ml, 4.9 mmol)를 첨가하고 나서 구리(0.54g, 8.49 mmol)를 실온에서 첨가하고, 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(800mg, 2.64 mmol, 81% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 302.1 $[\text{M}]^+$.

[1186]

C. 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15 ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(800mg, 2.64 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(333mg, 7.94 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(450mg, 1.64 mmol, 62% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 298.1 $[\text{M}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, J = 9.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (brs, 1H).

[1187]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(6ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(274mg, 1.55 mmol)의 빙랭 교반된 용액에 옥시염화인(0.36ml, 3.87 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.29 mmol)으로 처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15 ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-플루오로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드(60mg, 0.11 mmol, 9% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 529.6 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 9.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 8.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 5.11

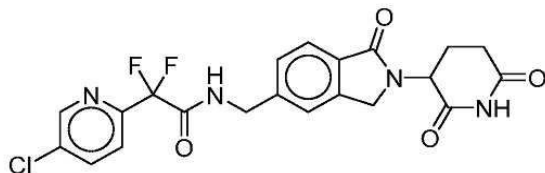
(dd, $J = 12.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.46 (t, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.4$, 1H), 2.90 - 2.63 (m, 1H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H).

[1188]

실시예 68

[1189]

2-(5-클로로피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1190]

[1191]

A. 에틸 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트레이트. 다이메틸설폭사이드(11ml) 중 5-클로로-2-아이오도피리딘(1.0g, 4.18 mmol)의 교반된 용액에 구리(690mg, 10.86 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세트레이트(1.01g, 5.01 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세트이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트레이트(700mg, 2.98 mmol, 70%)를 제공하였다. GCMS (m/z) 235.1 $[M]^+$.

[1192]

B. 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트레이트(800mg, 3.40 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(429mg, 10.21 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세트이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(400mg, 1.94 mmol, 57% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 208.30 $[M+1]^+$.

[1193]

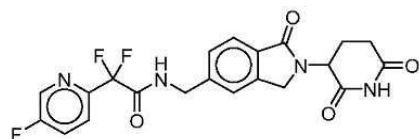
C. 2-(5-클로로피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2-(5-클로로피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(200mg, 0.96 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(443mg, 2.89 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.96 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세트이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 45% 아세트로나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(5-클로로피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(65mg, 0.14 mmol, 14% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 462.69 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.99 (s, 1H), 9.69 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=5.0, 13.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.91 (m, 1H).

[1194]

실시예 69

[1195]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드



[1196]

[1197]

A. 5-플루오로-2-아이오도피리딘. 1,4-다이옥산(10ml) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘(2.5g, 14.2 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(4.26g, 28.4 mmol), 요오드화구리(135mg, 0.71 mmol)를 첨가하고 나서 트랜스-N,N-다이메

틸사이클로헥산-1,2-다이아민(0.24mℓ, 1.56 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mℓ)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25mℓ), 염수(25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 5-플루오로-2-아이오도 피리딘(2.2g, 9.86 mmol, 71% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (m/z) 224.3 [M^+].

[1198]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(3.4mℓ) 중 5-플루오로-2-아이오도피리딘(300mg, 1.34 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(409mg, 2.02 mmol)를 첨가하고 나서 구리(22mg, 3.49 mmol)를 실온에서 첨가하고 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(200mg, 0.72 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 278 [M^+].

[1199]

C. 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(10mℓ, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세테이트(250mg, 1.14 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(144mg, 3.42 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(10mℓ)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(150mg, 0.78 mmol, 69% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 10.8 Hz, 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H).

[1200]

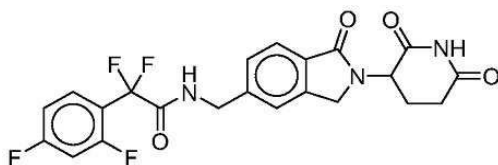
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드. 피리딘(6mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트산(221mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15mℓ), 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로 피리딘-2-일)아세트아마이드(60mg, 0.11 mmol, 14% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 446.7 [$M+1^+$]. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.1, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H).

[1201]

실시예 70

[1202]

2-(2,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1203]

[1204]

A. 에틸 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(10mℓ) 중 2,4-다이플루오로-1-아이오도벤젠(800mg, 3.33 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.01g, 4.99 mmol), 구리(550mg, 8.65 mmol)를 첨가하고 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이

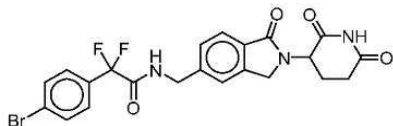
플루오로아세테이트(400mg, 1.69 mmol, 51%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS: 236.1[M]⁺.

[1205] **B. 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 에탄올:테트라하이드로퓨란: 물(10ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(400mg, 1.69 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(214mg, 5.08 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 황산수소칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(250mg, 1.20 mmol, 71% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 207.43 [M-1]⁺

[1206] **[0038] C. 2-(2,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)의 교반된 냉(0℃) 용액에 2-(2,4-다이플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(202mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 나서 다이아이소프로필에틸아민(0.52ml, 2.91 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘류 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(480mg, 1.26 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 얻어진 고체를 여과시키고, 다이에틸 에터(20ml)로 세척하고, 건조 후, 용리액으로서 다이클로로메탄 중 4% 메탄올을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 2-(2,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(60mg, 0.129 mmol, 13% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 463.68 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10.98 (s, 1H), 9.72 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.16 (m, 4H), 3.08 - 2.80 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H).

[1207] **실시예 71**

[1208] **2-(4-브로모페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드**



[1209]

[1210] **A. 에틸 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 다이메틸 설폭사이드(3ml) 중 1-브로모-4-아이오도벤젠(300mg, 2.81 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(324mg, 1.6 mmol)을 첨가하고 나서 구리 분말(175mg, 2.75 mmol)을 첨가하고 실온에서 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(200mg, 0.72 mmol, 25% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) *m/z* 278.1 [M]⁺

[1211] **B. 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1)의 화합물 중 에틸 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(200mg, 0.72 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(90mg, 2.15 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(15 ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(150mg, 0.60 mmol, 84% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) *m/z* 251.43 [M-H]⁺

[1212] **C. 2-(4-브로모페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(6ml) 중 2-(4-브로모페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(291mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시

간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(수성 폼산 중 50 내지 55% 0.1% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜

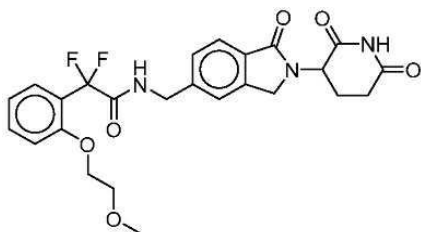
2-(4-브로모페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트 아마이드(50mg, 0.098 mmol, 10% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 505.6 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.68 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H).

[1213]

실시예 72

[1214]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드



[1215]

[1216]

A. 1-아이오도-2-(2-메톡시에톡시)벤젠. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 2-아이오도페놀(1g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(1.88g, 13.64 mmol)을 첨가하고 나서 요오드화칼륨(0.07g, 0.45 mmol) 및 1-브로모-2-메톡시에탄(0.46ml, 4.99 mmol)을 실온에서 첨가하고, 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-아이오도-2-(2-메톡시 에톡시)벤젠(0.8g, 2.87 mmol, 84% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 278.1 $[M]^+$.

[1217]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(15ml) 중 1-아이오도-2-(2-메톡시에톡시)벤젠(800mg, 2.87 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.42ml, 4.31 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(470mg, 7.46 mmol)을 실온에서 첨가하고 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(460mg, 1.37 mmol, 24% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 274.2 $[M]^+$.

[1218]

C. 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세테이트(450mg, 1.64 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(206mg, 4.92 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(290mg, 1.17 mmol, 72% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 247.28 $[M+H]^+$.

[1219]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(9ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트산(262mg, 1.07 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)으로

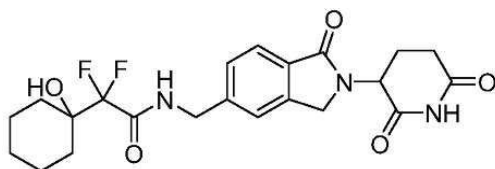
처리하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-테트시에톡시)페닐)아세트아마이드(60mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 502.34 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 9.6, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H).

[1220]

실시예 73

[1221]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아마이드



[1222]

[1223]

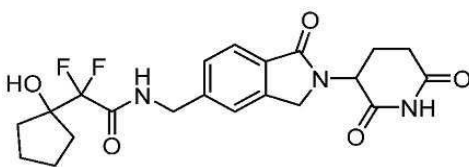
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol) (0.050g, 0.113 mmol)을, 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트산(0.026g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수중 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용하여 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로헥실)아세트아마이드(0.041g, 0.091 mmol, 67.4% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.04 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 5.04, 13.24 Hz, 1H), 4.40 - 4.47 (m, 3H), 4.27 - 4.34 (m, 1H), 2.86 - 2.96 (m, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.40 (qd, J = 4.57, 13.19 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.05, 5.28, 12.61 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 12.30 Hz, 2H), 1.45 - 1.61 (m, 5H), 1.34 - 1.43 (m, 2H), 1.00 - 1.13 (m, 1H). MS (ESI) m/z 450.2 $[M+1]^+$.

[1224]

실시예 74

[1225]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세트아마이드



[1226]

[1227]

A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세트아마이드. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온, 메실산(0.050g, 0.135 mmol) (0.050g, 0.113 mmol)을, 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세트산(0.024g, 0.135 mmol), 다이아이소프로필에틸아민(0.071ml, 0.406 mmol), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로

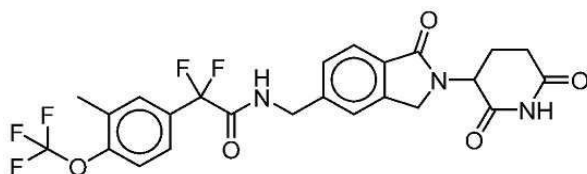
[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(0.057g, 0.149 mmol) 및 N,N-다이메틸폼아마이드(1.0ml)를 지닌 바이알에 넣었다. 반응 혼합물을 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이메틸설폭사이드에 넣고, 역상 반분취용 HPLC(5 내지 100% 아세토나이트릴 + 수증 0.1% 폼산 + 0.1% 폼산, 20분에 걸쳐서)을 이용하여 정제시켰다. 목적으로 하는 생성물을 함유하는 분획들을 합하고, 휘발성 유기물을 감압 하에 제거하여 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로헥틸)아세트아마이드(0.044g, 0.101 mmol, 74.7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.10 (t, J = 6.15 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.57 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 5.20, 13.40 Hz, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 3H), 4.27 - 4.33 (m, 1H), 2.91 (ddd, J = 5.36, 13.79, 17.42 Hz, 1H), 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.39 (qd, J = 4.57, 13.29 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 2.36, 5.26, 12.65 Hz, 1H), 1.88 - 1.96 (m, 2H), 1.62 - 1.76 (m, 4H), 1.52 - 1.60 (m, 2H). MS (ESI) m/z 436.2 [M+1]⁺.

[1228]

실시예 75

[1229]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드



[1230]

[1231]

A. 4-아이오도-2-메틸-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠. 1,4-다이옥산(10ml) 중 4-브로모-2-메틸-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1g, 3.92 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.17g, 7.84 mmol), 요오드화구리(37.3mg, 0.19 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(61.3mg, 0.43 mmol)을 실온에서 첨가하고 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-아이오도-2-메틸-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1.0g, 3.31 mmol, 84%)을 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 302[M]⁺.

[1232]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(10ml) 중 4-아이오도-2-메틸-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1.0g, 3.31 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(802 mg, 3.97 mmol), 구리(547mg, 8.61 mmol)와 반응시키고, 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(700mg, 2.35 mmol, 70%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 298.1[M]⁺.

[1233]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산. 에탄올:테트라하이드로퓨란: 물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(700mg, 2.35 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(296mg, 7.05 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(25ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(400mg, 1.48 mmol, 63% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 269.45 [M-1]⁺.

[1234]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(200mg, 0.74 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(340mg, 2.22 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고 나서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(229mg, 0.74 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 50% 아세토

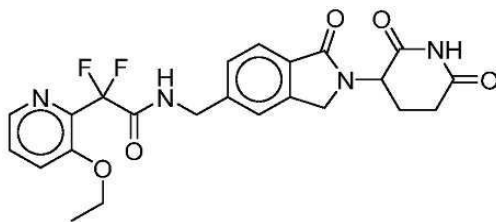
나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드(80mg, 0.15 mmol, 20% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 526.26 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.68 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=5.2, 13.4$ Hz, 1H), 4.49 - 4.25 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

[1235]

실시예 76

[1236]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1237]

[1238]

A. 3-에톡시-2-아이오도피리딘. N,N-다이메틸 폼아마이드(20ml) 중 2-아이오도피리딘-3-올(1g, 4.52 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(0.936g, 6.78 mmol)을 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 요오드화 에틸(1.41g, 9.04 mmol)을 실온에서 첨가하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 100% 헥산을 용리액으로서 이용하는 칼럼 크로마토그래피(실리카-겔 100 내지 200)에 의해 정제시켜 3-에톡시-2-아이오도피리딘(1g, 4.0 mmol, 88.8% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 251.1 $[M]^+$.

[1239]

B. 에틸 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(20ml) 중 3-에톡시-2-아이오도피리딘(1.0g, 4.01 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.6ml, 8.03 mmol), 구리(0.66g, 10.44 mmol)를 첨가하고, 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(800mg, 3.26 mmol, 81%)를 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 246.1 $[M]^+$.

[1240]

C. 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물(9ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(800mg, 3.26 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(410mg, 9.78mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(500mg, 2.13 mmol, 88% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. 반응 혼합물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취해졌다.

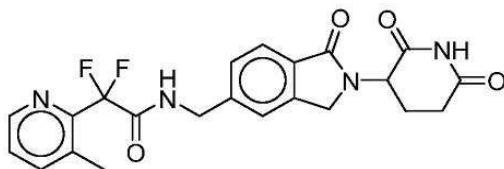
[1241]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(252mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(446.4mg, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(60mg, 0.12 mmol, 13% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 473.29 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s,

1H), 9.41 (br t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J=1.1, 4.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=5.6, 13.2$ Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 4H), 4.08 (q, $J=7.2$, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1242] 실시예 77

[1243] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드



[1244]

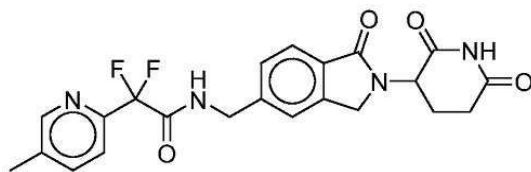
[1245] A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(20mL) 중 2-아이오도-3-메틸피리딘(0.7g, 3.19 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.8mL, 6.39 mmol), 구리(0.52g, 8.29 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10mL), 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세테이트(500mg, 2.32 mmol, 73%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 215.2.

[1246] B. 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9mL, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세테이트(500mg, 2.32 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(327mg, 6.97mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트산(400mg, 2.13 mmol, 88% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 188.31.

[1247] C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드. 피리딘(20mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트산(300mg, 1.60 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 염화포스포릴(735mg, 4.80 mmol)을 적가하고, 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(395mg, 1.60 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드(40mg, 0.09 mmol, 7% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 443.30 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.45 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.51 (br d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.58 - 4.28 (m, 4H), 2.92 - 2.85(m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.92 (m, 1H).

[1248] 실시예 78

[1249] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드



[1250]

[1251]

A. 2-아이오도-5-메틸피리딘. 1,4-다이옥산(30mℓ) 중 2-브로모-5-메틸피리딘(2g, 11.63 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(3.4g, 23.24 mmol), 요오드화구리(110mg, 0.58 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(180mg, 1.26 mmol)을 실온에서 첨가하고, 밀봉관 내에서 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mℓ)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-아이오도-5-메틸피리딘(1.3g, 5.93 mmol, 52% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.6 - 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 2.3 - 2.25(s, 1H).

[1252]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(20mℓ) 중 2-아이오도-5-메틸피리딘(1g, 4.56 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.2mℓ, 9.13 mmol), 구리(0.75g, 11.85 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세테이트(600mg, 2.72 mmol, 60%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 215.0

[1253]

C. 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9mℓ, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세테이트(500mg, 2.32 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(327mg, 6.97mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트산(350mg, 1.87 mmol, 87% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 188.39.

[1254]

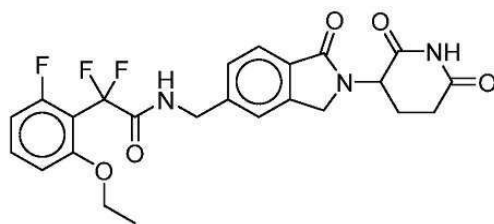
D.
N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드. 피리딘(20mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트산(180mg, 0.97 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.2mℓ, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드(64mg, 0.14 mmol, 13% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 443.30 [M+1]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.60 (br t, J=5.9 Hz, 1H), 8.55 (bs, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 1H), 7.69-7.63 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 5.11 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.59 - 4.21 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).

[1255]

실시예 79

[1256]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1257]

[1258]

A. 1-에톡시-3-플루오로-2-아이오도벤젠. 1,4-다이옥산(30ml) 중 2-브로모-1-에톡시-3-플루오로벤젠(1g, 4.58 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.37g, 9.17 mmol), 요오드화구리(43.6mg, 0.22 mmol), 트랜스-*N,N'*-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(71.2mg, 0.504 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 16시간 동안 밀봉 관에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-에톡시-3-플루오로-2-아이오도벤젠(1g, 5.93 mmol, 52% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) *m/z* 266.

[1259]

B. 에틸 2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(20ml) 중 1-에톡시-3-플루오로-2-아이오도벤젠(1g, 3.17 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.53g, 7.54 mmol), 구리(0.62g, 9.80 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(800mg, 3.05 mmol, 81%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GC-MS (ESI) *m/z* 262.2

[1260]

C. 2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 냉(0℃) 교반된 용액에 농축시켜 에탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(500mg, 2.32 mmol)를 제공하고 이것에 수소화리튬 1수화물(327mg, 6.97mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(2-에톡시-6-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(400mg, 1.70 mmol, 56% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* 233.4 [M-1]⁻.

[1261]

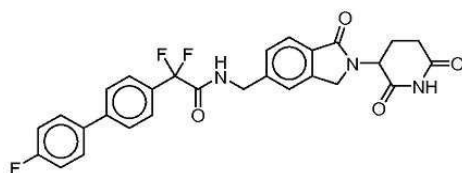
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트산(272mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메틸피리딘-2-일)아세트아마이드(60mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* 490.3 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.98 (s, 1H), 9.36 (br t, *J*=6.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.00 - 6.84 (m, 1H), 5.11 (br dd, *J*=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 3.99 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.82 (m, 1H), 2.71 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.14 (t, *J*=7.0 Hz, 1H).

[1262]

실시예 80

[1263]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4'-플루오로바이페닐-4-일)아세트아마이드



[1264]

[1265]

A. 1-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)에탄온. 톨루엔/에탄올(10ml, 2:1) 중 1-(4-브로모페닐)에탄온(2g, 10.05 mmol)의 용액에 4-플루오로페닐보론산(1.68g, 12.06 mmol)을 첨가하고 나서 탄산칼륨(3.46g, 25.12 mmol)을 첨가하고 10분 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물에 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(1.16mg, 1.005 mmol)을 더욱 주입하고, 추가로 10분 동안 탈기시키고, 밀봉된 관에서 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 빙수로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 10 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 헥산 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 1-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)에탄온(1g, 4.67 mmol, 48% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 215.27 $[M+1]^+$.

[1266]

B. 에틸 2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)-2-옥소아세테이트. 피리딘(10ml) 중 1-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)에탄온(1.5g, 7.009 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(1.94g, 17.52 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃ 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(15ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로포름에이트(15ml)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 10ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산염(15ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)-2-옥소아세테이트(900mg, 3.308 mmol, 47% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 273.51 $[M+1]^+$.

[1267]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세테이트. 에틸 2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)-2-옥소아세테이트(1g, 3.676 mmol)를 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(1.4ml)에 0℃에서 나누어서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피[(100 내지 200) 실리카겔을 사용, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트]에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세테이트(800mg, 2.72 mmol, 80% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z 294 $[M+1]^+$.

[1268]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(12ml, 1:1:1) 중 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세테이트(900mg, 3.06 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(385mg, 9.18 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세트산(400mg, 2.91 mmol, 44% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 조질물은 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1269]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세트아마이드. 피리딘(15ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세트산(266mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(445ml, 2.91 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트오나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4'-(4-플루오로바이페닐-4-일)아세트아마이드(60mg, 0.114 mmol, 11% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 522.46 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.68 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.86 - 7.72 (m, 4H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 5.09 (dd, J

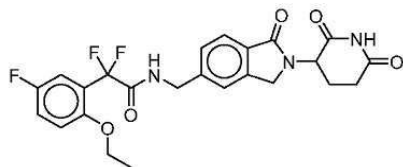
= 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H).

[1270]

실시예 81

[1271]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1272]

[1273]

A. 1-(2-에톡시-5-플루오로페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(15mℓ) 중 1-(5-플루오로-2-하이드록시페닐)에탄온(500mg, 3.24 mmol)의 교반된 용액에 브로민화에틸(607mg, 3.89 mmol)을 첨가하고 나서탄산칼륨(1.11g, 8.10 mmol)을 첨가하고, 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(15mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-(2-에톡시-5-플루오로페닐)에탄온(350mg, 1.36 mmol, 20% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 183.34 $[M+1]^+$.

[1274]

B. 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(10mℓ) 중 1-(2-에톡시-5-플루오로페닐)에탄온(2g, 10.99 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(3.05g, 27.47 mmol)를 실온에서 첨가하고, 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(15mℓ)으로 세척하였다. 4 mℓ의 에틸 클로로폼에이트를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 30mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(30mℓ), 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1.7g, 7.08 mmol, 75% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용되었다.

[1275]

C. 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2-옥소아세테이트(1g, 4.16 mmol)을 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(2mℓ)에 첨가하고 0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(800mg, 3.05 mmol, 73% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 262.2 $[M]^+$.

[1276]

D. 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(12mℓ, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(600mg, 2.29 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물(288mg, 6.87 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10mℓ)에 용해시키고 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(310mg, 1.32 mmol, 87% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 11.2, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (brs, 1H), 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1277]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(9mℓ) 중 2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(151mg, 0.65 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.18mℓ, 1.94 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(200mg, 0.65 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시

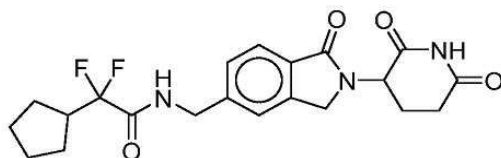
키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2-(2-에톡시-5-플루오로페닐)-2,2-다이플루오로 아세트아마이드(55mg, 0.11 mmol, 17% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 490.1 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.7, 1H), 3.97 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1278]

실시예 82

[1279]

2-사이클로펜틸-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1280]

[1281]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 사이클로펜탄온(1g, 11.90 mmol)의 교반된 용액에 무수 염화세륨(III)(0.06g, 0.24 mmol)을 첨가하고 나서활성화 아연 더스트(0.93g, 14.28 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(2.01ml, 15.47 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시키고, 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세테이트(0.55g, 2.40 mmol, 22% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.48 (s, 1H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 6H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1282]

B. 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트. 피리딘(1.7ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시사이클로펜틸)아세테이트(50mg, 0.24 mmol)의 교반된 용액에 염화티오닐(0.17ml, 2.40 mmol)을 첨가하고 0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(4ml)로 희석시키고 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 4ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(4ml), 염수(4ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트(25mg, 0.13 mmol, 45% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 190.1 $[M]^+$.

[1283]

C. 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 아세테이트(10ml) 중 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트(100mg, 0.52 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아세테이트 중 10% 수소화팔라듐(30mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하고, 수소 풍선 압력 하에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켜 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트(60mg, 0.31 mmol, 59% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 8H), 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

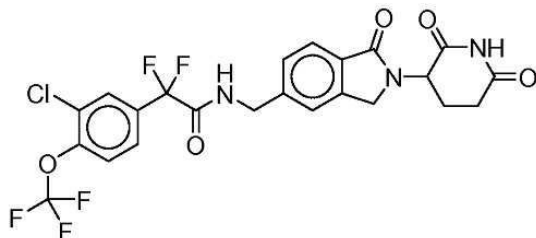
[1284]

D. 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세테이트(450mg, 2.34 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(295mg, 7.03 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세트산(280mg, 1.70 mmol, 72% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (brs, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.84 - 1.59 (m, 8H).

[1285] E. 2-사이클로펜틸-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. 피리딘(9ml) 중 2-사이클로펜틸-2,2-다이플루오로아세트산(159mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-사이클로펜틸-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(50mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 420.17 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.36 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 8H).

[1286] 실시예 83

[1287] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드



[1288]

[1289] A. 2-클로로-4-아이오도-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠. 수성 H_2SO_4 (10ml) 중 3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)아닐린(2.5g, 11.79 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 아질산나트륨(894mg, 12.96 mmol), 유레아(106mg, 1.768 mmol) 및 요오드화칼륨(4.1g, 24.75 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액(40ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 2-클로로-4-아이오도-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠 및 조질물(2g, 6.23 mmol, 52% 수율)을 무색 액체로서 제공하였고, 이것은 어떠한 정제 없이도 다음 단계에서 사용되었다.

[1290] B. 에틸 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸설폭사이드(12ml) 중 2-클로로-4-아이오도-1-(트라이플루오로메톡시)벤젠(1.5g, 4.56mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(138g, 6.84 mmol), 구리(753mg, 11.85 mmol)와 반응시키고, 6시간 동안 55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.1g, 3.45 mmol, 78% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 318 $[M+1]^+$.

[1291] C. 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(10ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(2g, 6.289 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(792mg, 18.86 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 1,4-다이옥산 중 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산 및 조질물(800mg, 2.75 mmol, 44% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였으며, 이것은 어떠한 정제 없이도 다음 단계에서 사용되었다.

[1292] D. 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌

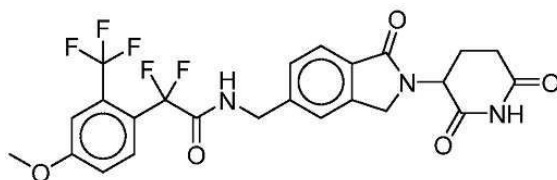
린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(250mg, 0.809 mmol) 및 2-(3-클로로-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(234mg, 0.970 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.4ml, 2.42 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(614mg, 1.61mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 60% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시메톡시)페닐)아세트아마이드(35mg, 0.064 mmol, 8% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 546.26 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.82-7.64 (m, 3H), 7.47-7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.51-4.24 (m, 4H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 1H).

[1293]

실시예 84

[1294]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드



[1295]

[1296]

A. 1-브로모-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠. N,N-다이메틸 폼아마이드(20ml) 중 4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페놀(2g, 8.29 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(398mg, 16.59 mmol)을 0℃에서 나누어서 첨가하고, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 물질에 요오드화메틸(671mg, 10.78 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 100% 헥산을 용리액으로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피(실리카-겔 100-200)에 의해 정제시켜 1-브로모-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(1.2g, 4.72 mmol, 57% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 254.1 $[M]^+$.

[1297]

B. 1-아이오도-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠. 1,4-다이옥산(10ml) 중 1-브로모-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(1g, 3.93 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.76g, 11.79 mmol), 요오드화구리(150mg, 0.786 mmol)을 첨가하고 나서 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(168mg, 1.18 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 2시간 동안 마이크로파 속에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(800g, 2.65 mmol, 68% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 302.0 $[M]^+$.

[1298]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(20ml) 중 1-아이오도-4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(800mg, 2.65 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-아이오도-2,2-다이플루오로아세테이트(0.62ml, 3.97 mmol), 구리(438g, 6.89 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(600mg, 2.01 mmol, 76%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 298.1 $[M]^+$.

[1299]

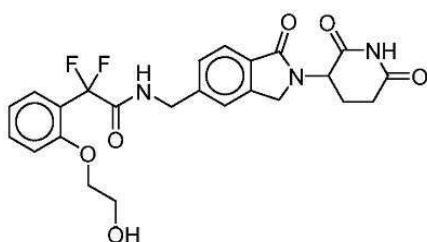
D. 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(9ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(600mg, 2.01 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(253mg, 6.03mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(450mg, 1.66 mmol, 83% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 269.30 $[M-1]^+$.

- [1300] E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드. 피리딘(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(314mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.7ml, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이것에, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메톡시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(35mg, 0.07 mmol, 7% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 526.21 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.97 (br s, 1 H), 9.59 (br t, $J=5.87$ Hz, 1 H), 7.81 - 7.60 (m, 2 H), 7.56 - 7.20 (m, 4 H), 5.11 (br dd, $J=13.39$, 4.95 Hz, 1 H), 4.56 - 4.14 (m, 4 H), 3.89 (s, 3 H), 3.02 - 2.85 (m, 1 H), 2.67 - 2.55 (m, 1 H), 2.46 - 2.30 (m, 1 H), 2.06 - 1.94 (m, 1 H).

[1301] 실시예 85

- [1302] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드



- [1303]
- [1304] A. (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란. 다이클로로메탄(100ml) 중 2-브로모에탄올(10g, 80 mmol)의 교반된 용액에 *tert*-부틸클로로다이메틸실란(14.5g, 96.77 mmol) 및 이미다졸(10 g, 161.2 mmol)을 첨가하고 0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액(40ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란(8g, 33.61 mmol, 42% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다.
- [1305] B. *Tert*-부틸(2-(2-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 2-아이오도페놀(3g, 13.6 mmol)의 교반된 용액에 (2-브로모에톡시)(*tert*-부틸)다이메틸실란(3.89g, 16.36 mmol), *tert*-부틸 암모늄 아이오다이드(1g, 2.72 mmol) 및 칼륨 카보네이트(4.69g, 34 mmol)를 0℃에서 첨가하고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 *tert*-부틸(2-(2-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란(2.5g, 6.613 mmol, 49% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다.
- [1306] C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(20ml) 중 *tert*-부틸(2-(2-아이오도페녹시)에톡시)다이메틸실란(3g, 7.936mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(2.41g, 11.90 mmol), 구리 분말(1.3g, 20.63 mmol)을 첨가하고 50℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트(900mg, 3.406 mmol, 45%)를 갈색 액체로서 제공하였다.
- [1307] D. 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산. 에탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(15ml,

1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세테이트(1.2g, 3.20 mmol)의 빙랭 용액에 수소화리튬 1수화물(404mg, 9.62 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 1,4-다이옥산(10ml) 중 10% 수성 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산(650mg, 2.82mmol, 65% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (brs, 1H), 4.12 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 3.9 Hz, 2H).

[1308]

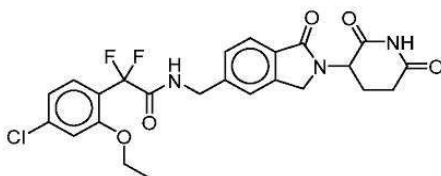
E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.970 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트산(225 mg, 0.970 mmol)의 빙랭 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.5ml, 2.91 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(737mg, 1.94mmol)를 첨가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 진공하에 건조시켰다. 생성물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 60% 아세트나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드(40mg, 0.082 mmol, 8% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 488.12. ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ = 10.98 (s, 1H), 9.29 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.39 (m, 4H), 7.16 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.27 (m, 4H), 3.98 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H).

[1309]

실시예 86

[1310]

2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1311]

[1312]

A. 1-(4-클로로-2-에톡시페닐)에탄온. N,N-다이메틸폼아마이드(15ml) 중 1-(4-클로로-2-하이드록시페닐)에탄온 (2g, 11.76 mmol)의 교반된 용액에 요오드화 에틸(2.8ml, 29.4 mmol)을 첨가하고 나서 탄산칼륨(4.87g, 35.29 mmol)을 첨가하고 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(20ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 1-(4-클로로-2-에톡시페닐)에탄온(1.7g, 8.58 mmol, 73% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 199.41 $[\text{M}+1]^+$.

[1313]

B. 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트. 피리딘(10ml) 중 1-(4-클로로-2-에톡시페닐)에탄온 (1.7g, 8.58 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(2.38g, 21.46 mmol)를 실온에서 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(15ml)으로 세척하였다. 에틸 클로로포에이트(3.4ml)를 여과액에 0℃에서 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 20ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 1N 염산 용액(20ml), 염수 (20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트(1.2g, 4.68 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 256.1 $[\text{M}]^+$.

[1314]

C. 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2-옥소아세테이트(1g, 3.9 mmol)를 다이메틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(1.89g, 11.72 mmol)에 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X

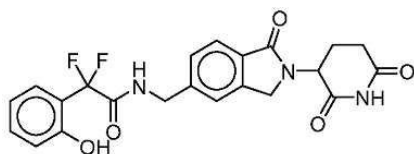
15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(570mg, 2.05 mmol, 52% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1315] **D. 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(12ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(470mg, 1.69 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(213mg, 5.07 mmol)을 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(260mg, 1.04 mmol, 61% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1316] **E. 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(9ml) 중 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(178mg, 0.71 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.18ml, 1.94 mmol)을 적가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(200mg, 0.64 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(58mg, 0.11 mmol, 18% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 506.1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.38 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 17.4, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.11 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1317] **실시예 87**

[1318] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-하이드록시페닐)아세트아마이드**



[1319]

[1320] **A. 1-아이오도-2-(메톡시메톡시)벤젠.** 다이클로로 메탄(30ml) 중 2-아이오도페놀(3g, 13.63 mmol)의 교반된 용액에 다이아이소프로필 에틸 아민(7.2ml, 40.89 mmol)을 첨가하고 나서 클로로 메틸 메틸 에터(1.63g, 20.45 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)로 반응 중지시키고 다이클로로 메탄(3 X 30ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 1-아이오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(2.5g, 9.61 mmol, 72% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 8.5, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 8.8, 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.52 (s, 3H).

[1321] **B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트.** 다이메틸설폭사이드(11.5ml) 중 1-아이오도-2-(메톡시메톡시)벤젠(3g, 8.24 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(2.67g, 13.18 mmol)

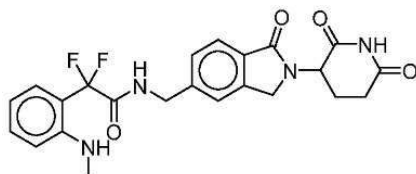
mol)를 첨가하고 나서 구리 분말(1.31g, 20.6 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(30ml)로 반응 중지시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 30 ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(1.3g, 5.0 mmol, 62% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 260.2 $[M]^+$.

[1322] **C. 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세트산.** 0℃에서 메탄올:테트라하이드로퓨란:물(20ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(2g, 7.69 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(970mg, 23.07 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 15ml)로 세척하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세트산(1.2g, 4.87 mmol, 63% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 246.3 $[M]^+$.

[1323] **D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-하이드록시페닐)아세트아마이드.** 피리딘(9ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(2-(메톡시메톡시)페닐)아세트산(258mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-하이드록시페닐) 아세트아마이드(33mg, 0.07 mmol, 8% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 444.35 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 7.8, 7.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

[1324] **실시예 88**

[1325] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸아미노)페닐)아세트아마이드**



[1326]

[1327] **A. 벤질 2-아이오도페닐카바메이트.** 4N 수산화나트륨 수용액(3ml), 물(10ml) 중 2-아이오도아닐린(3g, 13.69 mmol)의 교반된 용액에 벤질 클로로폼에이트(2.79g, 16.43 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 벤질 2-아이오도페닐카바메이트(3g, 8.49 mmol, 62% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다.

[1328] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 11.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.02 (brs, 1H), 6.79 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

[1329] **B. 벤질 2-아이오도페닐(메틸)카바메이트.** N,N-다이메틸폼아마이드(15ml) 중 벤질 2-아이오도페닐카바메이트(1.5g, 4.24 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(4.13 g, 12.72 mmol)을 첨가하고 나서 아이오도 메탄(0.9g, 6.37 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(25ml)로 희석시키고, 에틸 아세테

이트(3 X 25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(25mℓ), 염수(25mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 벤질 2-아이오도페닐(메틸)카바메이트(1.2g, 3.26 mmol, 80% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 368.01 [M+1]⁺

[1330]

C. 에틸 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸설폭사이드(20mℓ) 중 벤질 2-아이오도페닐(메틸)카바메이트(1g, 2.72 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.83g, 4.08 mmol)를 첨가하고 나서 구리(0.45g, 7.08 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하고, 합한 유기 층들을 물(15mℓ), 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(0.72g, 1.98 mmol, 73% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 363.1 [M]⁺.

[1331]

D. 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란: 물 혼합물(15mℓ, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(700mg, 1.9 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(242mg, 5.78 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10mℓ)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(620mg, 1.85 mmol, 97% 수율)을 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 336.4 [M+1]⁺.

[1332]

E. 벤질 2-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페닐(메틸)카바메이트. 피리딘(9mℓ) 중 2-(2-((벤질옥시카보닐)(메틸)아미노)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(325mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 벤질 2-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페닐(메틸)카바메이트(150mg, 0.25 mmol, 26% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 591.62 [M+1]⁺.

[1333]

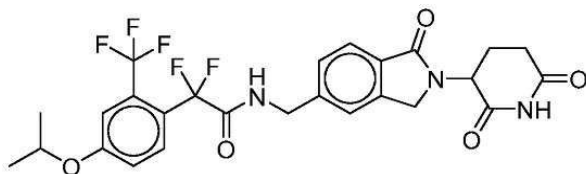
F. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸아미노)페닐)아세트아마이드. 메탄올(15mℓ) 중 벤질 2-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페닐(메틸)카바메이트(0.1g, 0.169 mmol)의 교반된 용액에 메탄올 중 10% 수소화팔라듐(10mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하고 60 psi 수소압 하에 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸아미노)페닐)아세트아마이드(62mg, 0.13 mmol, 80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 457.23 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 6.70 - 6.65 (m, 2H), 5.43 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.01 - 1.99 (m, 1H).

[1334]

실시예 89

[1335]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드



[1336]

[1337]

A. 1-브로모-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 4-브로모-3-(트라이플루오로메틸)페놀(5g, 20.83 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(8.6g, 62.49 mmol)을 첨가하고 나서 요오드화 아이소프로필(3.1ml, 31.24 mmol)을 첨가하고 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 물(50ml)을 첨가하고 에틸 아세테이트(2 X 60ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 0 내지 10% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-브로모-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(3.5g, 12.41 mmol, 59% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 284.38 $[M+2]^+$.

[1338]

B. 1-아이오도-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠. 1,4-다이옥산(30ml) 중 1-브로모-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(3.5g, 12.41 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(5.58g, 37.23 mmol), 요오드화구리(471mg, 2.48 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(529mg, 3.72 mmol)을 실온에서 첨가하고, 밀봉 관에서 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 300ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(3g, 9.09 mmol, 73% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 331.0 $[M]^+$.

[1339]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-메틸-4-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(25ml) 중 1-아이오도-4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(3g, 9.09 mmol)의 교반된 용액에 구리(1.5g, 23.63 mmol) 및 에틸 2-이도-2,2-다이플루오로아세테이트(2.005ml, 13.63 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄(50ml) 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(2.5g, 7.66 mmol, 84%)를 제공하였다. GCMS (ESI) m/z 326.2.

[1340]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(2.5g, 7.66 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(1.6g, 38.34 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(1.8g, 6.04 mmol, 78% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. 조질물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취해졌다.

[1341]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드. 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(380mg, 1.165 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 $POCl_3$ (0.27ml, 2.91 mmol)를 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(48mg, 0.086 mmol, 10% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 554.03 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.11(dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 5.00 - 4.25 (m, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, J = 2.0

Hz, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 6H).

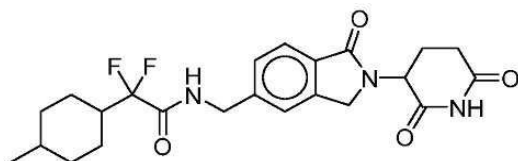
[1342]

실시예 90

[1343]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세트아마이드

[1344]



[1345]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(20mℓ) 중 4-메틸사이클로헥산온(1g, 8.92 mmol)의 교반된 용액에 촉매량의 무수 염화세륨(III)(0.22g, 0.89 mmol)을 첨가하고 나서, 활성화 아연 더스트(0.75g, 11.6 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.13mℓ, 11.6 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15mℓ), 염수(15mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세테이트(0.9g, 3.81 mmol, 41% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (dt, J = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.91 (dt, J = 18.8, 5.6 Hz, 3H).

[1346]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥스-1-엔일)아세테이트. 피리딘(18mℓ) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-하이드록시-4-메틸사이클로헥실)아세테이트(1.8g, 7.62 mmol)의 교반된 용액에 염화티오닐(9mℓ, 76.27 mmol) 0℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥스-1-엔일)아세테이트(1g, 4.23 mmol, 62% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 218.2 $[M]^+$.

[1347]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세테이트. 에틸 아세테이트(15mℓ) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥스-1-엔일)아세테이트(700mg, 3.21 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아세테이트 중 10% 수소 화팔라듐(200mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하고, 수소 풍선 압력 하에서 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세테이트(500mg, 1.3 mmol, 37% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 220.2 $[M]^+$.

[1348]

D. 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15mℓ, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세테이트(500mg, 2.27 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1 수화물(286mg, 6.81 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10mℓ)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세트산(280mg, 1.45 mmol, 64% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (brs, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.85 - 1.78 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.01 - 0.87 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1349]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세트아마이드. 피리딘(9mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실)아세트산(186mg, 0.97 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27mℓ, 2.9 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하

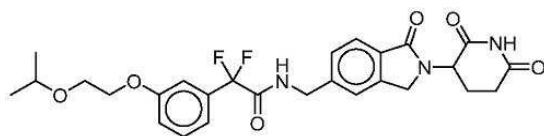
고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸사이클로헥실) 아세트아마이드(45mg, 0.1 mmol, 10% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 448.19 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 2H), 1.68 - 1.65 (m, 3H), 1.48 - 1.42 (m, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 2H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.87 (dd, J = 6.9, 6.3 Hz, 3H).

[1350]

실시예 91

[1351]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시 에톡시)페닐)아세트아마이드



[1352]

[1353]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시에톡시)페닐)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(200mg, 0.92 mmol)의 교반된 용액에 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(373mg, 1.85 mmol)를 첨가하고 나서 트라이페닐포스핀(485mg, 1.85 mmol) 및 2-아이소프로폭시에탄올(96.2mg, 0.92 mmol) 0°C에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시에톡시)페닐)아세테이트(100mg, 0.33 mmol, 36% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z 302.6 $[M]^+$.

[1354]

B. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시에톡시)페닐)아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물(10ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시 에톡시) 페닐)아세테이트(210mg, 0.69 mmol)의 빙랭 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(87mg, 2.086 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 6ml)로 세척하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시에톡시)페닐)아세트산(180mg, 0.65 mmol, 95% 수율)을 반고체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (sep, J = 6.0 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 5.7 Hz, 6H).

[1355]

C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시 에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(9ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시에톡시)페닐)아세트산(221mg, 0.81 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(371mg, 2.47 mmol)을 적가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(250mg, 0.81 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-아이소프로폭시 에톡시)페닐)아세트아마이드(62mg, 0.116 mmol, 15% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 529.9 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J

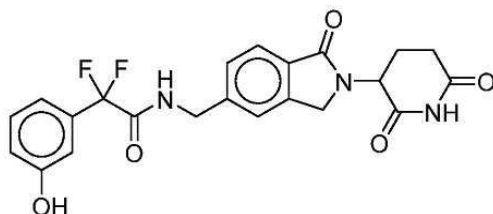
= 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.5, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.62 (sep, J = 5.7 Hz, 1H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

[1356]

실시예 92

[1357]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세트아마이드



[1358]

[1359]

A. 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠. 다이클로로메탄(10ml) 중 3-아이오도페놀(1g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필 에틸 아민(2.4ml, 13.63 mmol)을 첨가하고 나서 클로로 메틸 메틸 에터(0.5ml, 6.81 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(2 X 100ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠(1.0g, 3.78 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. GC MS (m/z) 264.0 $[M]^+$.

[1360]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(10ml) 중 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠(800mg, 3.03 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(738mg, 3.97 mmol)를 첨가하고 나서 구리(501mg, 7.88 mmol)를 첨가하고, 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(700mg, 2.69 mmol, 89% 수율)를 제공하였다. GC MS (m/z) 260.2 $[M]^+$.

[1361]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트산. 메탄올-테트라하이드로퓨란 -물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(700mg, 2.69 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(339mg, 8.07 mmol)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 수성 중 황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트산(400mg, 1.72 mmol, 64% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 231.31 $[M-1]^-$.

[1362]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(5ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트산(300mg, 1.29 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 3.87 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.29 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트아마이드(250mg, 0.51 mmol, 40% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 488.39 $[M+1]^+$.

[1363]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세트아마이드. 1,4-다이옥산(5ml) 중 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세트아마이드(250mg, 0.51 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 1,4-다이옥산.HCl(2.0ml)을 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로

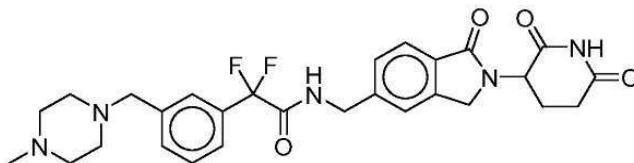
세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세트아마이드(75mg, 0.16 mmol, 33.0% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 444.13 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, dmsO) δ = 10.98 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.62 - 9.53 (m, 1H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 4H), 7.02 - 6.68 (m, 3H), 5.10 (br dd, $J=5.0$, 13.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

[1364]

실시예 93

[1365]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아마이드



[1366]

[1367]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(50ml) 중 4-아이오도벤즈알데하이드(5g, 21.55 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(6.0ml, 43.11 mmol), 구리(4.0g, 56.03 mmol)를 첨가하고, 4시간 동안 55℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(3.5g, 15.35 mmol, 71%)를 제공하였다. GC MS (m/z) 228.2.

[1368]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세테이트. 에탄올(25ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(1.0g, 4.38 mmol)의 교반된 용액에 1-메틸피페라진(878mg, 8.77 mmol), 아세트산(526mg, 8.77 mmol)을 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 나트륨 사이아노보로하이드라이드(551mg, 8.77 mmol)를 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세테이트(1.0g, 3.20 mmol, 74% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 313.53 $[M+1]^+$

[1369]

C. 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(1:1:1, 30ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세테이트(1.0g, 3.20 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(403mg, 5.01 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트산(750mg, 2.64 mmol, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 284.9 $[M+1]^+$.

[1370]

D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아마이드. 피리딘(5ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트산(350mg, 1.23 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3ml, 3.69 mmol)을 첨가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(381mg, 1.23 mmol)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아마이드(40mg, 0.26 mmol, 6% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 540.40 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.67 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.67 - 7.55 (m, 3H), 7.45 - 7.33

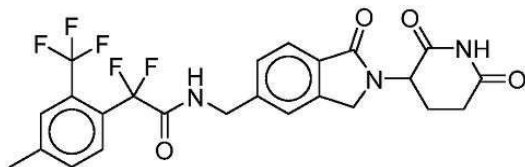
(m, 2H), 5.10 (dd, $J=4.9, 13.3$ Hz, 1H), 4.48 - 4.24 (m, 6H), 3.65 - 3.03 (m, 8H), 3.01 - 2.82 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 1.82 (m, 1H).

[1371]

실시예 94

[1372]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드



[1373]

[1374]

A. 1-아이오도-4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)벤젠. 1,4-다이옥산(10ml) 중 1-브로모-4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(1.0g, 4.18 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.3g, 8.36 mmol), 요오드화구리(40mg, 0.20 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(66mg, 0.46 mmol)을 실온에서 첨가하고 밀봉관 내에서 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(900mg, 3.14 mmol, 75% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 286.

[1375]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(10ml) 중 1-아이오도-4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)벤젠(900mg, 3.14 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.3g, 6.29 mmol), 구리(520mg, 8.18 mmol)를 첨가하고 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(800mg, 2.83 mmol, 90%)를 제공하였다. GCMS (m/z) 282.1.

[1376]

C. 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란 - 메탄올-물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세테이트(800mg, 2.83 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(357mg, 8.51 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(400mg, 1.57 mmol, 56% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 253.32 [$M-1$]⁻.

[1377]

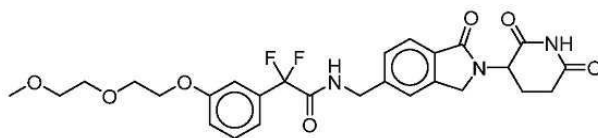
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드. 피리딘(5ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트산(400mg, 1.57 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 4.72 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(487mg, 1.57 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-메틸-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드(50mg, 0.09 mmol, 6.0% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 510.28 [$M+1$]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.62 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.78-7.60 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=5.1, 13.5$ Hz, 1H), 4.51-4.21 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 1H).

[1378]

실시예 95

[1379]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드



[1380]

[1381]

A. 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠. 다이클로로메탄(10ml) 중 3-아이오도페놀(1g, 4.54 mmol)의 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.4ml, 13.63 mmol)을 첨가하고 나서 클로로 메틸 메틸 에터(0.5ml, 6.81 mmol)를 첨가하고 0℃에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠(1.0g, 3.78 mmol, 83% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 264.0 [M]⁺.

[1382]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(10ml) 중 1-아이오도-3-(메톡시메톡시)벤젠(800mg, 3.03 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(738mg, 3.97 mmol)를 첨가하고 나서 구리(501mg, 7.88 mmol)를 첨가하고, 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(700mg, 2.69 mmol, 89% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 260.2 [M]⁺.

[1383]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트. 1,4-다이옥산(5ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(1g, 3.84 mmol)의 빙랭 용액에 1,4-다이옥산·HCl(5ml)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(0.7g, 3.24 mmol, 84% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 216.1 [M]⁺.

[1384]

D. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(1g, 4.63 mmol)의 교반된 용액에 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(1.87g, 9.26 mmol), 트라이페닐포스핀(2.42g, 9.26 mmol) 및 2-(2-메톡시에톡시)에탄올(0.55g, 4.63 mmol)을 0℃에서 순차 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세테이트(0.5g, 1.57 mmol, 34% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z 318.6 [M]⁺.

[1385]

E. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트산. 메탄올:테트라하이드로퓨란:물(15ml, 1:1:1) 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세테이트(500mg, 1.57 mmol)의 빙랭 용액에 수소화리튬 1수화물(198mg, 4.71 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질의 생성물을 물(10ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 8ml)로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트산(300mg, 0.65 mmol, 84% 수율)을 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 289.36 [M-1]⁺.

[1386]

F. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(9ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트산(375mg, 1.29 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(593mg, 3.88 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.29 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세트아니트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)페닐)아세트아마이드(46mg, 0.08

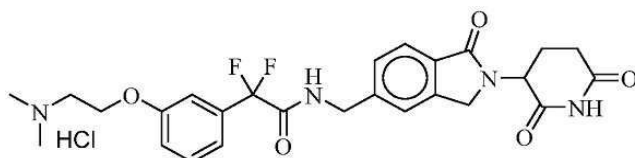
mmol, 7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 546.06 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (bs, 1H), 9.60 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

[1387]

실시예 96

[1388]

2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드 염산염



[1389]

[1390]

A. 2-(3-아이오도페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민. 아세톤(20ml) 중 3-아이오도페놀(2g, 9.09 mmol)의 교반된 용액에 2-클로로-N,N-다이메틸에탄아민 염산염 (1.57 g, 10.90 mmol), 탄산칼륨(5.07g, 36.36 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 55°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 100% 헥산을 용리액으로서 이용하는 칼럼 크로마토그래피(실리카-겔 100-200)에 의해 정제시켜 2-(3-아이오도페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민(1.5g, 5.22 mmol, 57% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 291[M]⁺.

[1391]

B. 에틸 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(20ml) 중 2-(3-아이오도페녹시)-N,N-다이메틸에탄아민(1.5g, 5.22 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.36ml, 10.45 mmol)를 첨가하고 나서 구리(0.86g, 13.58 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 50°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.5g 조질물-)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 288.4[M]⁺.

[1392]

C. 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 3.48 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(438.4mg, 10.44 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(600mg)을 갈색 반고체로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취해졌다.

[1393]

D. 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드 염산염. 피리딘(20ml) 중 2-(3-에톡시피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(252mg, 1.16 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 염화포스포릴(446.4mg, 2.91 mmol)을 적가하고 0 내지 5°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세트나이트릴을 사용하는 레베렐리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(3-(2-(다이메틸아미노)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드 염산염(50 mg, 0.07 mmol, 7.5% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 515.13 $[M+1]^+$ 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H), 10.31 (br s, 1H), 9.68 (br t, J =5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.50 (t,

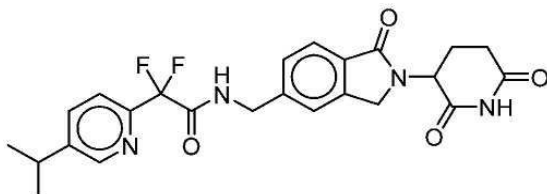
$J=7.8$ Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 5.11 (dd, $J=4.9$, 13.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.34 (m, 4H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.83 - 2.70 (br s, 2H), 2.67- 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 7H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

[1394]

실시예 97

[1395]

N-((2-(2,6-다이옥소피리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트아마이드



[1396]

[1397]

A. 5-(프로프-1-엔-2-일)피리딘-2-아민. 1,4-다이옥산·물(1:1, 40ml) 중 5-브로모피리딘-2-아민(3.5g, 20.34 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 인산칼륨(12.94g, 61.04 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 계속해서 탈기시켰다. 이어서, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(프로프-1-엔-2-일)-1,3,2-다이옥사보톨란(5.21g, 30.51 mmol)을 첨가하고 나서 [1,1'-비스(다이페닐닐포스포노) 페로센] 다이클로로팔라듐(II)(1.47mg, 2.014 mmol)을 첨가하고, 교반하면서 10분 동안 탈기시키고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 냉수를 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 200ml)로 추출하였다. 유기 층을 물(2 X 100 ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 40%의 에틸아세테이트를 사용하는 실리카겔(100 내지 200 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-(프로프-1-엔-2-일) 피리딘-2-아민(2.5g, 18.65 mmol, 91% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 135.18 $[M+1]^+$.

[1398]

B. 5-아이소프로필피리딘-2-아민. 에틸 아세테이트(50ml) 중 20% 수소화팔라듐(1g)의 슬러리에 5-(프로프-1-엔-2-일) 피리딘-2-아민(2.5g, 18.65 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 수소 풍선(1 기압) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-아이소프로필피리딘-2-아민(2g, 14.70 mmol, 79% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 137.15 $[M+1]^+$.

[1399]

C. 2-브로모-5-아이소프로필피리딘. 47% 수성 브로민화수소산(20ml) 중 5-아이소프로필피리딘-2-아민(2g, 14.70 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 아질산나트륨의 용액(2.63g, 38.23 mmol, 물 5ml 중)을 첨가하고, 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 브로민(2.27ml, 44.1 mmol)을 -5℃에서 적가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 수산화나트륨 용액으로 중화시키고, 다이클로로메탄(2 X 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 포화 수성 나트륨 티오황산 용액(100ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-브로모-5-아이소프로필피리딘(1.8g, 9.04 mmol, 62% 수율)을 갈색 착색된 액체로서 제공하였다. MS (ESI) (m/z) 200.23 $[M+1]^+$.

[1400]

D. 2-아이오도-5-아이소프로필피리딘. 아세트나이트릴(20ml) 중 2-브로모-5-아이소프로필피리딘(1.8g, 9.04 mmol)의 교반된 용액에 요오드화칼륨(3.75g, 22.61 mmol) 및 염화아세틸(1.42g, 18.08 mmol)을 실온에서 첨가하고 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고, 다이클로로메탄(2 X 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 포화 수성 티오황산나트륨 용액(100ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 용리액으로서 석유 에터 중 5% 에틸아세테이트를 사용하는 실리카겔(100 내지 200 메쉬) 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 2-브로모-5-아이소프로필피리딘(850 mg, 3.44 mmol, 39% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) (m/z) 248.24 $[M+1]^+$.

[1401]

E. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸 설펝사이드(15ml) 중 2-아이오도-5-아이소프로필피리딘(800mg, 3.23 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(0.62ml, 4.845 mmol)를 첨가하고 나서 구리(534g, 8.39 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세테이트(650mg, 2.67 mmol, 82%)를

갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 244.28 $[M+1]^+$.

[1402]

F. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세테이트(600mg, 2.46 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(310mg, 7.40 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트산(450mg, 2.09 mmol, 85% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 216.30 $[M-1]^+$.

[1403]

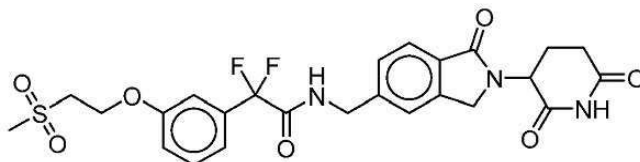
G. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트산(333mg, 1.54 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 3.87 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이것에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.29 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 다이클로로메탄 중 메탄올 3 내지 4%를 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로필피리딘-2-일)아세트아마이드(65mg, 0.138 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 471.10 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1 H), 9.61 (br t, $J=6.05$ Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J=8.07$, 1.83 Hz, 1 H), 7.71 (d, $J=8.07$ Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.46 (br d, $J=7.70$ Hz, 1 H), 5.11 (br dd, $J=13.57$, 5.14 Hz, 1 H), 4.55 - 4.27 (m, 4 H), 3.10 - 3.00 (m, 1 H), 2.95 - 2.85 (m, 1 H), 2.75 - 2.67 - 2.54 (m, 1 H), 2.44 - 2.30 (m, 1 H), 2.07 - 1.93 (m, 1 H), 1.30 - 1.20 (m, 6 H).

[1404]

실시예 98

[1405]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트아마이드



[1406]

[1407]

A. (2-(3-아이오도페녹시)에틸)(메틸)설파. 테트라하이드로퓨란(60ml) 중 3-아이오도페놀(5g, 22.72 mmol)의 교반된 용액에 다이아이소프로필 아조다이크아복실레이트(8.9ml, 45.45 mmol)를 첨가하고 나서 트라이페닐포스핀(11.9g, 45.45 mmol) 및 2-(메틸티오)에탄올(1.97ml, 22.72 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(50ml)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 1% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 (2-(3-아이오도페녹시)에틸)(메틸)설파(2.5g, 8.503 mmol, 37% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 1H), 4.12 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

[1408]

B. 1-아이오도-3-(2-(메틸설포닐)에톡시)벤젠. 다이클로로메탄(25ml) 중 (2-(3-아이오도페녹시)에틸)(메틸)설파(2.5g, 8.503 mmol)의 교반된 용액에 *m*-클로로퍼벤조산(4.4g, 25.5 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ (200ml)로 염기성화시키고, 다이클로로메탄(3 X 50ml)으로 추출하고, 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 유기 상을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-아이오도-3-(2-(메틸설포닐)에톡시)벤젠(1.2g, 3.68 mmol, 43% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 349.26 $[M+Na]^+$.

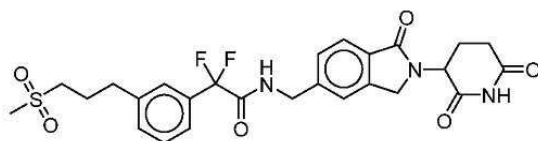
[1409] C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세테이트. 다이메틸 설포사이드(12ml) 중 1-아이오도-3-(2-(메틸설포닐)에톡시)벤젠(1.2g, 3.68 mmol)의 교반된 용액에 구리(708mg, 11.04 mmol) 및 에틸 2-아이오도-2,2-다이플루오로아세테이트(1.1g, 4.42 mmol)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 포화 염화암모늄(50ml) 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세테이트(720mg, 2.23 mmol, 61% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 345.4 [M+Na]⁺.

[1410] D. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트산. 1,4-다이옥산(30ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세테이트(720mg, 2.23 mmol)의 교반된 용액에 4M 수성 염산(15ml)을 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하고, 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 유기 상을 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트산(550mg, 1.87 mmol, 84% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 293.21 [M+H]⁺.

[1411] E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트산(250mg, 0.85 mmol)의 냉(0°C) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.2ml, 2.55 mmol)을 적가하고 0°C에서 1시간 동안 교반하고 나서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(394mg, 1.02 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸설포닐)에톡시)페닐)아세트아마이드(50mg, 0.091 mmol, 11% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 549.81 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 9.63 (br t, J =5.9 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.10 (dd, J =5.1, 13.5 Hz, 1H), 4.45 (br d, J =6.4 Hz, 2H), 4.40 - 4.22 (m, 4H), 3.64 (t, J =5.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H).

[1412] 실시예 99

[1413] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세트아마이드



[1414]

[1415] A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트. 다이메틸설포사이드(20ml) 중 3-아이오도벤즈알데하이드(4g, 17.24 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(5.25g, 25.86 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(2.84g, 44.82 mmol)을 첨가하고 실온에서 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40 ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시키고, 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(2.3g, 8.27 mmol, 58%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 228.1 [M]⁺.

[1416] B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-비닐페닐)아세테이트. 테트라하이드로퓨란/다이에틸 에터 혼합물(30ml, 2:1) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(1.58g, 4.4 mmol)의 교반된 용액에, *n*-부틸 리튬(1ml, 2.49 mmol)을 -78°C에서 첨가하고 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(0.5g, 2.27 mmol)를 이 반응 혼합물에 -78°C에서 첨가하고 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성

포화 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20 ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시키고, 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-비닐페닐)아세테이트(0.32g, 1.41 mmol, 64% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1417] **C. 3-(메틸설포닐)프로프-1-엔.** 다이클로로메탄(50ml) 중 알릴(메틸)설파(5g, 56.81 mmol)의 교반된 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(19.65g, 113.63 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 다이클로로 메탄(3 X 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 3-(메틸설포닐)프로프-1-엔(2.5g, 20.83 mmol, 36% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.98 (ddt, J = 17.2, 14.8, 7.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 17.2, 1.2 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H).

[1418] **D. (E)-에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로프-1-엔일)페닐)아세테이트.** 다이클로로메탄(10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-비닐페닐)아세테이트(100mg, 0.44 mmol)의 교반된 용액에 3-(메틸설포닐)프로프-1-엔 (265mg, 2.21 mmol)을 첨가하고 나서 그라브의 제II세대 촉매(19mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하고, 40℃에서 16시간 동안 환류시켰다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 (E)-에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로프-1-엔일)페닐)아세테이트(60mg, 0.18 mmol, 42% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 6.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.41 - 6.31 (m, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1419] **E. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세테이트.** 에틸 아세테이트(10ml) 중 (E)-에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로프-1-엔일)페닐)아세테이트(220mg, 0.69 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아세테이트 중 10% 수소화팔라듐(50mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 압력 하에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 플래시 칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세테이트(120mg, 0.37 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1420] **F. 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(10ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세테이트(150mg, 0.47 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(59mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질의 생성물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 6ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 8ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(8ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세트산(130mg, 0.44 mmol, 94% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 - 7.41 (m, 4H), 3.32 (brs, 1H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H).

[1421] **G. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세트아마이드.** N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(180mg, 0.58 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설포닐)프로필)페닐)아세트산(136mg, 0.46 mmol)의 빙랭 용액에 N,N-다이아이스프로필에틸아민(0.3ml, 1.74 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(442mg, 1.16 mmol)를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

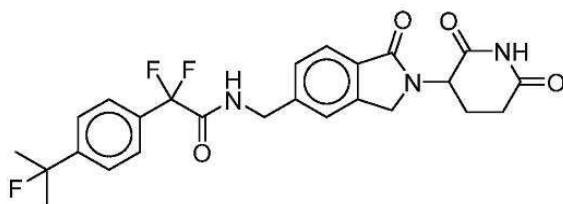
물(15ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(0.1% 수성 폼산 중 50% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(3-(메틸설폰일)프로필)페닐)아세트아마이드(40mg, 0.07 mmol, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 472.11 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 6H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.7, 1H), 3.11 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 3H).

[1422]

실시예 100

[1423]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-플루오로프로판-2-일)페닐)아세트아마이드



[1424]

[1425]

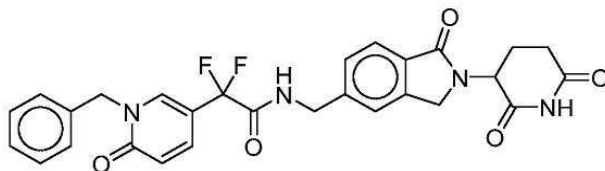
A. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-플루오로프로판-2-일)페닐)아세트아마이드. 다이클로로메탄(20ml) 중 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐)아세트아마이드(170mg, 0.35 mmol)의 냉(0 °C) 교반된 용액에 다이에틸아미노설폰 트라이플루오라이드(0.06ml, 0.52 mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(20ml)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 65% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(2-플루오로프로판-2-일)페닐)아세트아마이드(70mg, 0.16 mmol, 41% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 486.23 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.65 (br t, J =6.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (d, J =8.3 Hz, 2H), 5.10 (br dd, J =5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 3H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

[1426]

실시예 101

[1427]

2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1428]

[1429]

A. 1-벤질-5-아이오도피리딘-2(1H)-온. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(50ml) 중 5-아이오도피리딘-2-올(5g, 22.62 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(9.36g, 67.86 mmol)을 첨가하고 나서 벤질브로마이드(2.95ml, 24.88 mmol)를 실온에서 첨가하고 70°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-벤질-5-아이오도피리딘-2(1H)-온(4.5g, 14.46 mmol, 64% 수

을)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 311.98 $[M+1]^+$.

[1430] **B. 5-아세틸-1-벤질피리딘-2(1H)-온.** N,N-다이메틸폼아마이드(12mL) 중 1-벤질-5-아이오도피리딘-2(1H)-온 (1.2g, 3.858 mmol)의 교반된 용액에 1-(비닐옥시)부탄(1.93g, 19.29 mmol)을 첨가하고 나서 3M 수성 탄산칼륨 (2.4mL, 11.57 mmol), Pd(OAc)₂(400mg, 0.192 mmol)을 첨가하고 이어서 1,3-비스(다이페닐닐포스포노) 프로판(477 mg, 1.157 mmol)을 첨가하고 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1N 수성 염산(12mL)을 첨가하고 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(40mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하고, 물(2 X 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 유기 상을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 5-아세틸-1-벤질피리딘-2(1H)-온(700mg, 3.08 mmol, 80% 수율)을 황색 시럽으로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 228.24 $[M+H]^+$.

[1431] **C. 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트.** 피리딘(7mL) 중 5-아세틸-1-벤질피리딘-2(1H)-온(700mg, 3.08 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(855mg, 7.709 mmol)를 첨가하고, 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(14mL)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸클로로포에이트(2.1mL)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산(pH-4까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(500mg, 1.75 mmol, 57% 수율)를 황색 시럽으로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 286.12 $[M+H]^+$.

[1432] **D. 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(500mg, 1.75 mmol)에 다이에틸 아미노 설퍼 트라이플루오라이드 (1.5mL)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 25mL), 염수(25mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(450mg, 1.46 mmol, 84% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 265.07 $[M+1]^+$.

[1433] **E. 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(10mL, 1:1:1) 중 에틸 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(400 mg, 1.302 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(112mg, 3.906 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(20mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(25mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세트산(350mg, 1.254 mmol, 96% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 280.32 $[M+1]^+$.

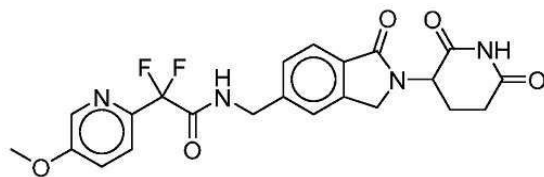
[1434] **F. 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-N-((2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(10mL) 중 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2,2-다이플루오로아세트산(279mg, 1.294 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.36mL, 3.894 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.294 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 50 내지 55% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(1-벤질-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-N-((2-(2,6-다이옥스포페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(80mg, 0.148 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 535.09 $[M+1]^+$. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.99 (s, 1H), 9.62 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=2.7, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 6H), 5.16 (s, 1H), 5.10 (br dd, *J*=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (br d, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.41 (br d, *J*=17.6 Hz, 1H), 4.27 (br d, *J*=17.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 1H).

[1435]

실시예 102

[1436]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트아마이드



[1437]

[1438]

A. 2-아이오도-5-메톡시피리딘. 1,4-다이옥산(20mℓ) 중 2-브로모-5-메톡시피리딘(2g, 10.63 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(3.3g, 21.27 mmol), 요오드화구리(100mg, 0.53 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(150mg, 1.16 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 16시간 동안 밀봉 관에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-아이오도-5-메톡시피리딘(1.1g, 4.46 mmol, 47% 수율)을 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 235.0 $[M]^+$.

[1439]

B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(20mℓ) 중 2-아이오도-5-메톡시피리딘(1g, 4.32 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.1mℓ, 8.65 mmol), 구리(0.73g, 11.20 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10mℓ), 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세테이트(700 mg, 3.03 mmol, 71%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 231.1.

[1440]

C. 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트산. 에탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9mℓ, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세테이트(600mg, 2.59 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(327mg, 7.79mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트산(450mg, 2.21 mmol, 85% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 204.23 $[M+1]^+$.

[1441]

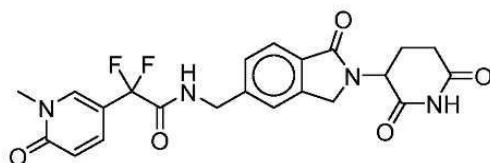
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20mℓ) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트산(300 mg, 1.47 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(360mg, 1.18 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.8mℓ, 2.20 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(670mg, 4.41 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(70mℓ)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 57% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-메톡시피리딘-2-일)아세트아마이드(58mg, 0.12 mmol, 8% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 459.20 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.61 - 9.53 (m, 1H), 8.41 (br d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.3$, 11.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, $J=2.9$, 8.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.11 (br dd, $J=4.9$, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 4H), 3.89 (s, 3H) 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H).

[1442]

실시예 103

[1443]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트아마이드



[1444]

[1445]

A. 6-하이드록시-N-메톡시-N-메틸니코틴아마이드. 테트라하이드로퓨란(100ml) 중 6-하이드록시니코틴산(10g, 45.24 mmol)의 교반된 용액에 EDC.HCl(13.01g, 67.87 mmol), HOBt(10.39g, 67.87 mmol), N,O-다이메틸 하이드록실아민 HCl(5.29g, 67.87 mmol), N,N-다이아이스프로필에틸아민(31.55ml, 180.99 mmol)을 순차 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 5% 메탄올:다이클로로메탄을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 6-하이드록시-N-메톡시-N-메틸니코틴아마이드(8g, 43.95 mmol, 96% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 183.0 $[M+1]^+$.

[1446]

B. N-메톡시-N,1-다이메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복사아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드 중 6-하이드록시-N-메톡시-N-메틸니코틴아마이드(8g, 43.95 mmol)의 교반된 용액에 요오드화메틸(3.01ml, 48.35 mmol), 탄산칼륨(18.19g, 131.86 mmol)을 실온에서 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 4% 메탄올:다이클로로메탄을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 N-메톡시-N,1-다이메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복사아마이드(6g, 30.61 mmol, 69% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 197.29 $[M+1]^+$.

[1447]

C. 5-아세틸-1-메틸피리딘-2(1H)-온. 건조 테트라하이드로퓨란(50ml) 중 N-메톡시-N,1-다이메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-카복사아마이드(6g, 30.61 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸 에터 중 1.6M의 메틸 리튬(2.67 ml)을 0℃에서 3시간 동안 첨가하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(2 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 얻어진 잔사를 7 내지 10% 메탄올:다이클로로메탄을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 5-아세틸-1-메틸피리딘-2(1H)-온(4g, 26.49 mmol, 86% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 152.14 $[M+1]^+$.

[1448]

D. 에틸 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트. 피리딘(50ml) 중 5-아세틸-1-메틸피리딘-2(1H)-온(4g, 26.49 mmol)의 교반된 용액에 셀레늄 옥사이드(7.35g, 66.22 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 다이클로로메탄(50ml)으로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 에틸 클로로포름에이트(12ml)를 0℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 반응 혼합물에 물(30ml)을 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 15 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(2g, 9.56 mmol, 36% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 210.29 $[M+1]^+$.

[1449]

E. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세테이트. 에틸 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2-옥소아세테이트(2g, 9.56 mmol)에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(3.2 ml, 23.92 mmol)를 첨가하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세테이트(1g, 4.32 mmol, 45%)를 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 232.33 $[M+1]^+$.

[1450]

F. 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세테이트(1g, 4.32 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬(0.909g, 21.64 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오

로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트산(500g, 2.46 mmol, 56% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 204.35 $[M+1]^+$.

[1451]

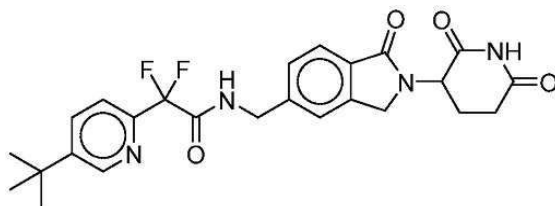
G. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트아마이드. 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트산(196.6mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)아세트아마이드(60mg, 0.131 mmol, 13% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 459.16 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H), 9.58 (br t, $J=5.85$ Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.70 (d, $J=7.68$ Hz, 1 H), 7.58-7.35 (m, 3 H), 6.49 (d, $J=9.50$ Hz, 1 H), 5.11 (dd, $J=13.16, 5.12$ Hz, 1 H), 4.5 - 4.35 (m, 3 H), 4.35-4.25 (d, 1H), 3.53-3.45 (s, 3H), 2.98-2.82 (m, 1 H), 2.67-2.52 (m, 1 H), 2.45-2.30 (m, 1 H), 2.05-1.95 (m, 1 H).

[1452]

실시예 104

[1453]

2-(5-Tert-부틸피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1454]

[1455]

A. tert-부틸 5-브로모피리딘-2-일카바메이트. 다이클로로메탄(200ml) 중 5-브로모피리딘-2-아민(20g, 116.30 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 트라이에틸아민(34ml, 255.87 mmol), 다이-tert-부틸 다이카보네이트(35ml, 151.19 mmol)를 첨가하고 나서 4-다이메틸아미노피리딘(1.4g, 11.63 mmol)을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(2 X 200ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(200ml), 염수(200ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-브로모피리딘-2-일카바메이트(25.0g, 91.91 mmol, 79% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 219.08 $[M+1]^+$.

[1456]

B. tert-부틸 5-tert-부틸피리딘-2-일카바메이트. 건조 테트라하이드로퓨란(1200ml) 중 사이안화구리(33g, 367.64 mmol)의 냉(-78℃) 교반된 용액에 tert-부틸 마그네슘 클로라이드(테트라하이드로퓨란 중 2.0M)(362ml, 735.29 mmol)를 서서히 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 tert-부틸 5-브로모피리딘-2-일카바메이트(25.0g, 91.91 mmol)를 -78℃에서 첨가하고, 2시간 동안 교반하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(200ml), 염수(200ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 tert-부틸 5-tert-부틸피리딘-2-일카바메이트(15.0g, 60.00 mmol, 65% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 251.48 $[M+1]^+$.

[1457]

C. 2-브로모-5-tert-부틸피리딘. 수성 브로민화수소산(150ml) 중 tert-부틸 5-tert-부틸피리딘-2-일카바메이트(13.0g, 52.00 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 아질산나트륨(9.3g, 135.2 mmol)을 서서히 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 액체 브로민(8.0ml, 156.00 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 수산화나트륨 용액으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 150ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트의 용리액을 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-브로모-5-tert-부

틸피리딘(3.2g, 15.02 mmol, 29% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 214.11 $[M+1]^+$.

[1458] **D. 5-tert-부틸-2-아이오도피리딘.** 1,4-다이옥산(10ml) 중 2-브로모-5-tert-부틸피리딘(3.2g, 15.02 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(4.5g, 30.04 mmol), 요오드화구리(145mg, 0.75 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(235mg, 1.65 mmol)을 실온에서 첨가하고, 밀봉관 내에서 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-tert-부틸-2-아이오도피리딘(3.5g, 13.40 mmol, 89% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 261.0.

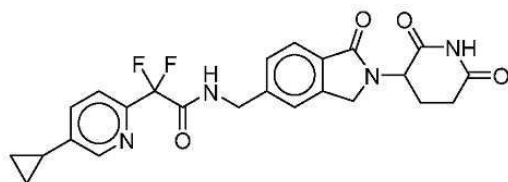
[1459] **E. 에틸 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 다이메틸설폭사이드(30ml) 중 5-tert-부틸-2-아이오도피리딘(3.5g, 13.40 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(5.4g, 26.81 mmol)를 첨가하고 나서 구리(2.2g, 34.86 mmol)를 첨가하고 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(2.8g, 10.89 mmol, 81% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 258.17 $[M+1]^+$.

[1460] **F. 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산.** 메탄올-테트라하이드로퓨란-물 혼합물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(2.8g, 10.89 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(1.4g, 32.68 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(2.0g, 8.73 mmol, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 230.32 $[M+1]^+$.

[1461] **G. 2-(5-Tert-부틸피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(5ml) 중 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(2.0g, 8.73 mmol(300mg, 1.31 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.4ml, 3.87 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(404mg, 1.31 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(5-tert-부틸피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(75mg, 0.15 mmol, 12% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 485.17 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (br s, 1H), 9.62 (br t, J =6.1 Hz, 1H), 8.78 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, J =2.4, 8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J =2.2, 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J =7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J =4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 4H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

[1462] **실시예 105**

[1463] **2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드**



[1464]

[1465] **A. 5-사이클로프로필피리딘-2-아민.** 10% 물:톨루엔 혼합물(100ml) 중 5-브로모피리딘-2-아민(5g, 28.90 mmol)의 교반되고 탈기된 용액에 사이클로프로필보론산(3.73g, 43.35 mmol)을 첨가하고 나서 인산칼륨(12.25g, 57.80 mmol), 트라이사이클로헥실포스핀(794mg, 2.89 mmol)을 첨가하고, 10분 동안 계속해서 탈기시켰다. 이어서, 아세트산팔라듐(II)(650mg, 2.89 mmol)을 첨가하고, 추가로 10분 동안 탈기시키고, 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액에 빙수(100ml)를 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로

세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-사이클로프로필피리딘-2-아민(3.0g, 22.39 mmol, 77% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 134.1 $[M]^+$.

[1466] **B. 2-브로모-5-사이클로프로필피리딘.** 47% 수성 브로민화수소산(25mL) 중 5-사이클로프로필피리딘-2-아민(3.0g, 22.39 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 아질산나트륨(4.0g, 58.21 mmol)의 용액을 첨가하고, 동일 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 브로민(10.75g, 67.16 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(100mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 석유 에터 중 15 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-브로모-5-사이클로프로필피리딘(1.2g, 6.09 mmol, 27% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 197.0 $[M]^+$.

[1467] **C. 5-사이클로프로필-2-아이오도피리딘.** 1,4-다이옥산(25mL) 중 2-브로모-5-사이클로프로필피리딘(1.2g, 6.09 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.83g, 12.18 mmol), 요오드화구리(58mg, 0.30 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸 사이클로헥산-1,2-다이아민(95mg, 0.67 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100mL)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100 mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-사이클로프로필-2-아이오도피리딘(1.2g, 4.90 mmol, 81%)을 제공하였다. GCMS (m/z) 245.0 $[M]^+$.

[1468] **D. 에틸 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 다이메틸 설펡사이드(12mL) 중 5-사이클로프로필-2-아이오도피리딘(1.2g, 4.90 mmol)의 교반된 용액에 구리(809mg, 12.73 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.48g, 7.35 mmol)를 실온에서 첨가하고, 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 수성 포화 염화암모늄(50mL) 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 4.15 mmol, 85%)를 제공하였다. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (br s, 1H), 7.61(br s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 3H), 1.12 - 1.09 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H).

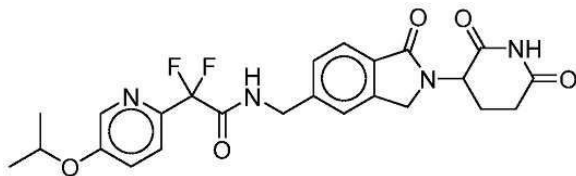
[1469] **E. 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30mL, 1:1:1) 중의 교반된 용액에 에틸 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 4.15 mmol)를 수소화리튬 1수화물(523mg, 12.45 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 포화 중황산칼륨(25mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(500mg, 2.35 mmol, 50% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 214.3 $[M-1]^{-ve}$.

[1470] **F. 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** 피리딘(20mL) 중 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(300mg, 1.41 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(646mg, 4.22 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(435mg, 1.41 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(100mL), 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 60 내지 65% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(5-사이클로프로필피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(140mg, 0.30 mmol, 21% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 469.06 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 9.58 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=4.9, 13.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.28 (m, 4H), 3.08 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 2H).

[1471] **실시예 106**

[1472] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피**

리딘-2-일)아세트아마이드



[1473]

[1474]

A. 2-브로모-5-아이소프로폭시피리딘. N,N-다이메틸폼아마이드(20mℓ) 중 6-브로모피리딘-3-올(2g, 11.49 mmol)의 교반된 용액에 2-아이오도프로판(1.4mℓ, 13.79 mmol), 탄산칼륨(4.7g, 34.47 mmol)을 첨가하고, 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-브로모-5-아이소프로폭시피리딘(1.4g, 6.48 mmol, 58%)을 담황색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 216.20

[1475]

B. 2-아이오도-5-아이소프로폭시피리딘. 밀봉된 관 내에서 1,4-다이옥산(30mℓ) 중 2-브로모-5-아이소프로폭시피리딘(1.4g, 6.48 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.9g, 12.96 mmol), 요오드화구리(61mg, 0.32 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(101mg, 0.71 mmol)을 실온에서 첨가하고, 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mℓ)로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-아이오도-5-아이소프로폭시피리딘(1g, 3.83 mmol, 58% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 263.0.

[1476]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(10mℓ) 중 2-아이오도-5-아이소프로폭시피리딘(1g, 3.80 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1mℓ, 7.60 mmol), 구리(0.6g, 10.09 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 40mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20mℓ), 염수(20mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세테이트(500mg, 2.30 mmol, 60%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (m/z) 259.1.

[1477]

D. 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(9mℓ, 1:1:1) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세테이트(500mg, 2.32 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수산화리튬 1수화물(280mg, 6.91mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10mℓ)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세트산(350mg, 1.51 mmol, 79% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 232.24

[1478]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20mℓ) 중 3-(6-((메틸아미노)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(400mg, 1.29 mmol) 및 2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시피리딘-2-일)아세트산(300mg, 1.29 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.7mℓ, 3.86 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(735mg, 1.93 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(70mℓ)로 희석시키고 에틸 아세테이트(2 X 40mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 수성 폼산(0.1%) 중 58% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-아이소프로폭시 피리딘-2-일)아세트아마이드(70mg, 0.14 mmol, 11% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 487.20 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.55 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=4.8, 13.2$ Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.65 - 4.26 (m, 4H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.305 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.31 (m, 6H).

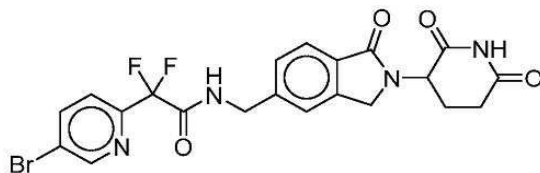
[1479]

실시예 107

[1480]

2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오

로아세트아마이드



[1481]

[1482]

A. **에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트**. 다이메틸설폭사이드(20ml) 중 5-브로모-2-아이오도피리딘(3g, 10.56 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(3.13g, 15.84 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(1.74g, 27.46 mmol)을 첨가하고 실온에서 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카 겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.5g, 5.35 mmol, 60%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 280.2 $[M+1]^+$.

[1483]

B. **2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산**. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15ml, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.5g, 5.37 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1 수화물(677mg, 16.13 mmol)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질의 생성물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(900mg, 3.57 mmol, 69% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 252.2 $[M+H]^+$.

[1484]

C. **2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드**. 피리딘(6ml) 중 2-(5-브로모피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세트산(243mg, 0.97 mmol)의 냉 용액에 옥시염화인(1.8ml, 2.9 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(33mg, 0.065 mmol, 7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 507.8 $[M+1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.68 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H).

[1485]

실시예 108

[1486]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드



[1487]

[1488]

A. **(2-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란**. 건조 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 1-플루오로-3-(트라이플루오로메톡시)벤젠(2.0g, 11.11 mmol) 및 TMEDA(1.3ml, 11.11 mmol)의 냉(-78℃) 교반된 용액에 sec-

뷰틸 리튬(사이클로헥산 중 1.4M, 8mL)을 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 트라이메틸실릴 클로라이드(1.81g, 16.66 mmol)를 -78℃에서 첨가하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 다이에틸에터(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (2-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란(1.8g, 7.14 mmol, 64% 수율)을 제공하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.35 (dt, *J*=6.6, 8.2 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 9H).

[1489] **B. (6-플루오로-3-아이오도-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란.** 건조 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(897mg, 6.34 mmol)의 냉(-78℃) 교반된 용액에 *n*-뷰틸 리튬(*n*-헥산 중 2.5M, 2.5mL, 6.34 mmol)을 서서히 첨가하고 나서, 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 (2-플루오로-6-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란(1.6g, 6.34 mmol)을 첨가하고 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 건조 테트라하이드로퓨란(10mL) 중 요오드(2.4g, 9.52 mmol)를 이 반응 혼합물에 -78℃에서 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 다이에틸 에터(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 (6-플루오로-3-아이오도-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란(2.0g, 5.29 mmol, 84% 수율)을 제공하였다. GCMS (*m/z*) 378.1.

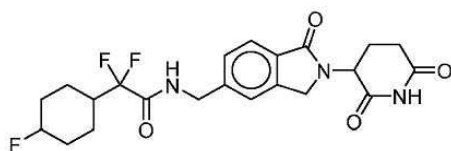
[1490] **C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트.** 밀봉 관에서 다이메틸 설펍사이드(30mL) 중 (6-플루오로-3-아이오도-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)트라이메틸실란(2.0g, 5.29 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(2.1g, 10.58 mmol)을 첨가하고 나서 구리(874mg, 13.76 mmol)를 첨가하고 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 염화암모늄 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(100mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(1.5g, 4.96 mmol, 94% 수율)를 제공하였다. GCMS (*m/z*) 302.1.

[1491] **D. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산.** 메탄올:테트라하이드로퓨란:물 혼합물(15mL, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세테이트(1.5g, 4.96 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(1.4g, 14.90 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 수성 중화산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(1.0g, 3.64 mmol, 73% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* 273.26 [M-1]⁻.

[1492] **E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드.** 피리딘(5mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트산(300mg, 1.09 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.3mL, 3.28 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(338mg, 1.09 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 30mL), 염수(30mL)로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드(37mg, 0.06 mmol, 6% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) *m/z* 530.07 [M+1]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10.98 (s, 1H), 9.78 (br t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.82 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.63 (br d, *J*=11.4 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 3H), 5.11 (br dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.40 (m, 3H), 4.31 (d, *J*=17.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).

[1493] **실시예 109**

[1494] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트아마이드**



[1495]

[1496]

A. 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-엔. 피리딘(120ml) 중 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(12g, 76.92 mmol)의 교반된 용액에 다이에틸아미노 설퍼 트라이플루오라이드(37g, 230 mmol)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-엔(6.5g, 41 mmol, 54% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 158.1 $[M]^+$.

[1497]

B. 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸. 에틸 아세테이트(15ml) 중 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-엔(1g, 3.53 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아세테이트 중 차콜 상의 10% 팔라듐(200mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켜 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(500mg, 1.3 mmol, 37% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 160.1 $[M]^+$.

[1498]

C. 4-플루오로사이클로헥산온. 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 8-플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸 (3.5g, 21.87 mmol)의 교반된 용액에 4N 수성 염산 20ml를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고 에틸 아세테이트(3 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 4-플루오로사이클로헥산온(1.2g, 10.34 mmol, 48% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 116.1 $[M]^+$.

[1499]

D. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-1-하이드록시사이클로헥실)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 4-플루오로사이클로헥산온(1.6g, 13.7 mmol)의 교반된 용액에 염화세륨(III) 7수화물(340mg 1.37 mmol)을 첨가하고 나서 아연(1.07g, 16.55 mmol) 및 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(3.35g, 16.55 mmol)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(석유 에터 중 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-1-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(1.1g, 4.58 mmol, 34% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.60 (s, 1H), 4.83 (dt, J = 49.2, 2.7 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.64 (m, 8H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1500]

E. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥스-1-엔일)아세테이트. 피리딘(22.6ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-1-하이드록시사이클로헥실)아세테이트(0.75g, 3.12 mmol)의 교반된 용액에 염화티오닐(3.72g, 31.25 mmol)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(석유 에터 중 5% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥스-1-엔일)아세테이트(0.3g, 1.35 mmol, 43% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 221.9 $[M]^+$.

[1501]

F. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세테이트. 에틸 아세테이트(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥스-1-엔일)아세테이트(200mg, 0.9 mmol)의 교반된 용액에 에틸 아세테이트 중 10% 산화 백금(20mg)의 슬러리를 질소 스트림 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 psi 수소압 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 수소 분위기를 배기시키고, 이 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세테이트(100mg, 0.44 mmol, 50% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (dt, J = 49.2, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 - 1.98

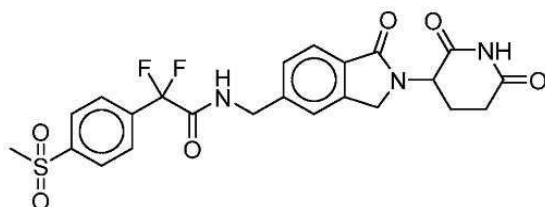
(m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

[1502] **G. 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(6mL, 1:1:1)의 혼합물 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세테이트(100mg, 0.446 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(56mg, 1.34 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(5mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 5mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 5mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(5mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트산(50mg, 0.255 mmol, 59% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.82 (dt, $J = 42.2, 6.6$ Hz, 1H), 2.18 - 1.20 (m, 10H).

[1503] **H. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트아마이드.** 피리딘(9mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트산(190mg, 0.97 mmol)의 교반된 용액에 옥시염화인(445mg, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(15mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(0.1% 수성 폼산 중 50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트아마이드(33mg, 0.073 mmol, 7% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 452.15 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.56 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2, 5.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 48.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.96 - 2.72 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.21 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.62 - 1.41 (m, 6H).

[1504] **실시예 110**

[1505] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트아마이드**



[1506]

[1507] **A. 1-아이오도-4-(메틸설포닐)벤젠.** 1,4-다이옥산(15mL) 중 1-브로모-4-(메틸설포닐)벤젠(2g, 8.506 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(2.55g, 17.01 mmol), 요오드화구리(80mg, 0.42 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(133mg, 0.93 mmol)을 실온에서 첨가하고, 밀봉관 내에서 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50mL)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 200mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-3-(메틸설포닐)벤젠(1.8g, 6.38 mmol, 75% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 283.16 $[\text{M}+H]^+$.

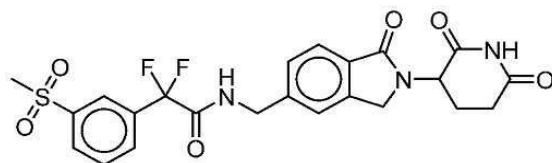
[1508] **B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세테이트.** 다이메틸 설포사이드(5mL) 중 1-아이오도-4-(메틸설포닐)벤젠(500mg, 1.77 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-아이오도-2,2-다이플루오로아세테이트(0.32mL, 2.313 mmol), 구리(107mg, 1.68 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카-겔(100 내지 200 메쉬, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세테이트(250 mg, 0.899 mmol, 50%)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 279.26 $[\text{M}+1]^+$.

[1509] C. 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(6ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세테이트(250mg, 0.899 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1 수화물(75mg, 0.798 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트산(180mg, 0.72 mmol, 80% 수율)을 고무질의 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 249.26 [M-1]⁺.

[1510] D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트산(194mg, 0.776 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.18ml, 1.94 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이것에, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(200mg, 0.64 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 0.1% 수성 폼산 용액 중 52% ACN을 사용하는 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜d N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-(메틸설포닐)페닐)아세트아마이드(70mg, 0.138 mmol, 21% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 506.06 [M+1]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.78 (br t, J=6.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 5.10 (dd, J=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 4.28 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H).

[1511] 실시예 111

[1512] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세트아마이드



[1513]

[1514] A. 1-아이오도-3-(메틸설포닐)벤젠. 1,4-다이옥산(15ml) 중 1-브로모-3-(메틸설포닐)벤젠(1g, 4.25 mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨(1.92g, 12.76 mmol), 요오드화구리(81mg, 0.425 mmol), 트랜스-N,N'-다이메틸사이클로헥산-1,2-다이아민(90mg, 0.63 mmol)을 실온에서 첨가하고, 밀봉관 내에서 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-아이오도-3-(메틸설포닐)벤젠(900g, 3.19 mmol, 75% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 282.85 [M+H]⁺.

[1515] B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(15ml) 중 1-아이오도-3-(메틸설포닐)벤젠(900mg, 3.19 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-아이오도-2,2-다이플루오로아세테이트(0.56ml, 4.147 mmol), 구리(527mg, 8.29 mmol)를 첨가하고, 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 실리카-겔(100 내지 200 메쉬, 헥산 중 12% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세테이트(850mg, 3.05 mmol, 95%)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 320.32 [M+1]⁺ (ACN (+41) 부가물)

[1516] C. 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(10ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세테이트(800mg, 2.87 mmol)의 냉(0℃)교반된 용액에 수소화리튬 1 수화물(361mg, 8.61 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설포닐)페닐)아세트산(650mg,

1.74 mmol, 70% 수율)을 고무질 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 251.07 $[M+1]^+$.

[1517]

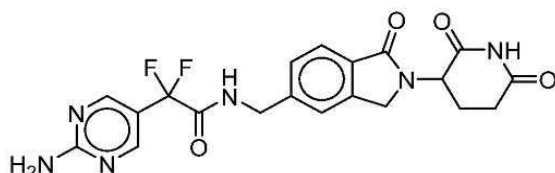
D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설폰일)페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설폰일)페닐)아세트산(291mg, 1.16 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.91 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 용리액으로서 수 중 52%의 ACN-0.1% 폼산을 이용하는 그레이스 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(메틸설폰일)페닐)아세트아마이드(72mg, 0.142 mmol, 15% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 506.01 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.80 (br t, $J=5.85$ Hz, 1 H), 8.12 - 8.09 (m, 2 H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.90 - 7.80 (m, 1 H), 7.67 (d, $J=7.68$ Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J=13.16, 5.12$ Hz, 1 H), 4.54 - 4.20 (m, 4 H), 3.30 (d, $J=8.04$ Hz, 3 H), 3.01 - 2.79 (m, 1 H), 2.67 - 2.55 (m, 1 H), 2.47 - 2.30 (m, 1 H), 2.06 - 1.92 (m, 1 H).

[1518]

실시예 112

[1519]

2-(2-아미노피리미딘-5-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1520]

[1521]

A. 에틸 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸설폰(20ml) 중 5-아이오도피리미딘-2-아민(1g, 4.52 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(1.1ml, 9.04 mmol), 구리(0.75g, 11.76 mmol)와 반응시키고, 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(600mg, 2.76 mmol, 61%)를 갈색 액체로서 제공하였다. GCMS (m/z) 217.1.

[1522]

B. 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세트산. 에탄올/테트라하이드로퓨란/물(12ml, 1:1:1) 중 에틸 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(500mg, 2.30 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(290mg, 6.91mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세트산(300mg, 1.58 mmol, 69% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 190.22. $[M+1]^+$.

[1523]

C. 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(30ml) 중 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-2,2-다이플루오로아세트산(800mg, 4.23 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(915mg, 2.96 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(2.3ml, 12.69 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(2.4g, 6.34 mmol)를 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(70ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 20ml)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 40% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 2-(2-아미노피리미딘-5-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(45mg, 1.01 mmol, 15% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS

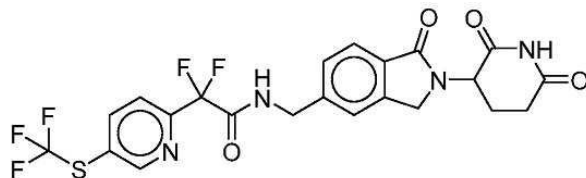
(ESI) m/z 445.44 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.59 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.10 (dd, $J=5.2, 13.4$ Hz, 1H), 4.65 - 4.24 (m, 4H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H).

[1524]

실시예 113

[1525]

N-((2-(2,6-다이옥소피리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세트아마이드



[1526]

[1527]

A. *tert*-부틸 6-브로모피리딘-3-일카바메이트. 다이클로로메탄(70ml) 중 6-브로모피리딘-3-아민(7g, 40.46 mmol)의 교반된 용액에 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(10.58ml, 48.55 mmol)를 첨가하고 나서 4-다이메틸아미노피리딘(0.99g, 8.09 mmol), 트라이에틸 아민(0.99g, 8.09 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3 X 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트/석유-에터)에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 6-브로모피리딘-3-일카바메이트(6g, 22.05 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 273.22 $[M+1]^+$.

[1528]

B. 에틸 2-(5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설폭사이드(40ml) 중 *tert*-부틸 6-브로모피리딘-3-일카바메이트(6g, 16.08 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(4.89ml, 24.12 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(2.65g, 41.73 mmol)을 실온에서 첨가하고, 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트/석유-에터)에 의해 정제시켜 에틸 2-(5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(4g, 12.65 mmol, 57% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.67 (bs, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[1529]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-티오사이아나토피리딘-2-일)아세테이트. 6N HCl(80ml) 중 에틸 2-(5-(*tert*-부톡시카보닐아미노)피리딘-2-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(4g, 12.65 mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 아질산나트륨(0.87g, 12.65 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고 나서 티오사이아나트산구리(I)(0.77g, 6.32 mmol), 칼륨 티오사이아네이트(0.99g, 8.09 mmol)를 -5℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액에 붓고, 에틸 아세테이트(3 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 실리카겔칼럼 크로마토그래피(5% 에틸 아세테이트/석유-에터)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-티오사이아나토피리딘-2-일)아세테이트(0.7g, 2.71 mmol, 21% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 259.23 $[M+1]^+$.

[1530]

D. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(10ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-티오사이아나토피리딘-2-일)아세테이트(700mg, 2.71 mmol)의 교반된 용액에 트라이플루오로메틸트라이메틸실란(770mg, 5.42 mmol)을 첨가하고 나서 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드(1.08ml, 1.08 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 2% 에틸 아세테이트/석유-에터)에 의해 정제시켜 에틸

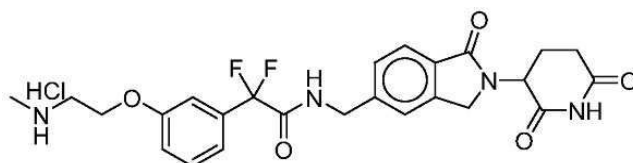
2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세테이트(170mg, 0.56 mmol, 21% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 302.27 $[M+1]^+$.

[1531] **E. 2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(5mL, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세테이트(170mg, 0.56 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(71mg, 1.69 mmol)을 첨가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(5mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 x 4mL)로 세척하였다. 수성 층을 수성 중황산칼륨 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 5mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(5 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세트산(140mg, 0.51 mmol, 91% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 274.18 $[M+1]^+$.

[1532] **F. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세트아마이드.** 피리딘(5mL) 중 2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오)피리딘-2-일)아세트산(220mg, 0.81 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(371mg, 2.42 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(250mg, 0.81 mmol)을 이 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(50 내지 55% 아세토나이트릴/0.1% 수성 폼산)에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-(트라이플루오로메틸티오) 피리딘-2-일)아세트아마이드(45mg, 0.08 mmol, 10% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 529.03 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.9, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H).

[1533] **실시예 114**

[1534] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)아세트아마이드 염산염**



[1535]

[1536] **A. 에틸 2-(3-(2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(2g, 9.25 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 2-하이드록시에틸(메틸)카바메이트(2.43g, 13.88 mmol), N,N-다이아이소프로필 아조다йка복실레이트(1.87g, 9.25 mmol)를 첨가하고 나서 트라이페닐 포스핀(2.4g, 9.25 mmol)을 실온에서 첨가하고, 50 내지 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 물질을 직접 농축시켰다. 얻어진 잔사를 30% 에틸아세테이트 - 헥산을 용리액으로서 이용하는 칼럼 크로마토그래피(실리카-겔 100-200)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-(2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1g, 4.0 mmol, 29% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 274.2 $[M-100]^+$.

[1537] **B. 2-(3-(2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 메탄올/테트라하이드로퓨란/물(15mL, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-(2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.0g, 2.67 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(224.5mg, 5.64 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(10mL)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-(2-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(600mg, 1.73 m

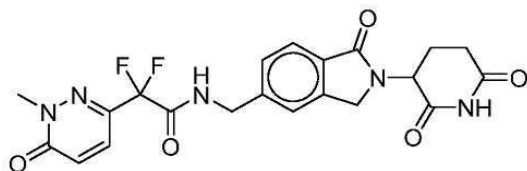
mol, 65% 수율)을 갈색 반고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 343.8 $[M-1]^+$.

[1538] **C. *tert*-부틸 2-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페녹시)에틸(메틸)카바메이트.** N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 에틸 2-(3-(2-(*tert*-부톡시카보닐(메틸)아미노)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(447.8mg, 1.44 mmol)의 용액에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(500mg, 1.44 mmol)을 첨가하고 순차로 다이아이소프로필에틸아민(561.8mg, 4.34 mmol) 및 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(825.9g, 2.17 mmol)를 실온에서 첨가하고 이 반응물을 실온까지 2시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 빙랭수(40ml)에 붓자 회백색 고체가 관찰되었다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 45 내지 50% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *tert*-부틸 2-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페녹시)에틸(메틸)카바메이트(200mg, 0.33 mmol, 20% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 501 $[M-100]^+$ (De Boc 질량).

[1539] **D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(메틸아미노)에톡시)페닐)아세트아마이드 염산염.** *tert*-부틸 2-(3-(2-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸아미노)-1,1-다이플루오로-2-옥소에틸)페녹시)에틸(메틸)카바메이트(160mg, 0.26 mmol)에, 다이옥산 중 4M 염산(5ml)을 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 증류 제거하고 다이에틸에터로 세척하고 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(60mg, 0.11mmol, 42% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 501.59 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H), 9.87 - 9.58 (m, 1H), 8.98 (br s, 2H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 3H), 5.11 (dd, $J=5.1$, 13.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 3H), 4.33 - 4.24 (m, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 4H), 2.39 (dq, $J=4.4$, 13.2 Hz, 4H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

[1540] 실시예 115

[1541] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트아마이드



[1542]

[1543] **A. 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)말로네이트.** 1-*tert*-부틸 에틸 말로네이트(26.6ml, 140.54 mmol)를 다이옥산 중수소화나트륨(12.9g, 324.32 mmol)의 현탁액에 10°C에서 적가하였다. 이 반응물을 10°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온시켰다. 3,6-다이클로로피리다진(20g, 135.13 mmol)을 이어서 25°C에서 이 반응물에 나누어서 첨가하고 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 빙랭수(500ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 6% EtoAc:헥센을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)말로네이트(16 g, 53.33 mmol, 39% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 301.31 $[M+1]^+$.

[1544] **B. 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로말로네이트.** 테트라하이드로퓨란(200ml) 중 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)말로네이트(16g, 53.33 mmol)의 용액에 수소화나트륨(2.31g, 58.133 mmol)을 0°C에서 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(40ml) 중 셀렉트플루오르(SelectFluor)(20.5g, 58.13 mmol)의 탁한 용액을 0°C에서 20분의 기간에 걸쳐 적가하고 이어서 이 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄(200ml)으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(5 X 500 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를, 5% EtoAc:헥센을 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로말로네이트(11g, 34.59 mmol, 64% 수율)를 제공하였다. LCMS

(ESI) m/z 219.27 $[M+1]^+$.

[1545] **C. 에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로아세테이트.** 트라이플루오로아세트산:다이클로로메탄 혼합물 (1:1, 60ml) 중 1-*tert*-뷰틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로말로네이트(11g, 34.54 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 회전 증발기 상에서 건조 상태로 농축시켰다. 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이어서 건조 상태로 농축시켜, 에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로아세테이트(6g, 27.52 mmol 79% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 219.06 $[M+1]^+$. 이 물질은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취해졌다.

[1546] **D. 에틸 2-플루오로-2-(6-하이드록시피리다진-3-일)아세테이트.** 아세트산(20ml) 중 에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)-2-플루오로아세테이트(6g, 27.52 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 아세테이트(22.56g, 275.52 mmol)을 첨가하고 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 빙랭수(500ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-플루오로-2-(6-하이드록시피리다진-3-일)아세테이트(4g, 20.00 mmol, 72% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 201.22 $[M+1]^+$.

[1547] **E. 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트.** N,N-다이메틸폼아마이드(20 ml) 중 에틸 2-플루오로-2-(6-하이드록시피리다진-3-일)아세테이트(4g, 20.00 mmol)의 교반된 용액에 요오드화메틸(1.86ml, 30.00 mmol), 탄산칼륨(8.28g, 60.00 mmol)을 실온에서 첨가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트(3g, 14.01 mmol, 70% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 215.66 $[M+1]^+$.

[1548] **F. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트.** 건조 테트라하이드로퓨란(30ml) 중 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트(3g, 14.01 mmol)의 용액에 리튬 헥사메틸다이실라자이드(14ml, 16.82 mmol)를 -78℃에서 적가하고 15분 동안 교반하였다. 이것에, 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 셀렉트플루오르(5.9g, 16.8 mmol)의 현탁액을 10분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 완료 시, 이 반응물을 실온까지 30분의 기간에 걸쳐서 가온시켰다. 이 반응물을 포화 염화암모늄(50ml)으로 반응 중지시키고 유기 분획을 증발 제거시켰다. 얻어진 잔사를 빙랭수(500ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(5 X 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 42% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비-플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트(1.2g, 5.17 mmol, 36% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 233.33 $[M+1]^+$.

[1549] **G. 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(30ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세테이트(1.2g, 5.17 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(1.08g, 25.86 mmol)을 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트산(700mg, 3.43 mmol, 66% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 205.31 $[M+1]^+$.

[1550] **H. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트아마이드.** 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트산(197.6mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고, 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세토나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해

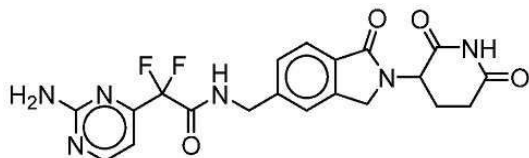
정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-3-일)아세트아마이드(70mg, 0.152 mmol, 15% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 460.52 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 10.98 (s, 1H), 9.68 (br t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=4.9$, 13.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).

[1551]

실시예 116

[1552]

2-(2-아미노피리미딘-4-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1553]

[1554]

A. 4-아이오도피리미딘-2-아민. 요오드화수산화(100ml) 중 4-클로로피리미딘-2-아민(5g, 38.5 mmol)의 병행 용액에 요오드화나트륨(17.2g, 115.7 mmol)을 0℃에서 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 0℃에서 주의해서 반응 중지시키고 다이클로로메탄(3 X 150ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(150ml), 염수(150ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 4-아이오도피리미딘-2-아민(1.55g, 7.01 mmol, 18% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 222 $[M+H]^+$.

[1555]

B. 에틸 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세테이트. 다이메틸 설펡사이드(10ml) 중 4-아이오도피리미딘-2-아민(5g, 22.60 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(4.53ml, 33.92 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(3.7g, 58.75 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄 용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 150ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(1.4mg, 6.45 mmol, 28%)를 갈색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$.

[1556]

C. 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세트산. 테트라하이드로퓨란 중 에틸 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세테이트(700mg, 3.22 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 1N 염산을 첨가하고 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 톨루엔과 함께 공증류시켜, 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세트산(550mg, 2.91 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 188 $[M-H]^+$.

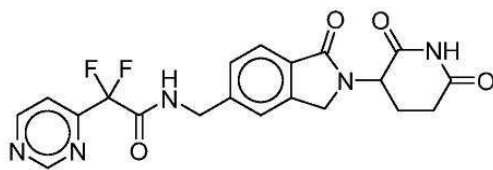
[1557]

D. 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 3-(6-((메틸아미노)메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 · 염산(683mg, 2.21 mmol) 및 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-2,2-다이플루오로아세트산(500mg, 2.21 mmol)의 냉(0℃) 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(1.15ml, 6.63 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(1g, 2.65 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(70ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 58% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼에 의해 정제시켜 2-(2-아미노피리미딘-4-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(52mg, 11.6 mmol, 5% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 445.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.71(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 13.2$, 4.8 Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 1H).

[1558]

실시예 117

- [1559] N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트아마이드



[1560]

- [1561] A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아세테이트. 다이메틸설폭사이드(50ml) 중 4-클로로-2-(메틸티오)피리미딘(5g, 21.55 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(8ml, 62.2 mmol)를 첨가하고 나서 구리 분말(5.93g, 93.4 mmol)을 실온에서 첨가하고 60℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 염기성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(40ml), 염수(40ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 농축시키고, 얻어진 조질물을 석유 에터 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-폼일페닐)아세테이트(3g, 12.00 mmol, 38%)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 249.66 $[M+1]^+$.

[1562]

- B. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세테이트. 테트라하이드로퓨란 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸티오)피리미딘-4-일)아세테이트(2.8g, 11.29 mmol)를 트라이메틸실란(5.3ml)에 0℃에서 첨가하고, 10% Pd/C(622mg)를 첨가하고 이어서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 얻어진 조질물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카겔, 석유 에터 중 10% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세테이트(800mg, 3.96 mmol, 36% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 203.65 $[M+1]^+$.

[1563]

- C. 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트산. 테트라하이드로퓨란:에탄올:물(15ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세테이트(1g, 4.95 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(624mg, 14.85 mmol)을 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(15ml)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10ml)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트산(800mg, 4.59 mmol, 92% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 175 $[M+1]^+$.

[1564]

- D. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트산(203mg, 1.16 mmol)의 빙랭 용액에 옥시염화인(0.27ml, 2.91 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하고, 어서 3-(6-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.97 mmol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(15ml), 염수(15ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 0.1% 수성 폼산 중 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피(50 내지 55% 아세토나이트릴)에 의해 정제시켜

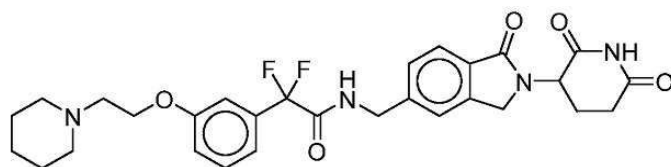
N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(피리미딘-4-일)아세트아마이드(55mg, 0.12 mmol, 12% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 430.47 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.81 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

[1565]

실시예 118

[1566]

- N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트아마이드



[1567]

[1568]

A. 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트. 다이클로로메탄(130ml)에 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(메톡시메톡시)페닐)아세테이트(13.0g, 49.98 mmol)의 교반된 용액에 트라이플루오로아세트산(65ml)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200ml)로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 200ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 100ml), 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(8.0g, 37.03 mmol, 74% 수율)를 제공하였다. GCMS (m/z) 216.1.

[1569]

B. 1-(2-클로로에틸)피페리딘. 다이클로로메탄(40ml) 중 2-(피페리딘-1-일)에탄올(4.0g, 30.95 mmol)의 교반된 용액에 염화티오닐(7.0ml, 92.87)을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 다이클로로메탄(3 X 50ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(2-클로로에틸)피페리딘(1.8g, 12.24 mmol, 40% 수율)을 제공하였다. GCMS (m/z) 147.1.

[1570]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세테이트. 아세톤(15ml) 중 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(1.0g, 4.62 mmol)의 교반된 용액에 1-(2-클로로에틸)피페리딘(885mg, 6.01 mmol), 탄산칼륨(1.9g, 13.88 mmol)을 첨가하고 55℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해서 여과시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세테이트(1.4g, 4.28 mmol, 93% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 328.0.

[1571]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트산. 메탄올-테트라하이드로퓨란-물 혼합물(20 ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세테이트(1.4g, 4.28 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(539mg, 12.84 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트산(700mg, 2.34 mmol, 55% 수율)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 300.0.

[1572]

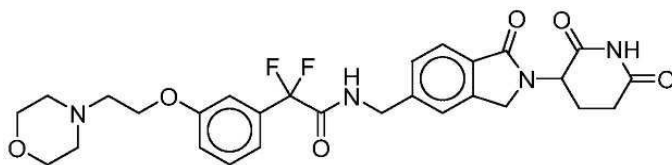
E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트산(300mg, 1.00 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(310mg, 1.00 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(389mg, 3.01 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(572mg, 1.50 mmol)를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 진공 중 건조시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 40% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-(피페리딘-1-일)에톡시)페닐)아세트아마이드(56mg, 0.09 mmol, 9% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 555.23 $[M+1]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.99 (s, 1H), 9.66 (br t, $J=5.9$ Hz, 1H), 9.47 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 5.11 (br dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.21 (m, 6H), 3.61 - 3.45 (m, 4H), 3.10 - 2.83 (m, 3H), 2.68 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 5H), 1.50 - 1.30 (m, 1H).

[1573]

실시예 119

[1574]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트아마이드



[1575]

[1576]

A. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세테이트. 아세톤(25ml) 중 메틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(2.0g, 9.25 mmol)의 교반된 용액에 4-(2-클로로에틸)몰폴린 염산(2.23g, 12.03 mmol), 탄산칼륨(3.83g, 27.77 mmol)을 첨가하고, 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 20ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세테이트(1.5g, 4.55 mmol, 49% 수율)를 갈색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 330.0 $[M+1]^+$.

[1577]

B. 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트산. 메탄올/테트라하이드로퓨란/물 혼합물(20ml, 1:1:1) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세테이트(1.5g, 4.55 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(382mg, 9.11 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 10% 수성 중황산칼륨(20ml)으로 중화시키고 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트산(600mg, 1.99 mmol, 44% 수율)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 302.0 $[M+1]^+$.

[1578]

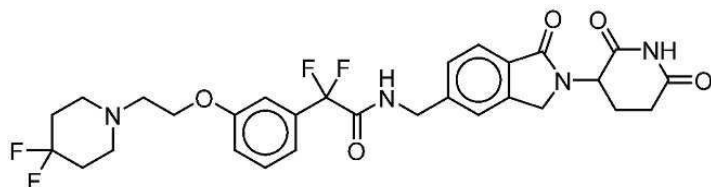
C. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트아마이드. N,N-다이메틸폼아마이드(20ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트산(513mg, 1.66 mmol) 및 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(500mg, 1.66 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(643.8mg, 4.98 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(946.4mg, 2.49 mmol)를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 진공 하에 건조시켰다. 생성물을 수성 폼산(0.1%) 중 40% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-몰폴리노에톡시)페닐)아세트아마이드 염산염(40mg, 0.07 mmol, 4.4% 수율)을 희백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 557.2 $[M+1]^+$. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.99 (s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 9.66 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 5.11 (dd, $J=4.9, 13.2$ Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 5H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.98 (br d, $J=12.2$ Hz, 2H), 3.73 (br t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 5H), 3.48 - 3.22 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H).

[1579]

실시예 120

[1580]

2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드



[1581]

[1582]

A. 에틸 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)아세테이트. 테트라하이드로퓨란(45ml) 중 4,4-다이플루오로피페리딘·염산염(2g, 12.048 mmol)의 교반된 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(2.83g, 18.07 mmol), 트라이에틸 아민(6.51ml, 48.19 mmol)를 첨가하고 나서 테트라뷰틸암모늄 아이오다이드(2.2g, 6.024 mmol)를 실온에서 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 빙수로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(1.5g, 7.2 mmol, 60% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. GCMS (ESI) m/z 207

$[M]^+$.

- [1583] **B. 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에탄올:** 테트라하이드로퓨란(15mℓ) 중 에틸 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(2g, 9.66 mmol)의 교반된 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (9.6mℓ, 19.32 mmol)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 셀라이트/황산나트륨·수화물 (4:1)로 반응 중지시키고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 백색 슬러리를 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 다이클로로메탄(60mℓ)으로 철저히 세척하였다. 여과액을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에탄올(1g, 6.06 mmol, 62% 수율)을 무색 액체로서 제공하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.45 (bs, 1H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54-2.43 (m, 6H), 2.00 - 1.87 (m, 4H).
- [1584] **C. 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸 메탄설포네이트.** 테트라하이드로퓨란 중 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에탄올(1g, 4.8 mmol)의 용액에 메탄 설포닐 클로라이드(0.706mℓ)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 용액으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸 메탄설포네이트(800mg, 3.27 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. 조질의 혼합물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.
- [1585] **D. tert-부틸(3-아이오도페녹시)다이메틸실란.** N,N-다이메틸폼아마이드(15mℓ, 1:1:1) 중 3-아이오도페놀(5g, 22.7 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸다이메틸 실릴 클로라이드(8.2mℓ, 27.24 mmol)를 0℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(15mℓ)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, tert-부틸(3-아이오도페녹시)다이메틸실란(10g, 17.96 mmol, 80% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였으며, 이것은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 취해졌다.
- [1586] **E. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트.** 다이메틸설포사이드(75mℓ) 중 tert-부틸(3-아이오도페녹시)다이메틸실란(10g, 22.33 mmol)의 교반된 용액에 구리 분말(3.5g, 55.82 mmol)을 첨가하고 나서 에틸 2-브로모-2,2-다이플루오로아세테이트(4.3mℓ 33.49 mmol)를 실온에서 첨가하고 55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20mℓ)에 붓고, 셀라이트 패드를 통해서 여과시켰다. 여과액을 에틸아세테이트(3 X 30mℓ)로 추출하고, 합한 유기 층들을 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(3.5g, 16.20 mmol, 54% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 215.34 $[M-1]^+$.
- [1587] **F. 에틸 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트.** 톨루엔(20mℓ) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-하이드록시페닐)아세테이트(700mg, 2.86 mmol)의 교반된 용액에 2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에틸 메탄설포네이트(619mg, 2.86 mmol)를 첨가하고 나서 탄산칼륨(1.59g, 11.47 mmol), 테트라부틸암모늄 아이오다이드(30mg)를 실온에서 첨가하고 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 에틸아세테이트(3 X 30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(30mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 에틸 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(600mg, 1.65 mmol, 60% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 364.14 $[M+1]^+$.
- [1588] **G. 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산.** 테트라하이드로퓨란:메탄올:물(15mℓ, 1:1:1) 중 에틸 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세테이트(1g, 2.75 mmol)의 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(348mg, 8.26 mmol)을 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 휘발물을 감압 하에 제거하고, 얻어진 조질물을 물(15mℓ)에 용해시키고, 에틸 아세테이트(2 X 10mℓ)로 세척하였다. 수성 층을 1N 염산 용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(10mℓ)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과 후, 농축시켜, 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(800mg, 2.38 mmol, 86% 수율)을 반고체 화합물로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 334.04 $[M]^+$.
- [1589] **H. 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드.** N,N-다이메틸폼아마이드(10mℓ) 중 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(276mg, 0.895 mmol) 및 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-2,2-다이플루오로아세트산(300mg, 0.895 mmol)의 냉(0℃)

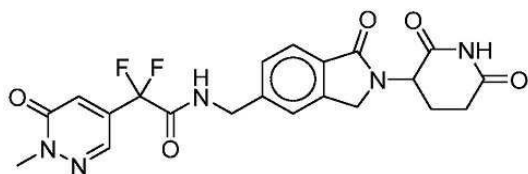
교반된 용액에 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.3mL, 1.79 mmol)을 첨가하고 나서 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트라이아졸로[4,5-b]피리딘-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(408mg, 1.074mmol)를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 40mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(20mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조질의 화합물을 레벨레리스 C-18 역상 칼럼(60% 아세토나이트릴/0.1% 수성 폼산)에 의해 정제시켜 2-(3-(2-(4,4-다이플루오로피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드(45mg, 0.076 mmol, 8% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 591.17. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.61 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 5H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 5H).

[1590]

실시예 121

[1591]

N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트아마이드



[1592]

[1593]

A. 4,5-다이클로로-2-메틸피리다진-3(2H)-온. N,N-다이메틸폼아마이드(100mL) 중 4,5-다이클로로피리다진-3-온(20g, 0.121 mol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(42g, 0.303 mol)을 첨가하고 나서 요오드화메틸(18.9g, 0.133 mol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액에 물(100mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(100mL), 염수(100mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 4,5-다이클로로-2-메틸피리다진-3(2H)-온(15g, 0.0837 mol, 69% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 179.03 $[\text{M}+1]^+$.

[1594]

B. 5-아이오도-2-메틸피리다진-3(2H)-온. 4,5-다이클로로-2-메틸피리다진-3(2H)-온(15g, 83.79 mmol)에 47%의 수성 요오드화수소산(185mL)을 첨가하고 24시간 동안 140°C에서 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 포화 티오황산나트륨을 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 50mL), 염수(50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 30 내지 40% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 5-아이오도-2-메틸피리다진-3(2H)-온(8.5g, 36.016 mmol, 43% 수율)을 제공하였다. MS (ESI) m/z 237.22 $[\text{M}+1]^+$.

[1595]

C. 1-tert-부틸 3-에틸 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)말로네이트. 10°C에서 1,4-다이옥산(85mL)의 수소화나트륨(2.07g, 86.44 mmol)의 현탁액에 tert-부틸에틸 말로네이트(7g, 37.45 mmol)를 적가하고, 교반하면서 1시간에 걸쳐서 25°C로 가온시켰다. 5-아이오도-2-메틸피리다진-3(2H)-온(8.5g, 36.016 mmol)을 이어서 25°C에서 나누어서 첨가하고 2시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 병랭수(100mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 X 100mL)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 20 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-tert-부틸 3-에틸 2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)말로네이트(7g, 23.64 mmol, 65% 수율)를 제공하였다. MS (ESI) m/z 296.97 $[\text{M}+1]^+$.

[1596]

D. 1-tert-부틸 3-에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)말로네이트. 0°C에서 테트라하이드로퓨란(100mL) 중 1-tert-부틸 3-에틸 2-(6-클로로피리다진-3-일)말로네이트(7g, 23.64 mmol)의 용액에 수소화나트륨(1.2g, 25.77 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하였다. N,N-다이메틸폼아마이드(건조 20mL) 중 셀렉트플루오르(9.12g, 25.77 mmol)의 탁한 용액을 0°C에서 10분의 기간에 걸쳐서 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 염화암모늄(50mL)으로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3 X 70mL)로 추출

하였다. 합한 유기 층들을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 25 내지 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)말로네이트(5g, 15.92 mmol, 67% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 315.40 $[M+1]^+$.

[1597] **E. 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트.** 25ml의 트라이플루오로아세트산/다이클로로메탄(1:1) 중 1-*tert*-부틸 3-에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)말로네이트(5g, 15.92 mmol)의 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 수성 포화 중탄산나트륨 용액을 첨가하고 에틸 아세테이트(3 X 70ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(50ml), 염수(50ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 25 내지 35% 에틸 아세테이트를 사용하는 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트(3g, 32.71 mmol, 88% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 215.13 $[M+1]^+$.

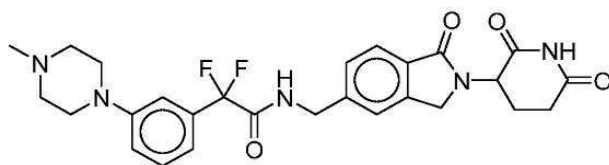
[1598] **F. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트.** 건조 테트라하이드로퓨란(30ml) 중 에틸 2-플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트(3g, 32.71 mmol)의 용액에 리튬 헥사메틸다이실라자이드(16.8ml, 39.25 mmol)를 -78℃에서 10분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 15분 동안 동일 온도에서 교반 후, 건조 N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 셀렉트플루오르 (5.9g, 16.8 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 완료 시, 반응물을 실온까지 30분 동안 교반하면서 가온시키고 포화 염화암모늄(50ml)으로 반응 중지시켰다. 유기 분획들을 회전 증발기에서 증발 후, 반응 혼합물을 빙랭수(50ml)로 희석시키고 에틸아세테이트(5 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(30ml), 염수(30ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 헥산 중 20 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트(1.2g, 5.17 mmol, 36% 수율)를 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 233.39 $[M+1]^+$.

[1599] **G. 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트산.** 1,4-다이옥산(36ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세테이트(1.2g, 5.17 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 3N 수성 염산 용액(24ml)을 5℃에서 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 30ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(20ml), 염수(20ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트산(700mg, 3.43 mmol, 66% 수율)을 회백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 205.02 $[M+1]^+$.

[1600] **H. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트아마이드.** 피리딘 중 2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트산(197.6mg, 0.968 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.27ml, 2.906 mmol)을 적가하고 0 내지 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(300mg, 0.968 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 중탄산나트륨(pH-8까지)으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 X 50ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(2 X 10ml), 염수(10ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 얻어진 잔사를 수성 폼산(0.1%) 중 40 내지 60% 아세트나이트릴을 사용하는 레벨레리스 C-18 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리다진-4-일)아세트아마이드(70mg, 0.152 mmol, 15% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. MS (ESI) m/z 459.16 $[M+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.98 (s, 1 H) 9.80 (br t, J =5.66 Hz, 1 H) 8.06 (d, J =2.19 Hz, 1 H) 7.70 (d, J =7.68 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.40 (d, J =8.04 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 5.11 (dd, J = 13.16, 5.12 Hz, 1 H) 4.55 - 4.23 (m, 4 H) 3.69 (s, 1 H) 3.01 - 2.82 (m, 1 H) 2.68 -2.45 (m, 1 H) 2.46 - 2.31 (m, 1 H) 2.06 - 1.93 (m, 1 H).

[1601] **실시예 121**

[1602] **N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트아마이드**



[1603]

[1604]

A. 메틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트. 다이클로로메탄(60ml) 중 2-(3-브로모페닐)아세트산(25g, 116.27 mmol)의 용액에 염화옥살릴(20ml, 232.25 mmol)을 첨가하고 나서 N,N-다이메틸폼아마이드(1ml)를 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 이와 같이 해서 얻어진 잔사에 메탄올(250ml)을 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 농축시키고, 얻어진 잔사를 포화 수성 중탄산나트륨(250 ml)으로 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기층들을 물(2 X 100ml), 염수(200ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜, 메틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트(20g, 87.71 mmol, 76% 수율)를 무색 액체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 270.29[M+42]⁺. (ACN 부가제).

[1605]

B. 에틸 2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트. 톨루엔(250ml) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)아세테이트(20g, 87.71 mmol)의 탈기된 용액에 1-메틸피페라진(10.52g, 105.52 mmol), 탄산세슘(40g, 122.79 mmol)을 첨가하고 30 분 동안 탈기시켰다. 이 반응 혼합물에 이어서 2,2'-비스(다이페닐닐포스포노)-1,1'-바이나프탈렌(818mg, 1.31 mmol), 아세트산팔라듐(II)(590mg, 0.877 mmol)을 첨가하고 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시키고, 물(300ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 X 200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 물(200ml) 및 염수(150ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 유기 층을 감압 하에 농축시켜 조질의 잔사를 얻었으며, 이것을 다이클로로메탄 중 21 내지 24 % 메탄올을 이용하는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피(100 내지 200 실리카)에 의해 정제시켜 에틸 2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트(4.0g, 16.12 mmol, 19% 수율)를 갈색의 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 249.26[M+1]⁺.

[1606]

C. 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트. 건조 테트라하이드로퓨란(80ml) 중 에틸 2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트(4g, 16.12 mmol)의 용액을 리튬 헥사메틸다이실라마이드(테트라하이드로퓨란 중 1M)(24ml, 24.18 mmol)를 -78℃에서 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 이것에 건조 테트라하이드로퓨란(20ml) 중 N-플루오로다이벤젠설폰이미드(7.6g, 24.18 mmol)의 용액을 10분의 기간에 걸쳐서 적가하였다. 첨가 완료 시, 이 반응물을 실온까지 30분의 기간에 걸쳐서 가온시키고, 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응물을 포화 염화암모늄(50ml)으로 반응 중지시키고 빙랭수(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2 X 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층들을 염수(100ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트(2.2g, 8.87 mmol)를 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 285.40 [M+1]⁺.

[1607]

D. 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트산. 테트라하이드로퓨란:메탄올:물 혼합물(1:1:1, 30ml) 중 에틸 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세테이트(2.0g, 7.04 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 수소화리튬 1수화물(504mg, 21.12 mmol)을 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 물(50ml)로 희석시키고, 다이에틸에터(2 X 50ml)로 세척하였다. 수성 층을 10% 수성 중황산 칼륨(15ml)으로 중화시키고 동결 건조시켜 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트산(1.2g, 4.44 mmol)을 제공하였다. LCMS (ESI) m/z 270.11[M+1]⁺.

[1608]

E. N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트아마이드. 피리딘(10ml) 중 2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아세트산(524 mg, 1.94 mmol)의 냉(0℃) 교반된 용액에 염화포스포릴(0.45ml, 4.83 mmol)을 0 내지 5℃에서 첨가하고 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 3-(5-(아미노메틸)-1-옥소아이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-다이온 염산염(500mg, 1.61 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 얻어진 잔사를 PREP-HPLC((용리액으로서 수증 아세트나이트릴 - 중탄산 암모늄 0.1%를 이용하는 아틀란티스-T₃ 칼럼(Atlantis-T₃ column))에 의해 정제시켰다. 동결건조 후 LCMS는 목적으로 하는 m/z 의 84%를 나타내었으며, 고리 개환된 것은 m/z 16%가 관찰되었다. 이것을 다이클로로메탄 중 6 내지 7% 메탄올을 사용하는 콤비플래시 칼럼 크로마토그래피에 의해 더욱 정제시켜 N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(4-메틸피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아마이드(35mg, 0.067 mmol, 4% 수율)를 회백색 고체로서 제공

하였다. LCMS (ESI) m/z 526.39 $[M+1]^+$. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ = 11.00 (s, 1H), 9.59 (br t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 3H), 7.11 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.11 (br dd, $J=5.1, 13.2$ Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 3H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 4H), 3.14 (br s, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.66 - 2.66 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (br dd, $J=4.2, 13.0$ Hz, 1H), 2.27 (br s, 3H), 2.06 - 1.92 (m, 1H).

[1609]

실시예 123

[1610]

KG-1 세포 증식에 대한 시험 화합물의 효과

[1611]

시험 화합물의 항증식 활성은 72시간 후처리에서 KG-1 세포주(미국 미생물 보존센터(American Type Culture Collection)[ATCC]: 카탈로그 번호 ATCC(등록상표) CCL-246(상표명))에 대해서 평가되었다. KG-1에 대한 파종 밀도는 384-웰 플레이트에 검정 직선성(assay linearity)을 확보하기 위하여 최적화되었다.

[1612]

증분식 농도의 시험 화합물(0.5nM 내지 10 μ M)을 어코스틱 분배기(acoustic dispenser)(EDC ATS-100)를 통해서 빈 384-웰 플레이트에 두벌로 10-점 연속 희석 방식(3-배 희석)으로 스폿팅하였다. 다이메틸 설펝사이드(DMSO) 농도를 0.1% DMSO의 최종 검정 농도를 위하여 일정하게 유지하였다. 시험 전에, KG-1 세포를 10% FBS(소태아 혈청: 하이클론(HyClone))를 구비한 RPMI-1640(록웰 파크 메모리얼 인스티튜트(Roswell Park Memorial Institute) - 1640) 배지에서 성장시키고 충분한 양의 출발 물질을 제공하기 위하여 배양 플라스크에서 확장시켰다. 이어서 세포를 50 μ l 용적에서 웰당 5000개 세포로 희석시키고, 화합물-스포트팅된 384-웰 플레이트에 직접 첨가하였다. 세포는 37°C에서 5% CO₂ 중에서 72시간 동안 성장시켰다. 화합물에 세포의 노출이 시작되는 시간(t_0)에, 초기 생존 세포수는, 생존 세포에 존재하는 아데노신-5'-트라이포스페이트(ATP)에 의해 생성된 발광 수준을 정량함으로써, 제조사의 지시(프로메가사(Promega Corporation), 위스콘신주의 매디슨시에 소재)에 따라서 1 용적: 2 옥적 비에서 셀 타이터 글로(Cell Titer-Glo)(등록상표) 발광 세포 생존성 검정(Luminescent 세포 Viability Assay)을 통해서 평가하였다. 72시간 후, t-처리된 세포의 세포 생존율은 셀 타이터 글로(등록상표)를 통해서 평가하고 발광에 대해서 판독하였다. 예시적인 화합물에 대한 IC₅₀ 값은 표 1에 제공된다.

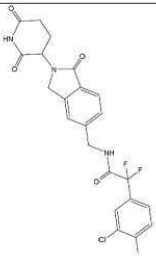
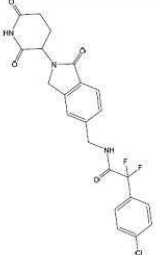
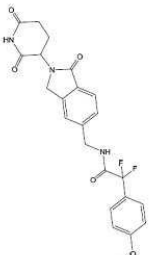
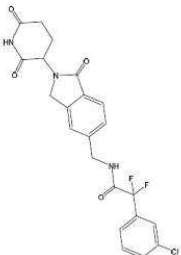
[1613]

표 1에서, IC₅₀ 값은 다음과 같이 제공되었다:

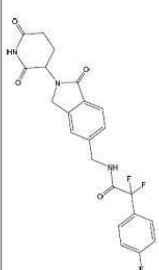
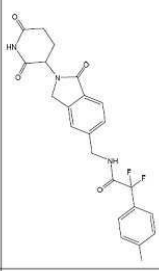
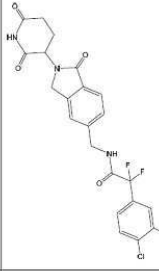
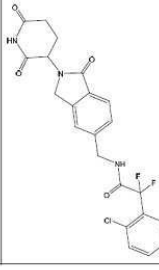
[1614]

A: < 0.01 μ M; B: 0.01 내지 0.05 μ M; C: > 0.05 μ M 내지 0.1 μ M; 및 D: > 0.1 μ M 내지 10 μ M.

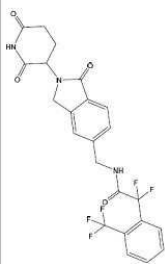
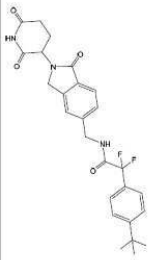
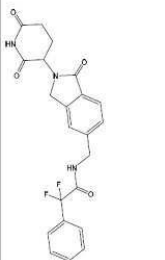
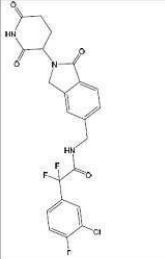
표 1

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
1		2-(3-클로로-4- 메틸페닐)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	476.2	B
2		2-(4-클로로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	462.0	B
3		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 메톡시페닐)아세트 아마이드	458.2	D
4		2-(3-클로로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	462.2	B

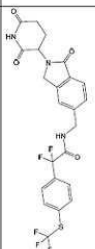
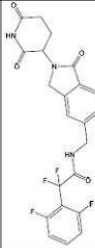
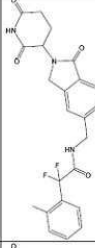
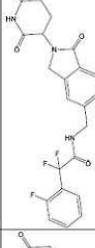
[1615]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
5		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 플루오로페닐)아세트 아마이드	446.2	B
6		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-p- 톨루일아세트아마이 드	442.2	B
7		2-(3,4- 다이클로로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	498.0	B
8		2-(2-클로로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	462.0	D

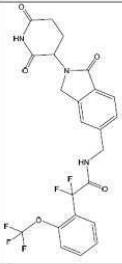
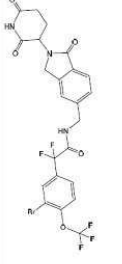
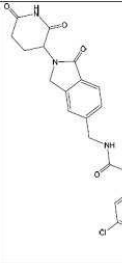
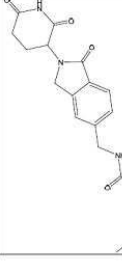
[1616]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
9		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- (트라이플루오로메틸) 페닐)아세트아마이드	해당 없음	B
10		2-(4-tert- 뷰틸페닐)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	484.0	A
11		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2- 페닐아세트아마이드	428.2	C
12		2-(3-클로로-4- 플루오로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	480.0	B

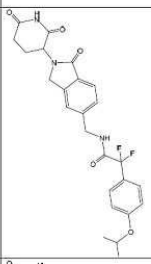
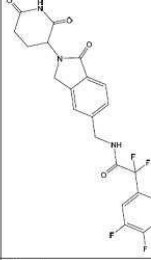
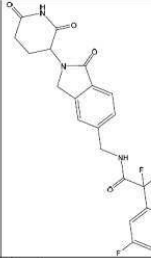
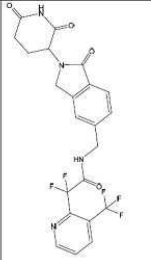
[1617]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
13		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- (트라이플루오로메틸 티오)페닐)아세트아 마이드	528.1	D
14		2-(2,6- 다이플루오로페닐)- N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	464.2	D
15		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-o- 톨루일아세트아마이드	442.2	B
16		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 플루오로페닐)아세트 아마이드	446.2	C
17		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2-(2- 에톡시페닐)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	472.2	B

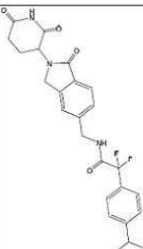
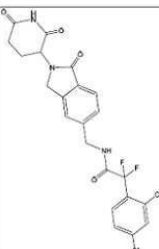
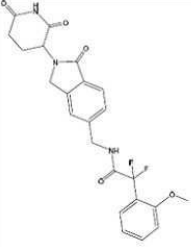
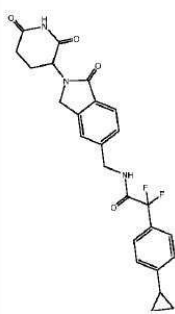
[1618]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
18		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- (트라이플루오로메톡 시)페닐)아세트아마 이드	512.2	B
19		2-(3-브로모-4- (트라이플루오로메톡 시)페닐)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	592.0	B
20		2-(3-클로로-4- 메톡시페닐)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	492.5	D
21		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-m- 톨루일아세트아마이 드	442.3	B

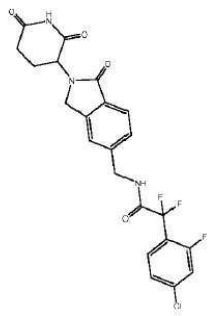
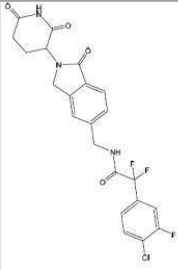
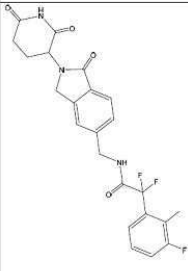
[1619]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
22		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드	486.1	B
23		2-(3,4- 다이플루오로페닐)- N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	464.0	D
24		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- 플루오로페닐)아세트 아마이드	446.0	D
25		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (트라이플루오로메틸))페리딘-2- 일)아세트아마이드	497.4	C

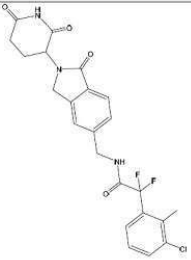
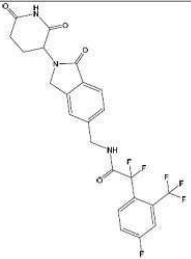
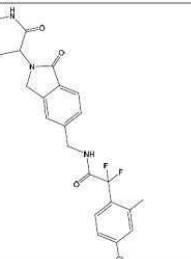
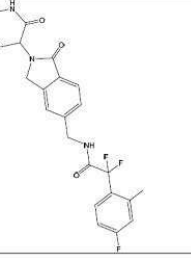
[1620]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
26		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 아이소프로필페닐)아 세트아마이드	470.2	A
27		2-(2,4- 다이클로로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	496.0	C
28		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 메톡시페닐)아세트아 마이드	458.2	D
29		2-(4- 사이클로프로필페닐) -N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	468.1	C

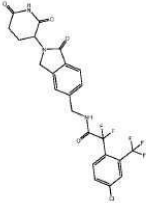
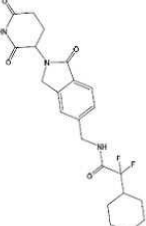
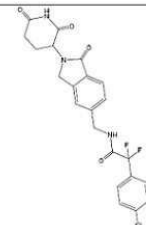
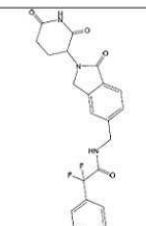
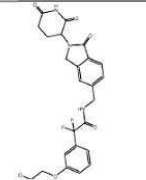
[1621]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
30		2-(4-클로로-2- 플루오로페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	480.1	A
31		2-(4-클로로-3- 플루오로페닐)- N-((2-(2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로아 세트아마이드	480.1	B
32		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로-2- (3-플루오로-2- 메틸페닐)아세트 아마이드	460.1	B

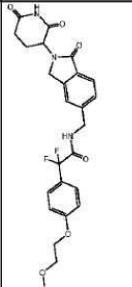
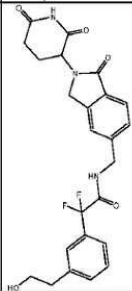
[1622]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
33		2-(3-클로로-2- 메틸페닐)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로아 세트아마이드	476.1	A
34		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로- 2-(4-플루오로- 2- (트라이플루오 로메틸)페닐)아 세트아마이드	514.1	B
35		2-(4-클로로-2- 메틸페닐)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로아 세트아마이드	476.1	B
36		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리 딘-3-일)-1- 옥소아이소인돌 린-5-일)메틸)- 2,2- 다이플루오로- 2-(4- 플루오로-2- 메틸페닐)아세 트아마이드	460.1	B

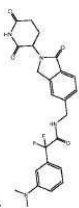
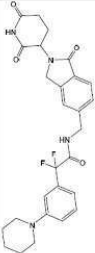
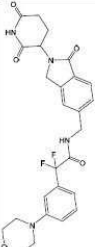
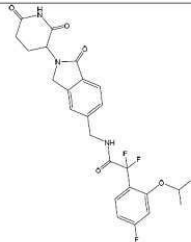
[1623]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
37		2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메틸)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	530.1	B
38		2-사이클로헥실-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	434.1	B
39		2-(4-클로로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	546.0	A
40		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-메톡시에톡시)페닐)아세트아마이드	502.0	C
41		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(3-(2-하이드록시에톡시)페닐)아세트아마이드	488.1	D

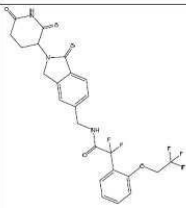
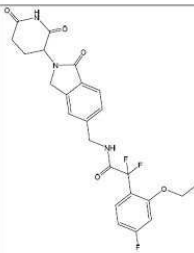
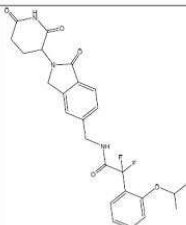
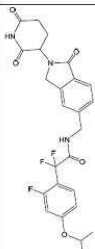
[1624]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이타글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
42		N-((2-(2,6- 다iox소피페리딘 -3-일)-1-옥소아이소 인돌린-5-일)메틸)-2,2 -다이플루오로-2-(4- (2-메톡시에톡시)페닐) 아세트아마이드	502.1	D
43		N-((2-(2,6- 다iox소피페리딘-3- 일)-1-옥소아이소인돌린 -5-일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (2-하이드록시 에틸) 페닐)아세트아마이드	472.1	D

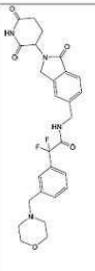
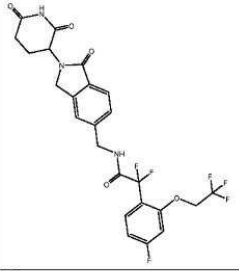
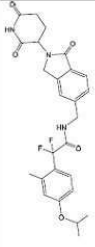
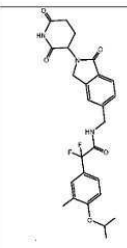
[1625]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
44		2-(3-((다이메틸아미노)페 닐)-N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	470.8	B
45		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3-(피페리딘-1- 일)페닐)아세트아마 이드	510.8	A
46		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- 몰폴리노페닐)아세트 아마이드	513.0	D
47		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 플루오로-2- 아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드	504.0	A

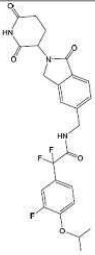
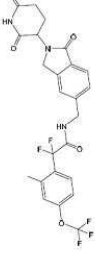
[1626]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
48		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- (2,2,2- 트라이플루오로에톡 시)페닐)아세트아마 이드	525.9	B
49		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2-(2- 에톡시-4- 플루오로페닐)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	490.0	B
50		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드	486.0	A
51		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 플루오로-4- 아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드	504.0	B

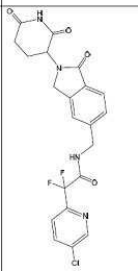
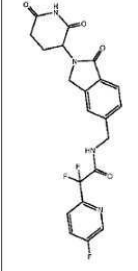
[1627]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터클로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
52		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (몰폴리노메틸)페닐) 아세트아마이드	527.0	D
53		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 플루오로-2-(2,2,2- 트라이플루오로에톡 시)페닐)아세트아마 이드	544.0	A
54		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 아이소프로폭시-2- 메틸페닐)아세트아마 이드	500.2	A
55		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 아이소프로폭시-3- 메틸페닐)아세트아마 이드	500.6	B

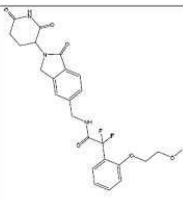
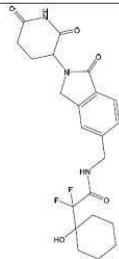
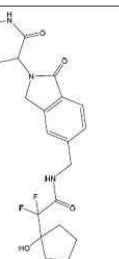
[1628]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
56		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- 플루오로-4- 아이소프로폭시페닐) 아세트아마이드	504.6	D
57		2-(3-클로로-4- 아이소프로폭시페닐) -N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	520.0	B
58		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 메틸-4- (트라이플루오로메톡 시)페닐)아세트아마 이드	526.5	B
59		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- 플루오로-4- (트라이플루오로메톡 시)페닐)아세트아마 이드	529.6	D

[1629]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
60		2-(5-클로로피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	462.7	C
61		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(5-플루오로피리딘-2-일)아세트아마이드	446.7	D
62		2-(2,4-다이플루오로페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	463.7	B
63		2-(4-브로모페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	505.6	C

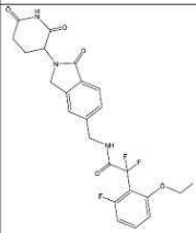
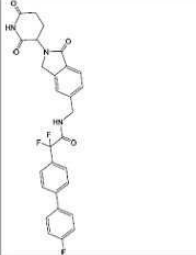
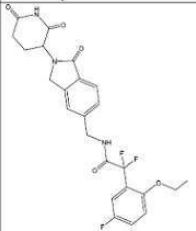
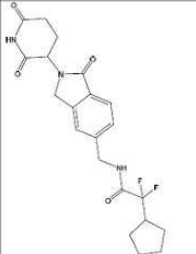
[1630]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
64		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(2- (2-메톡시에톡시) 페닐)아세트아마이드	502.3	B
65		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(1- 하이드록시사이클로 헥실)아세트아마이드	450.2	B
66		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(1- 하이드록시사이클로 펜틸)아세트아마이드	436.2	D

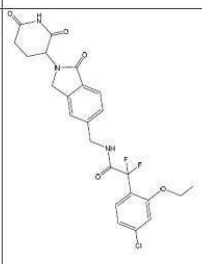
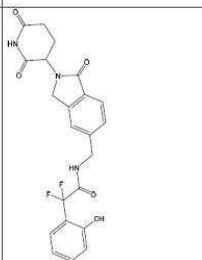
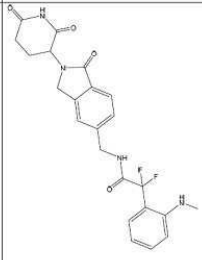
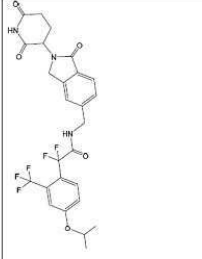
[1631]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
67		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- 메틸-4- (트라이플루오로메톡 시)페닐)아세트아마 이드	526.3	D
68		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2-(3- 에톡시피리딘-2-일)- 2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	473.3	D
69		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- 메틸피리딘-2- 일)아세트아마이드	443.3	B
70		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(5- 메틸피리딘-2- 일)아세트아마이드	443.3	D

[1632]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
71		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2-(2- 에톡시-6- 플루오로페닐)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	490.3	A
72		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4'- 플루오로바이페닐-4- 일)아세트아마이드	522.5	D
73		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2-(2- 에톡시-5- 플루오로페닐)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	490.1	D
74		2-사이클로펜틸-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	420.2	D

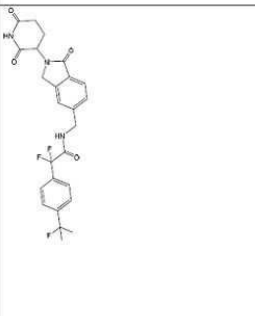
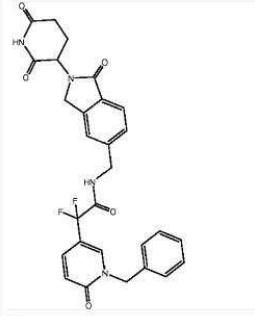
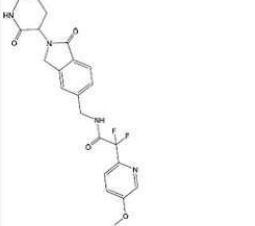
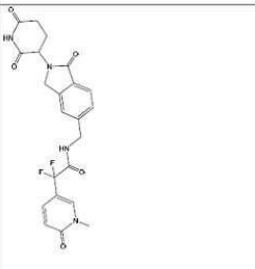
[1633]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
78		2-(4-클로로-2-에톡시페닐)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	506.1	C
79		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-하이드록시페닐)아세트아마이드	444.4	A
80		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(2-(메틸아미노)페닐)아세트아마이드	457.2	A
81		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-아이소프로폭시-2-(트라이플루오로메틸)페닐)아세트아마이드	554.0	A

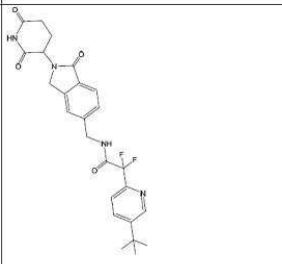
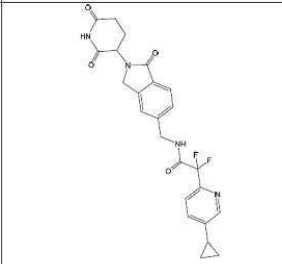
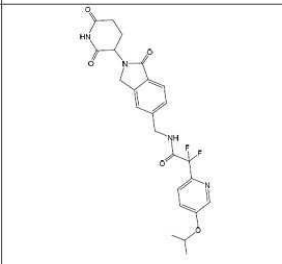
[1635]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
85		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- ((4-메틸피페라진-1- 일)메틸)페닐)아세트 아마이드	540.4	D
86		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- 메틸-2- (트라이플루오로메틸) 페닐)아세트아마이 드	510.3	A
87		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (2-(2- 메톡시메톡시)메톡시) 페닐)아세트아마이 드	546.1	D

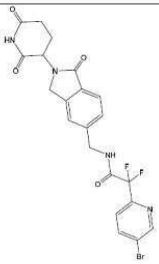
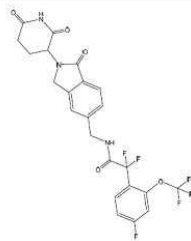
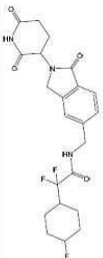
[1637]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
92		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- (2-플루오로프로판- 2- 일)페닐)아세트아마 이드	486.2	C
93		N-(1-벤질-6-옥소- 1,6- 다이하이드로피리딘- 3-일)-N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	535.1	D
94		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(5- 메톡시피리딘-2- 일)아세트아마이드	459.2	D
95		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(1- 메틸-6-옥소-1,6- 다이하이드로피리딘- 3-일)아세트아마이드	459.2	D

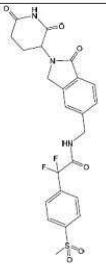
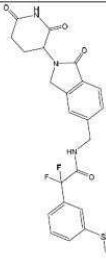
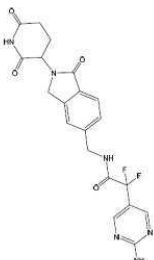
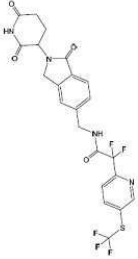
[1639]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
96		2-(5-tert- 뷰틸피리딘-2-일)-N- ((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	485.2	B
97		2-(5- 사이클로프로필피리 딘-2-일)-N-((2- (2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	469.1	D
98		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(5- 아이소프로폭시피리 딘-2- 일)아세트아마이드	487.2	D

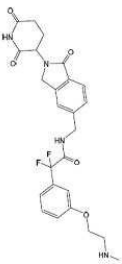
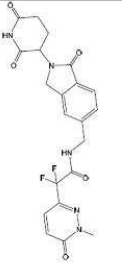
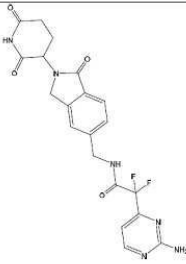
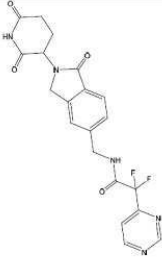
[1640]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
99		2-(5-브로모피리딘-2-일)-N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로아세트아마이드	507.8	D
100		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로-2-(트라이플루오로메톡시)페닐)아세트아마이드	530.1	C
101		N-((2-(2,6-다이옥소피페리딘-3-일)-1-옥소아이소인돌린-5-일)메틸)-2,2-다이플루오로-2-(4-플루오로사이클로헥실)아세트아마이드	452.2	D

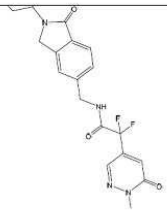
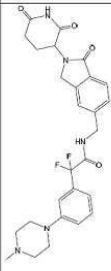
[1641]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
102		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(4- (메틸설폰일)페닐)아 세트아마이드	506.1	D
103		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (메틸설폰일)페닐)아 세트아마이드	506.0	D
104		2-(2- 아미노피리미딘-5- 일)-N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	445.4	D
105		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(5- (트라이플루오로메틸 티오)피리딘-2- 일)아세트아마이드	529.0	D

[1642]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
106		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3-(2- (메틸아미노)에톡시) 페닐)아세트아마이드	501.6	D
107		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(1- 메틸-6-옥소-1,6- 다이하이드로피리다 진-3- 일)아세트아마이드	460.5	D
108		2-(2- 아미노피리미딘-4- 일)-N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로아세트 아마이드	445.1	D
109		N-((2-(2,6- 다이옥소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2- (피리미딘-4- 일)아세트아마이드	430.5	D

[1643]

화합물 번호	화합물	명칭	MH+	FCA 증식 셀 타이터글로 KG-1 72 시간(IC ₅₀)
113		N-((2-(2,6- 다iox소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(1- 메틸-6-옥소-1,6- 다이하이드로피리다 진-4- 일)아세트아마이드	459.2	D
114		N-((2-(2,6- 다iox소피페리딘-3- 일)-1- 옥소아이소인돌린-5- 일)메틸)-2,2- 다이플루오로-2-(3- (4-메틸피페라진-1- 일)페닐)아세트아마 이드	526.4	D

[1645]

[1646]

위에서 기재된 실시형태들은 단지 예시적인 것으로 의도되며, 당업자라면, 단지 일상적인 실험, 수많은 등가의 특정 화합물 및 절차에 지나지 않는 것을 이용해서 확인할 수 있거나 인식할 것이다. 이러한 모든 등가물은 본 발명의 범위 내인 것으로 고려되며, 첨부된 청구범위에 의해 포괄된다.

[1647]

본 발명의 화합물은 의약에서 이용하기 위한 것이다.

[1648]

본 발명의 화합물은 본 명세서에서 제공되는 치료 방법에서 이용하기 위한 것이다.