(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0099113
(43) 공개일자 2025년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7011420
(22) 출원일자(국제) 2023년09월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년04월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/073535
(87) 국제공개번호 WO 2024/054832
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
63/375,167 2022년09월09일 미국(US)

(71) 출원인
이노보 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브
(72) 발명자
시에 웨이린
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
파파 패트릭 더블유.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 170 항

(54) 발명의 명칭 **CK1α 및 DUAL CK1α/GSPT1 분해 화합물**

(57) 요 약

본원에서는 CK1α 또는 CK1α/GSPT1의 분해를 유도하는 분자 접착제로서 작용하는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 유도체가 제공된다. 또한, 본원에서는 증식성 질환을 갖고 있는 대상체를 치료하기 위한 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물을 사용하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 495/04 (2013.01)

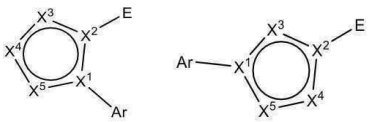
(72) 발명자
플랜테빈-크레니츠키 베로니크
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
크레니츠키 폴 제이.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
머큐리오 프랭크
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
멘디 데렉
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
휴이 마이클 피.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
엘스너 얀
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드
사피엔자 존
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 260, 10355 사이언스 센터 드라이브, 씨/오 이노보 테라퓨틱스, 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I 또는 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체:



상기 식에서,

Ar은 아릴, 헤테로아릴, C_{5-7} 사이클로알킬, C_{5-7}사이클로알케닐, 5-7원 헤테로사이클릴, 또는 5-7원 헤테로사이클로알케닐이고;

E는 E3 유비퀴틴 리가아제(E3 ubiquitin ligase)에 결합하는 모이어티(moiety)이고;

X^1-X^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고;

X^3-X^5는 각각 독립적으로 CR, N, NR, S 또는 O이고,

여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 알킬렌을 형성하거나; 5원 고리 상의 인접한 위치에 있는 R과 Ar이 함께 융합된 고리를 형성하고;

단,

i) 화학식 II에서, X^1이 C이고, X^2, X^4 및 X^5는 N이고, X^3은 CH인 경우, 또는 X^1 및 X^2가 C이고, X^3이 NMe이고, X^4가 N이고, X^5가 CH인 경우에, E는 이소인돌인디온 모이어티가 아니고;

ii) 화학식 II에서, X^1 및 X^2가 C이고, X^3이 CH이고, X^4가 N이고, X^5가 NMe인 경우에, Ar은 5-플루오로-2-피리딜이 아니고;

iii) 화학식 II에서, X^1이 N이고, X^2가 C이고, X^3 및 X^4가 CH이고, X^5가 N인 경우, 또는 X^1 및 X^3이 N이고, X^2가 C이고, X^4 및 X^5가 CH인 경우에, Ar은 페닐이 아니고;

iv) 화학식 II에서, X^1-X^5를 함유하는 고리는 1,2,3-트리아졸-1,4-디일이 아니고;

v) Ar이 테트라하이드로피란-2-일이 아니고;

vi) 화합물은 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(5-페닐-4-옥사졸릴)-2H-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온, 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(2-페닐-4-옥사졸릴)-2H-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온, 또는 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2H-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온이 아니다.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

X^1은 C이고 X^2는 N인, 화합물.

청구항 3

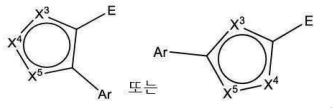
청구항 1에 있어서,

X^1은 N이고 X^2는 C인, 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

화합물이 이하 구조를 갖는, 화합물:

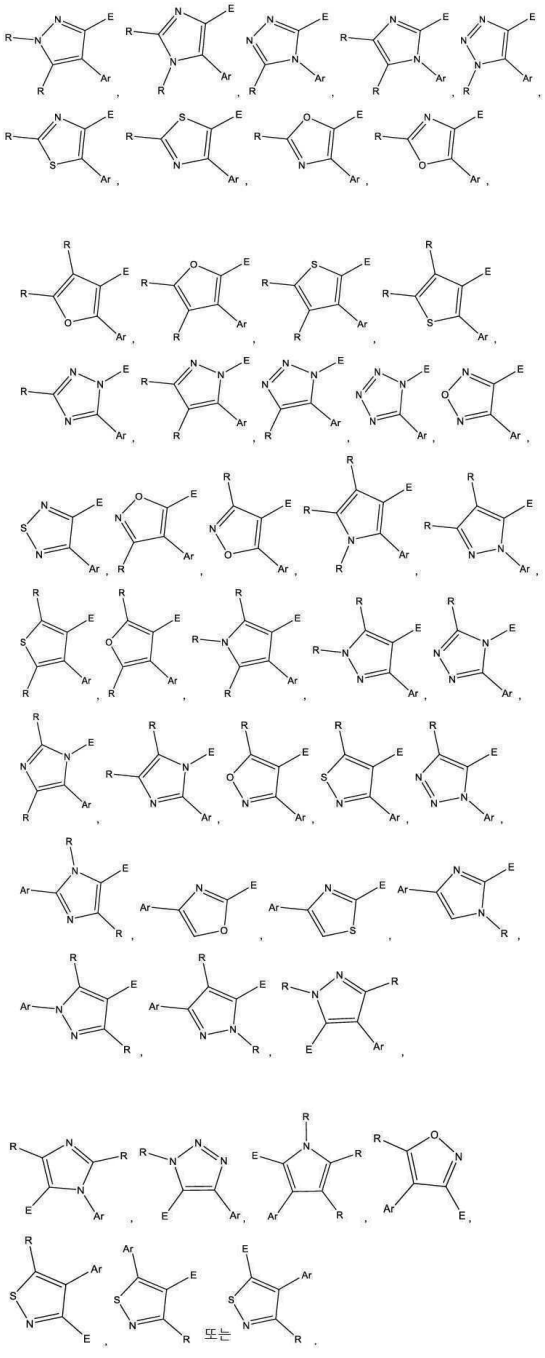


.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

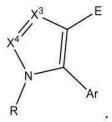
이하 화학식 중 하나를 갖는 화합물:



청구항 6

청구항 1에 있어서,

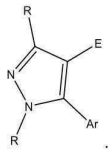
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 7

청구항 1 또는 청구항 6에 있어서,

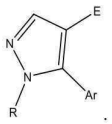
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 8

청구항 1, 청구항 6 및 청구항 7 중 어느 한 항에 있어서,

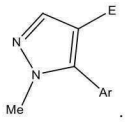
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 9

청구항 1, 및 청구항 6 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

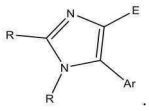
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 10

청구항 1 또는 청구항 6에 있어서,

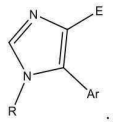
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 11

청구항 1, 청구항 6 및 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

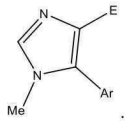
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 12

청구항 1, 청구항 6, 청구항 10 및 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

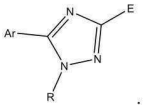
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 13

청구항 1 또는 청구항 6에 있어서,

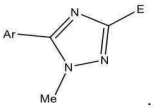
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 14

청구항 1, 청구항 6 및 청구항 13 중 어느 한 항에 있어서,

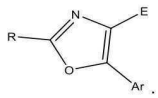
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 15

청구항 1 또는 청구항 6에 있어서,

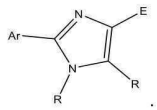
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 16

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 17

청구항 1에 있어서,

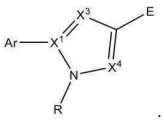
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 18

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 19

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 알킬렌을 형성하는, 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐인, 화합물.

청구항 21

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 저급 알킬렌을 형성하는, 화합물.

청구항 22

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 저급 알킬렌을 형성하는, 화합물.

청구항 23

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로 H, 알킬 또는 할로알킬인, 화합물.

청구항 24

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로-1-에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-에틸, 디플루오로프로필, 사이클로프로필, 트리듀테로메틸, 에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 사이클로헥실, 1,3-디옥사닐, 4-피라닐 또는 페닐이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 프로필렌을 형성하는, 화합물.

청구항 25

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로, H, 메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로-1-에틸, 사이클로프로필, 트리듀테로메틸, 에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 사이클로헥실, 4-피라닐 또는 페닐이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 프로필렌을 형성하는, 화합물.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로, H, 메틸, 디플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로-1-에틸인, 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 독립적으로, H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 H인, 화합물.

청구항 29

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R이 메틸인, 화합물.

청구항 30

청구항 1 내지 청구항 29 중 어느 한 항에 있어서,

E가 세레블론(cereblon)에 결합하는 모이어티인, 화합물.

청구항 31

청구항 1 내지 청구항 30 중 어느 한 항에 있어서,

E가 이미드, 아미드, 티오아미드 또는 티오이미드 유도된 모이터티(thioimide derived moiety)를 함유하는, 화합물.

청구항 32

청구항 1 내지 청구항 31 중 어느 한 항에 있어서,

E가 프탈이미도 기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 함유하는, 화합물.

청구항 33

청구항 1 내지 청구항 32 중 어느 한 항에 있어서,

E가 프탈이미도-글루타르이미드 기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 함유하는, 화합물.

청구항 34

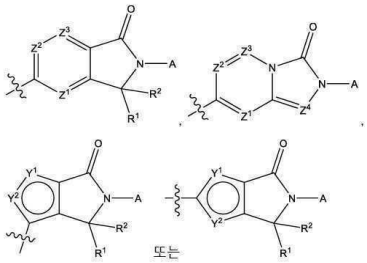
청구항 1 내지 청구항 33 중 어느 한 항에 있어서,

E가 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide) 또는 포말리도마이드(pomalidomide) 모이어티, 또는 이의 유사체 또는 유도체를 함유하는, 화합물.

청구항 35

청구항 1 내지 청구항 34 중 어느 한 항에 있어서,

E가 이하 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



상기 식에서,

A는 사이클릭 아미드 또는 사이클릭 이미드 또는 이의 유도체이고;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

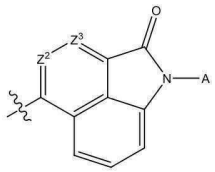
Y^1 및 Y^2 중 하나는 S이고, 다른 것은 CR^3이고, 여기서, R^3은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

Z^1-Z^4는 각각 독립적으로 N 또는 CR^4이고, 여기서, 각각의 R^4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 36

청구항 1 내지 청구항 34 중 어느 한 항에 있어서,

E가 이하 화학식 중 하나를 갖는, 화합물:



상기 식에서,

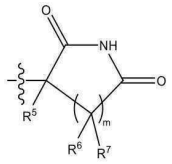
A는 사이클릭 아미드 또는 사이클릭 이미드 또는 이의 유도체이고;

Z^2 및 Z^3은 각각 독립적으로 N 또는 CR^4이고, 여기서, 각각의 R^4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

청구항 37

청구항 1 내지 청구항 36 중 어느 한 항에 있어서,

A는 이하 구조를 갖는 사이클릭 이미드인, 화합물:



상기 식에서,

R^5는 H 또는 알킬이고;

R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고;

m은 1-4의 정수이다.

청구항 38

청구항 1 내지 청구항 37 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 H 또는 저급 알킬인, 화합물.

청구항 39

청구항 1 내지 청구항 38 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 40

청구항 1 내지 청구항 39 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 H인, 화합물.

청구항 41

청구항 1 내지 청구항 39 중 어느 한 항에 있어서,

R^5가 메틸인, 화합물.

청구항 42

청구항 1 내지 청구항 41 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 R^7이 각각 독립적으로 H 또는 알킬인, 화합물.

청구항 43

청구항 1 내지 청구항 42 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 R^7이 각각 독립적으로 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 44

청구항 1 내지 청구항 43 중 어느 한 항에 있어서,

R^6 및 R^7이 둘 모두 H인, 화합물.

청구항 45

청구항 1 내지 청구항 44 중 어느 한 항에 있어서,

m이 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 46

청구항 1 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서,

m이 2 또는 3인, 화합물.

청구항 47

청구항 1 내지 청구항 46 중 어느 한 항에 있어서,

m이 2인, 화합물.

청구항 48

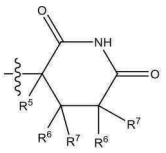
청구항 1 내지 청구항 46 중 어느 한 항에 있어서,

m이 3인, 화합물.

청구항 49

청구항 1 내지 청구항 47 중 어느 한 항에 있어서,

A가 이하 구조를 갖는, 화합물:

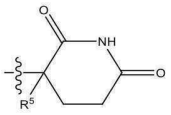


.

청구항 50

청구항 1 내지 청구항 47 및 청구항 49 중 어느 한 항에 있어서,

A가 이하 구조를 갖는, 화합물:

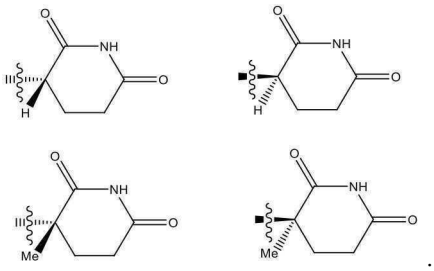


.

청구항 51

청구항 1 내지 청구항 47, 청구항 49 및 청구항 50 중 어느 한 항에 있어서,

A가 이하 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



.

청구항 52

청구항 1 내지 청구항 51 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐인, 화합물.

청구항 53

청구항 1 내지 청구항 52 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H 또는 알킬인, 화합물.

청구항 54

청구항 1 내지 청구항 53 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2가 각각 독립적으로 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 55

청구항 1 내지 청구항 54 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 및 R^2가 각각 H인, 화합물.

청구항 56

청구항 1 내지 청구항 55 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐인, 화합물.

청구항 57

청구항 1 내지 청구항 56 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 H 또는 알킬인, 화합물.

청구항 58

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 59

청구항 1 내지 청구항 58 중 어느 한 항에 있어서,

R^3이 H인, 화합물.

청구항 60

청구항 1 내지 청구항 59 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐인, 화합물.

청구항 61

청구항 1 내지 청구항 60 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 H 또는 알킬인, 화합물.

청구항 62

청구항 1 내지 청구항 61 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 H 또는 메틸인, 화합물.

청구항 63

청구항 1 내지 청구항 62 중 어느 한 항에 있어서,

R^4가 H인, 화합물.

청구항 64

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Y^1이 S이고, Y^2가 CR^3인, 화합물.

청구항 65

청구항 33 내지 청구항 64 중 어느 한 항에 있어서,

Y^1이 S이고, Y^2가 CH인, 화합물.

청구항 66

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Y^1이 CR^3이고, Y^2가 S인, 화합물.

청구항 67

청구항 33 내지 청구항 63 및 청구항 66 중 어느 한 항에 있어서,

Y^1이 CH이고, Y^2가 S인, 화합물.

청구항 68

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1이 N이고, Z^2-Z^4가 CR^4인, 화합물.

청구항 69

청구항 33 내지 청구항 63 및 청구항 68 중 어느 한 항에 있어서,

Z^1이 N이고, Z^2-Z^4가 CH인, 화합물.

청구항 70

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Z^2가 N이고, Z^1, Z^3 및 Z^4가 CR^4인, 화합물.

청구항 71

청구항 33 내지 청구항 63 및 청구항 70 중 어느 한 항에 있어서,

Z^2가 N이고, Z^1, Z^3 및 Z^4가 CH인, 화합물.

청구항 72

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Z^3이 N이고, Z^1, Z^2 및 Z^4가 CR^4인, 화합물.

청구항 73

청구항 33 내지 청구항 63 및 청구항 72 중 어느 한 항에 있어서,

Z^3이 N이고, Z^1, Z^2 및 Z^4가 CH인, 화합물.

청구항 74

청구항 33 내지 청구항 63 중 어느 한 항에 있어서,

Z^4가 N이고, Z^1-Z^3이 CR^4인, 화합물.

청구항 75

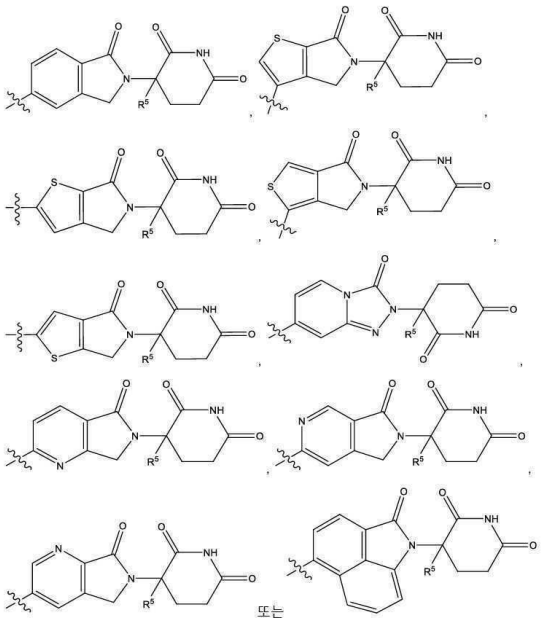
청구항 33 내지 청구항 63 및 청구항 74 중 어느 한 항에 있어서,

Z^4가 N이고, Z^1-Z^3이 CH인, 화합물.

청구항 76

청구항 1 내지 청구항 75 중 어느 한 항에 있어서,

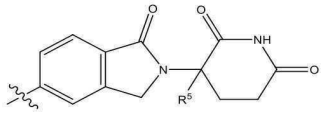
E가 이하로부터 선택되는, 화합물:



청구항 77

청구항 1 내지 청구항 76 중 어느 한 항에 있어서,

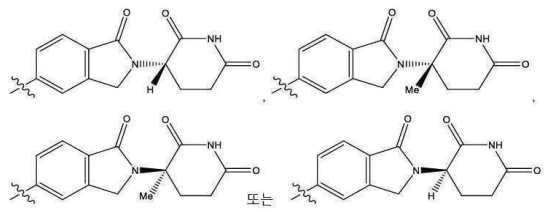
E가 이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 78

청구항 1 내지 청구항 77 중 어느 한 항에 있어서,

E가 이하 구조로부터 선택되는, 화합물:



청구항 79

청구항 1 내지 청구항 78 중 어느 한 항에 있어서,

A가 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 바이페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피리딜, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리도피라졸릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이소인돌릴, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 이미다조피리딜, 임의로 치환된 벤조피라졸릴, 임의로 치환된 피롤로피리딜, 임의로 치환된 벤즈이미다졸릴, 임의로 치환된 벤조티아졸릴, 임의로 치환된 티에노피리딜, 임의로 치환된 디하이드로벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조피리다지닐, 임의로 치환된 벤조피라닐, 임의로 치환된 벤조티에닐, 임의로 치환된

트리아졸로피리미디닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 사이클로헥세닐, 임의로 치환된 테트라하이드로피리딜, 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 디하이드로푸라닐, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 아제피닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된사이클로헵테닐, 임의로 치환된 인데닐, 임의로 치환된 디하이드로나프틸, 임의로 치환된 8-아자바이사이클로옥타닐, 임의로 치환된 아다만타닐, 임의로 치환된 디하이드로인데닐, 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 임의로 치환된 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 80

청구항 1 내지 청구항 78 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 바이페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피리디닐, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리도피라졸릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이소인돌릴, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 디하이드로벤조푸릴, 임의로 치환된 디하이드로인데닐, 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 임의로 치환된 사이클로헥실인, 화합물.

청구항 81

청구항 1 내지 청구항 78 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 페닐, 바이페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 피리도피라졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 티에닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로인데닐, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^{8}, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며, 여기서,

R^{8}은 알킬, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

R^{9}는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{16}이고;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{17}이고;

R^{12}는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{18} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

각각의 R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R^{16}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

R^{17}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

R^{18}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

청구항 82

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 1 내지 5 개, 또는 1 내지 3 개, 또는 1 또는 2 개의 치환체로 치환되는, 화합물.

청구항 83

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 비치환되는, 화합물.

청구항 84

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 85

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 86

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 87

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 벤질옥시, (3-메톡시벤질)옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 88

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, (3-메톡시벤질)옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 89

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2,

NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 90

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 91

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 비치환된 페닐, 비치환된 4-바이페닐 또는 비치환된 1-나프틸인, 화합물.

청구항 92

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 비치환된 페닐인, 화합물.

청구항 93

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 94

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 95

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 96

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디

닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 97

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 98

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 99

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 비치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 100

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 101

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 102

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 103

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-

피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 104

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 105

청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 106

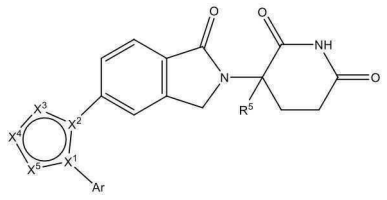
청구항 1 내지 청구항 81 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 비치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 107

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

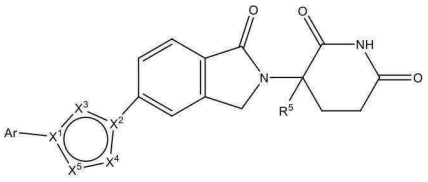


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 108

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

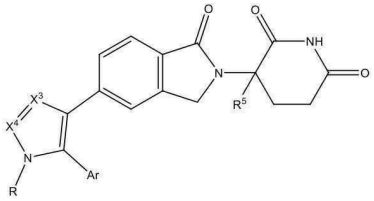


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 109

청구항 1 또는 청구항 106에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

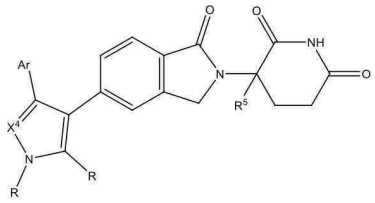


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 110

청구항 1 또는 청구항 106에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

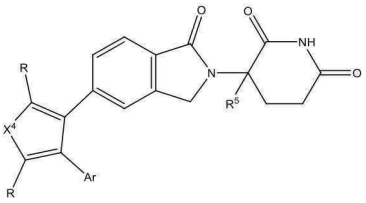


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 111

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

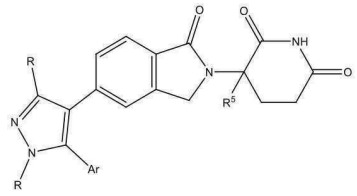


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 112

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

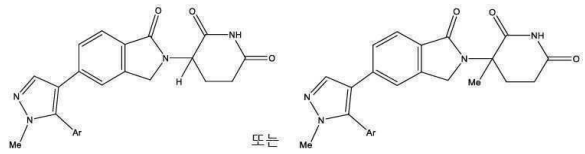


상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이다.

청구항 113

청구항 1 또는 청구항 112에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

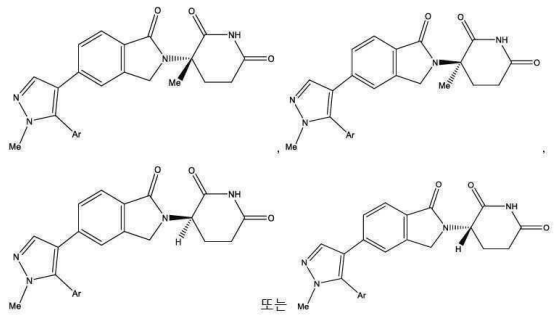


.

청구항 114

청구항 1, 청구항 112 및 청구항 113 중 어느 한 항에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

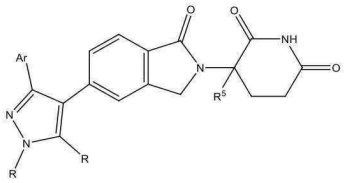


.

청구항 115

청구항 1, 또는 청구항 106에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:

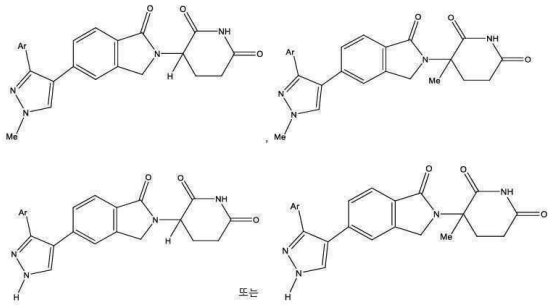


.

청구항 116

청구항 1, 청구항 106 및 청구항 115 중 어느 한 항에 있어서,

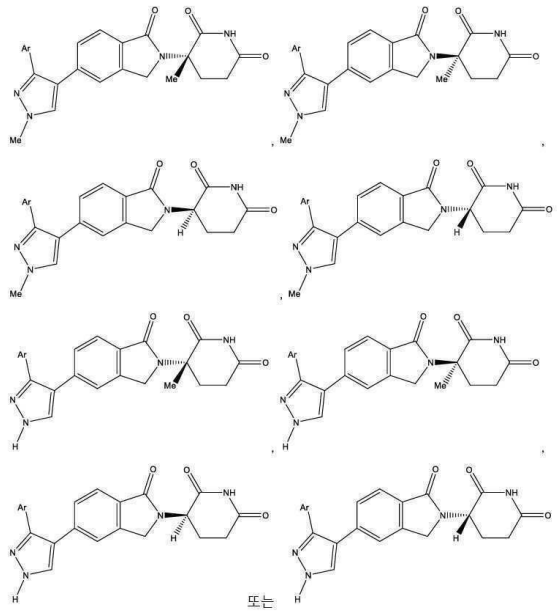
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 117

청구항 1, 청구항 106, 청구항 114 및 청구항 115 중 어느 한 항에 있어서,

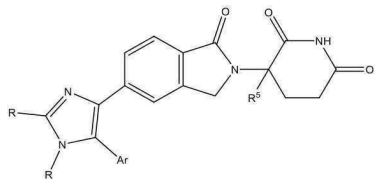
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 118

청구항 1 또는 청구항 106에 있어서,

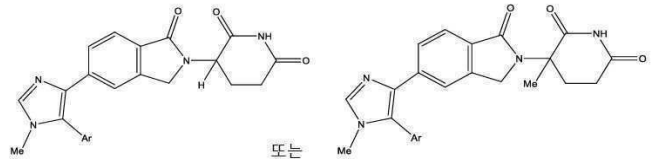
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 119

청구항 1, 청구항 106 및 청구항 118 중 어느 한 항에 있어서,

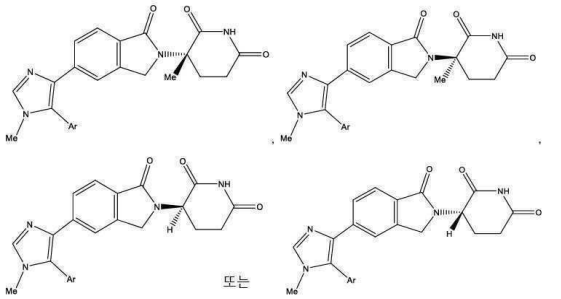
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 120

청구항 1, 청구항 106, 청구항 118 및 청구항 119 중 어느 한 항에 있어서,

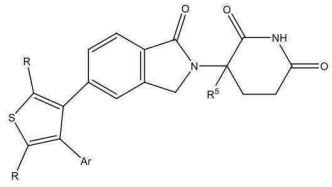
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 121

청구항 1 또는 청구항 106에 있어서,

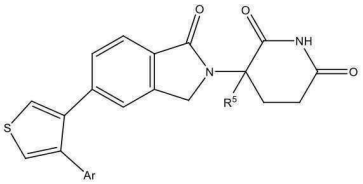
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 122

청구항 1, 청구항 106 및 청구항 121 중 어느 한 항에 있어서,

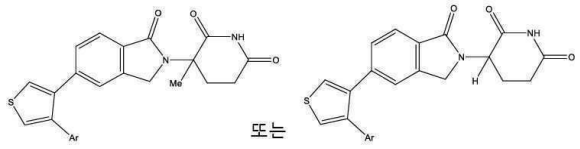
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 123

청구항 1, 청구항 106, 청구항 121 및 청구항 122 중 어느 한 항에 있어서,

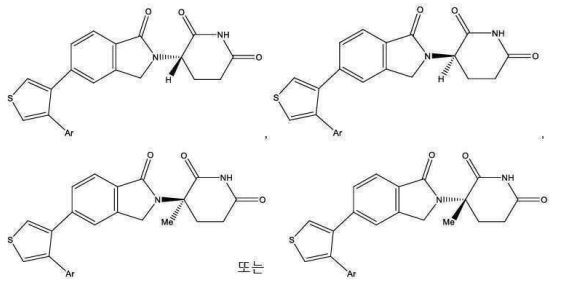
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 124

청구항 1, 청구항 106, 및 청구항 121 내지 청구항 123 중 어느 한 항에 있어서,

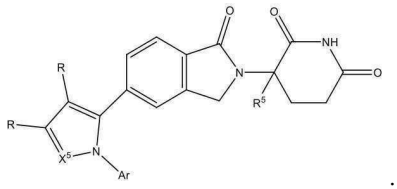
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 125

청구항 1 또는 청구항 106에 있어서,

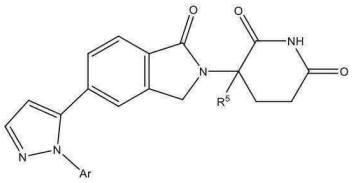
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 126

청구항 1, 청구항 106 및 청구항 125 중 어느 한 항에 있어서,

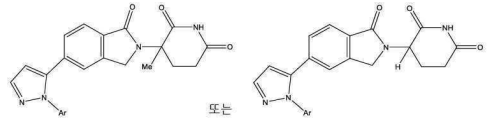
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 127

청구항 1, 청구항 106, 청구항 125 및 청구항 126 중 어느 한 항에 있어서,

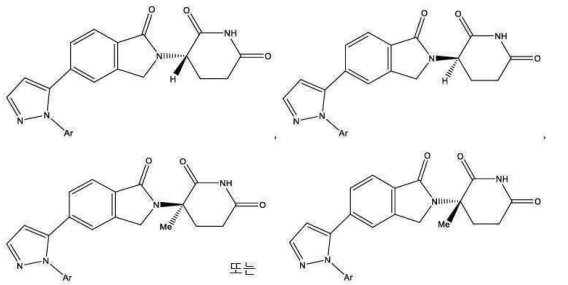
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 128

청구항 1, 청구항 106, 및 청구항 125 내지 청구항 127 중 어느 한 항에 있어서,

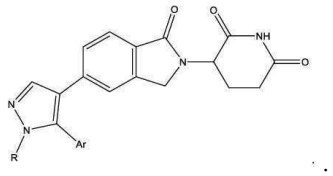
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 129

청구항 1에 있어서,

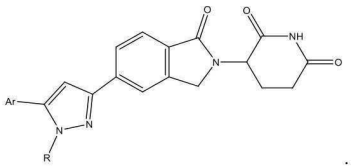
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 130

청구항 1에 있어서,

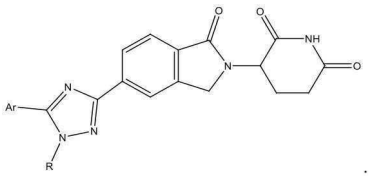
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 131

청구항 1에 있어서,

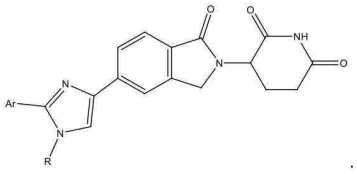
이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 132

청구항 1에 있어서,

이하 구조를 갖는, 화합물:



청구항 133

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 134

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬,

$CONR^{14}R^{15}$, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 135

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 벤질옥시, (3-메톡시벤질)옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 136

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^{8}, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 137

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐인, 화합물.

청구항 138

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^{8}, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 139

청구항 106 내지 청구항 132 중 어느 한 항에 있어서,

Ar이 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질옥시, 3-피리디닐옥시,

3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화합물.

청구항 140

청구항 1에 있어서,

화합물이 실시예 1 내지 실시예 735 중 어느 실시예의 화합물인, 화합물.

청구항 141

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 142

세포를 청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서의 CK1α를 분해시키는 방법.

청구항 143

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 128의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 CK1α를 분해시키는 방법.

청구항 144

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 128의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 Card11/BCL10/MALT1(CBM) 복합체 활성화를 억제하는 방법.

청구항 145

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 128의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 세포 증식을 조절하는 방법.

청구항 146

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 128의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 147

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 128의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 148

청구항 147에 있어서,

암이 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 골수 형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS)(5q-MDS를 포함함), 결장암(colon cancer), 급성 림프아구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia: ALL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia: CML), B-세포 림프종(B-cell lymphoma) 또는 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma: MCL)인, 방법.

청구항 149

청구항 147 또는 청구항 148에 있어서,

암이 B-세포 림프종인, 방법.

청구항 150

청구항 148 또는 청구항 149에 있어서,

B-세포 림프종이 미만성 거대 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)인, 방법.

청구항 151

청구항 150에 있어서,

DLBCL이 ABC DLBCL인, 방법.

청구항 152

청구항 147에 있어서,

암이 BTK 억제제 내성 암인, 방법.

청구항 153

청구항 152에 있어서,

BTK 억제제 내성 암이 이브루티닙 내성 암인, 방법.

청구항 154

청구항 153에 있어서,

이브루티닙 내성 암이 ABC DLBCL인, 방법.

청구항 155

청구항 152에 있어서,

BTK 억제제 내성 암이 아칼라브루티닙(acalabrutinib), 자누브루티닙(zanubrutinib), 피르토브루티닙(pirtobrutinib), 스페브루티닙(spebrutinib), 에보브루티닙(evobrutinib), 올무티닙(olmutinib), 티라브루티닙(tirabrutinib), 엘수브루티닙(elsubrutinib)(ABBV-105), 톨레브루티닙(tolebrutinib)(SAR 442168), 페네브루티닙(fenebrutinib), 바카브루티닙(vacabrutinib), 릴자브루티닙(rilzabrutinib), M7583, BMS-986142, CT-1530, TG-1701, ACO058, SHR1459, RN-486, BIIB068 또는 DTRMWXHA-12 중 하나 이상에 내성인, 방법.

청구항 156

청구항 152에 있어서,

BTK 억제제 내성 암이 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소포 림프종(follicular lymphoma: FL), 맨틀 세포 림프종(MCL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma: MZL), 소림프구 림프종(small lymphocytic lymphoma: SLL), 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증(Waldenstrom macroglobulinemia) 또는 만성 이식편 대 숙주 질환(chronic graft-versus-host disease)인, 방법.

청구항 157

세포를 청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 세포에서의 CK1α 및 GSPT1를 분해시키는 방법.

청구항 158

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 CK1α 및 GSPT1를 분해시키는 방법.

청구항 159

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 AML, 신경교종(glioma), 갑상선 암(thyroid cancer), 폐암(lung cancer), 대장암(colorectal cancer), 두경부암(head and neck cancer), 위암(stomach cancer), 간암(liver cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 신장암(renal cancer), 요로 상피암(urothelial cancer), 전립선암(prostate cancer),

고환암(testis cancer), 유방암(breast cancer), 자궁 경부암(cervical cancer), 자궁내막암(endometrial cancer), 난소암(ovarian cancer), 흑색종(melanoma), 다발성 골수종(multiple myeloma), 간세포 암종(hepatocellular carcinoma) 및 위암(gastric cancer)을 치료하는 방법.

청구항 160

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환(autoimmune disorder)을 갖고 있는 대상체를 치료하는 방법.

청구항 161

청구항 160에 있어서, 자가면역 질환은 애디슨병(Addison disease), 셀리악병-스프루(Celiac disease - sprue)(글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy), 피부근염(dermatomyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 반응성 관절염(reactive arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjoegren syndrome), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus) 또는 1형 당뇨병(type I diabete)인, 방법.

청구항 162

청구항 161에 있어서,

대상체에 제2 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 163

청구항 162에 있어서,

제2 활성제가 면역 관문 억제제, 예컨대, 항-CTLA-4, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체인, 방법.

청구항 164

청구항 162 또는 청구항 163에 있어서,

제2 활성제가 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 피딜리주맙(pidilizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 이필리무맙(ipilimumab), 트라멜리무맙(tramelimumab) 또는 이들의 조합물인, 방법.

청구항 165

청구항 162 내지 청구항 164 중 어느 한 항에 있어서,

치료되는 증식성 질환이 절제 불가능(unresectable)하거나 전이성 흑색종을 포함한 흑색종, BRAF 600 돌연변이 양성. 및 림프절 침범이 있는 흑색종; 전이성 비소세포 폐암을 포함한 비소세포 폐암; 신세포 암종(renal cell carcinoma); 재발/난치성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma)을 포함한 호지킨 림프종; 전이성 질환을 포함한 두경부의 편평세포 암종(squamous cell carcinoma); 전이성 질환을 포함한 요로 상피 세포 암종(urothelial carcinoma); 전이성 질환을 포함한 대장암; 또는 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)인, 방법.

청구항 166

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 RAS-유도된 암(RAS-driven cancer)을 치료하는 방법.

청구항 167

청구항 166에 있어서, RAS-유도된 암이 RAS-돌연변이 암인, 방법.

청구항 168

청구항 166에 있어서, RAS-유도된 암이 KRASG12D-유도된 암인, 방법.

청구항 169

청구항 166 내지 청구항 168 중 어느 한 항에 있어서,

RAS-유도된 암이 폐암, 두경부암, 췌장암, 유방암, 대장암, 위장관암(gastrointestinal cancer), 흑색종, 골수암(myeloid cancer), 방광암(bladder cancer), 자궁 경부암, 난소암 또는 자궁암(uterine cancer)인, 방법.

청구항 170

청구항 1 내지 청구항 140 중 어느 한 항의 화합물 또는 청구항 141의 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 EGFR-돌연변이 비소세포 폐암(EGFR-mutant non-small cell lung cancer)에서 에를로티닙에 대한 후천적인 내성을 방지하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2022년 9월 9일에 출원된 미국 가특허출원 제63/375,167호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 본원에서 이들의 전체가 참조로 포함된다.

[0002] 본원에서는 CK1α 단백질을 분해하거나 CK1α 및 GSPT1 단백질 둘 모두를 분해하기 위한 화합물 및 조성물이 제공된다. 그러한 화합물 및 조성물은 암 및 자가면역 질환을 포함한 증식성 질환의 치료에 유용하다.

배 경 기 술

[0003] 최근, 두 가지 상이한 단백질 중 어느 하나의 기능을 반드시 억제하지 않으면서 두 가지 상이한 단백질을 결합하는 화합물의 발견에서 광범위한 연구가 진행되었다. 그러한 화합물은 "분자 접착제(molecular glue)"라고 별칭된다. 이들의 표적 단백질과 접촉 시에, 단백질 중 하나를 분해시키는 분자 접착제가 특히 관심을 끌고 있다. 이러한 전략은 지금까지 "약물 치료 불가능(undruggable)"으로 간주되었던 단백질의 활성의 조절에 유용한 것으로 입증되었다.

[0004] 예를 들어, 특정 분자 접착제는 E3 유비퀴틴 리가아제(E3 ubiquitin ligase)에 결합한다. E3 유비퀴틴 리가아제는 기질 단백질을 특이적으로 유비퀴틴화하고, 이는 차례로 프로테아좀에 의해 분해됩니다. 세레블론(cereblon)은 하나의 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 핵심 구성 요소이며, 그에 따라서, 분자 접착제에 대한 매력적인 표적이다. 세레블론은 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide) 및 포말리도마이드(pomalidomide)(이미드(imid))와 같은 화합물에 의해 재프로그래밍되어 IKZF1(Ikaros) 및 IKAF3(Aiolos)를 포함한 신기질 단백질(neosubstrate protein)의 분해를 유도한다(참조예, Charlinski et al. Cancers, 2021, 13, 4666). 따라서. 세레블론에 결합하는 분자 접착제는 표적 단백질의 유비퀴틴화를 허용하며, 이는 이어서 프로테아좀에 의해 분해된다. 세레블론 결합 화합물의 분야에서의 광범위한 연구가 있었으며, 많은 그러한 화합물이 발견되었다(참조예, WO 2022/066835, WO 2020/118098, WO 2021/041664, WO 2019/078522, WO 2021/188537, WO 2021/105334, WO 2022/144416, WO 2021/143816, WO 2022/017365, WO 2022/146151, WO 2022/148358, WO 2021/147889, WO 2021/143822, WO 2020/181232, WO 2019/043214, WO 2020/263832, WO 2020/006233, WO 2015/200795, WO 2019/043217, WO 2019/204354, U.S. Patent Publication Nos. US 2022/0062248, US 2019/0017998, 2020/0206201, 2020/0155690, 2021/0009559, 2018/0215731, 2021/0177825, 2019/0076541, 2021/0403454, 2021/0284624, 2021/0032245, 2020/0207764, 2022/0112211, 2019/0233433, 2020/0207733).

[0005] 카제인 키나아제 1α(casein kinase 1α)("CK1α")는 막 이동(membrane trafficking), 세포 주기 진행, 염색체 분리, 아폽토시스(apoptosis), 자가포식, 세포 대사, 및 발달, 일주기 리듬, 및 면역 반응 뿐만 아니라, 신경변성 및 암에서의 분화와 관련된 신호 전달 경로를 조절하는 CK1 단백질 패밀리의 단백질이다(참조예, Jiang et al., Cell Commun. Signaling 2018, 16, 23; Spinello et al., Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3716). 따라서, CK1α는 종양학, 면역 종양학 및 자가 면역 장애을 포함한 다양한 적응증과 용도를 위한 매력적인 치료 표적이다. 기전적으로 CK1α는 BCR-(BTK를 통해) 및 TCR-유도된 Card11/BCL10/MALT1(CBM) 복합체 활성화에 요구된다(참조예, Gehring et al., Cell Reports 2019, 29, 873-888; Bidere et al., Nature 2009, 458, 7234; Yin et al. Cell. Mol. Life Sci. 2022, 79, 112). CBM의 활성화는 비호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma: NHL)(참조예, Bedsaul et al. Front. Onc. 2018, 9, Article 2105), ABC DLBCL을 포함한 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)(참조예, Thys et al., Front. Onc. 2018, 8, Article 498; Bidere et al., Nature 2009, 458(7234), 92-96)), 점막 연과 림프 조직(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) 림프종, 맨틀 세포 림프종(mantle cell lymphoma: MCL), 성인 T-세포 백혈병/림프종(adult T-cell

leukemia/lymphoma: ATLL) 및 세자리 증후군(Sezary syndrome)(참조예, Juilland et al., Curr. Opin. Hemat. 2016, 23(4), 402-409)을 포함한 다양한 림프 악성 종양의 진행에 연루되어 있다. 구체적으로, CK1α는 MCL에서 B-세포 신호 전달을 유지하는 것으로 나타난 반면에(참조예, Manni et al., Front. Oncol. 2021, 11, Article 733848), MALT1 억제는 순수 및 이브루티닙 내성 만성 림프구성 백혈병(CLL) 둘 모두의 치료에 효과적인 전략인 것으로 나타났다(참조예, Saba et al., Cancer Res. 2017, 77(24), 7038-7048). 면역-종양학에서, CBM 복합체의 조절은 조절 T-세포가 면역 관문 치료를 위해 종양을 대비하도록 하는 것으로 나타난 반면에(참조예, Di Pilato et al., Nature 2019, 570(7759), 112-116), MALT1 활성은 T-세포 면역 억제에 연루되어 있다(참조예, Rosenbaum et al., Nat. Commun. 2019, 10(1), 2352). MALT1의 억제는 또한 자가면역 발병을 개선하는 것으로 나타났다(참조예, Biswas et al., Frontiers in Immunology 2022, 13, 875320).

[0006] siRNA 또는 키나아제 억제제에 의한 CK1α의 손실은 또한 종양 억제제 p53의 안정화 및 세포 주기 진행의 억제를 초래하는 것으로 나타났다(참조예, Huart et al., J. Biol. Chem. 2009, 284(47), 32384-32394). 요약하면, CK1α는 p53 E3 유비퀴틴 리가아제인 MDM2에 결합한다(참조예, Wu et al. Mol. Cell. Biol. 2012, 32(23), 4821-4832). p53에의 CK1α-MDM2 활성 복합체의 결합은 p53 분해를 촉진시키고, 이는 세포 주기 진행 억제제 p21의 발현을 방지한다(참조예, Kocik et al., Cancers 2019, 11, 1014). 따라서, CK1α의 분해는 p53을 안정화시키고, 성장 정지를 유도한다(참조예, Huart et al., PLoS One 2012, 7(8), e43391). p53 활성의 증가는 MCL에서의 항증식 및 세포 사멸 촉진 효과가 있는 것으로 나타났다(참조예, Tabe et al., Clin. Cancer Res. 2009, 15(3), 933-942; Liang et al., Mod. Pathol. 2010, 23(3), 389-91).

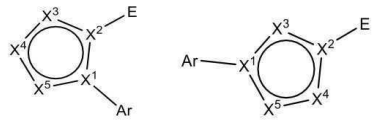
[0007] GSPT1은 현재 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML)의 치료를 위한 치료 표적으로 탐구되고 있는 번역 종료 인자(translation termination factor)이다. 최근 연구는 CK1α를 분해하지 않으면서 GSPT1을 분해하는 분자 접착제(참조예, Powell et al., ACS Chem. Biol. 2020, 15, 2722-2730)) 또는 IKZF1을 분해하지 않으면서 GSPT1을 분해하는 분자 접착제(Ikaros)(참조예, Nishiguchi et al., J. Med. Chem. 2021, 64, 7296-7311)를 확인하였다.

[0008] 따라서, CK1α 또는 CK1α/GSPT1을 분해하는 분자 접착제가 요구되고 있다. 그러한 분자 접착제는 암 및 자가면역 질환을 포함한 다양한 증식성 질환의 치료를 위한 치료 옵션을 제공한다.

발명의 내용

[0009] 본원에서는, CK1α 또는 CK1α/GSPT1를 분해하는 화합물 및 조성물이 제공된다. 일 구체예에서, 화합물은 E3 유비퀴틴 리가아제(E3 ubiquitin ligase) 및 CK1α에 결합하는 분자 접착제(molecular glue)이다. 또 다른 구체예에서, 화합물은 세레블론(cereblon) 및 CK1α에 결합하는 분자 접착제이다.

[0010] 일 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 화합물은 화학식 I 또는 II를 갖는다:

[0011] 

[0012] 상기 식에서, 변수 Ar, E 및 X^1-X^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0013] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0014] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 사용하여 CK1α 또는 CK1α/GSPT1을 분해하는 방법이 제공된다. 본원에서 제공된 방법은 CK1α 또는 CK1α/GSPT1 매개된 질환의 치료 방법을 포함한다. 일 구체예에서, CK1α 질환은 B-세포 림프종(B-cell lymphoma) 또는 BTK 억제제 내성 암(BTK inhibitor resistant cancer)이다. 또 다른 구체예에서, CK1α/GSPT1 질환은 AML 또는 유방암이다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 CK1α 분해자(CK1α degrader)는 암의 치료에서, CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1 억제제, 예컨대, 항-CTLA-4, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체를 포함한, 면역 관문 억제제와 병용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] **I.정의**

[0016] 본원에서 기재된 개시의 이해를 용이하게 하기 위해서, 많은 용어가 이하 정의된다.

[0017] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 기술분야에서의 통상의 기술자에 의해서 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 특허, 출원, 공개된 출원 및 기타 공보는 그 전체가 참조로 포함된다. 본원에서의 용어에 대해서 복수의 정의가 있는 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 이 섹션에서의 정의가 우선한다.

[0018] 단수형은, 문맥상 달리 명확히 지시되지 않는 한, 복수의 참조를 포함한다.

[0019] 본 명세서에 사용된 "대상체"는 동물, 예컨대, 환자와 같은 인간을 포함한 포유류이다.

[0020] 본원에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 활성은 화합물의 생체내 활성 또는 화합물, 조성물 또는 그 밖의 혼합물의 생체내 투여 시에 발생하는 생리학적 반응을 나타낸다. 따라서, 생물학적 활성은 그러한 화합물, 조성물 및 혼합물의 치료 효과 및 약동학적 거동을 포함한다. 생물학적 활성은 그러한 활성에 대해서 시험하도록 설계된 시험관내 시스템에서 관찰될 수 있다.

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 염, 에스테르, 에놀 에테르, 에놀 에스테르, 아세탈, 케탈, 오르토에스테르, 헤미아세탈, 헤미케탈, 산, 염기, 클라트레이트, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 그러한 유도체는 그러한 유도체화를 위한 공지된 방법을 사용하여 본 기술분야에서의 통상의 기술자가 쉽게 제조될 수 있다. 생성된 화합물은 실질적인 독성 효과 없이 동물 또는 인간에게 투여될 수 있으며, 약제학적으로 활성이거나 전구약물이다. 약제학적으로 허용되는 염은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아민 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 그 밖의 하이드록시알킬아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일메틸벤즈이미다졸, 디에틸아민 및 그 밖의 알킬아민, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄; 알칼리 금속 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 리튬, 포타슘 및 소듐; 알칼리 토금속 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 바륨, 칼슘 및 마그네슘; 전이금속 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아연; 및 무기 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 소듐 하이드로겐 포스페이트 및 디소듐 포스페이트; 및 또한, 이로 한정되는 것은 아니지만, 미네랄 산의 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 하이드로클로라이드 및 설페이트; 및 유기 산의 염, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아세테이트, 락체이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 부티레이트, 발레레이트, 메실레이트 및 푸마레이트를 포함하고, 약제학적으로 허용되는 에스테르는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 카르복실산, 포스포르산, 포스핀산, 설폰산, 설핀산 및 보론산을 포함한 산성 기의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬, 및 사이클로알킬 에스테르를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아니다. 약제학적으로 허용되는 에놀 에테르는, 이로 한정되는 것은 아니지만, C=C(OR)의 유도체를 포함하고, 여기서, R은 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용되는 에놀 에스테르는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 화학식 C=C(OC(O)R)의 유도체를 포함하고, 여기서, R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아르알킬 및 사이클로알킬이다. 약제학적으로 허용되는 용매화물 및 수화물은 하나 이상의 용매 또는 물 분자, 또는 1 내지 약 100 개, 또는 1 내지 약 10 개, 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4 개의 용매 또는 물 분자를 함유하는 화합물의 복합체이다.

[0022] 본원에서 사용되는 바와 같은, 치료는 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상이 개선되거나 달리 유익하게 변경되는 모든 방식을 의미한다. 치료는 또한 CK1α 또는 CK1α/GSPT1 매개된 질환을 치료하기 위한 사용과 같이 본원에서의 조성물의 어떠한 약제학적 사용을 포함한다.

[0023] 본원에서 사용되는 바와 같은, 특정 화합물 또는 약학적 조성물의 투여에 의한 특정 장애의 증상의 개선은 화합물 또는 약학적 조성물의 투여에 기인하거나 그과 관련될 수 있는 영구적이든지, 일시적이든지, 지속적이든지 또는 단기적이든지, 어떠한 완화를 나타낸다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 그리고 달리 표시되지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는" 및 "관리"는 이미 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에서 지정된 질병 또는 장애의 재발을 예방하고/하거나 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체의 완화 상태를 유지하는 시간을 늘리는 것을 포함한다. 이러한 용어는 질환 또는 장애의 역치, 발병 및/또는 지속 시간을 조절하거나 대상체가 질환 또는 장애에 대한 반응 방식을 변경하는 것을 포함한다.

[0025] 본원에서 사용되는 바와 같은, DC_{50}은 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50%를 달성하는 특정 시험 화합물

의 양, 농도 또는 투여량을 나타낸다.

[0026] 모이어티(moiety)들이 왼쪽으로부터 오른쪽으로 쓰여진 이들의 기존 화학식으로 지정된 경우, 구조를 오른쪽으로부터 왼쪽으로 씀으로부터 생성되는 화학적으로 동일한 모이어티도 동등하게 포함한다. 예를 들어 $-CH_2O-$는 OCH_2-와 동일하다.

[0027] 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수(즉, C_1-C_{10}은 1 내지 10개의 탄소를 의미함)를 갖는, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있는 직쇄(즉, 분기되지 않은) 또는 분지쇄 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알킬기의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 동족체 및 이성질체, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, 및 n-옥틸 등과 같은 기를 포함한다.

[0028] 용어 "알케닐"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 탄소-탄소 이중 결합을 하나 이상 갖는 직쇄(즉, 분기되지 않은) 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이는 지정된 탄소 원자의 수(즉, C_1-C_{10}은 1 내지 10개의 탄소를 의미함)를 갖는 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 알케닐의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 비닐 (즉, 에테닐), 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다.

[0029] 용어 "알키닐"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 탄소-탄소 삼중 결합을 하나 이상 갖는 직쇄(즉, 분기되지 않은) 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 이는 지정된 탄소 원자의 수(즉, C_1-C_{10}은 1 내지 10개의 탄소를 의미함)를 갖는 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 알키닐기의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다.

[0030] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서 알킬에서 유래된 2가 라디칼을 의미하며, 이는, 이로 한정되는 것은 아니지만, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$로 예시된다. 전형적으로는, 알킬(또는 알킬렌)기는 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"는, 일반적으로는 6개 이하의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬 또는 알킬렌이다.

[0031] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 나타낸다.

[0032] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, O, N, P, Si 및 S로 구성된 군으로부터 선택된 헤테로원자로 구성된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고 질소 원자는 원자가를 충족시키기 위해 알킬 치환체를 가질 수 있고/있거나 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, Si 및 S는 헤테로알킬기의 어떠한 내부 위치에 위치될 수 있다. 그 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 를 포함한다. 예를 들어, $CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$와 같이, 최대 두 개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서 헤테로알킬로부터 유래된 2가 라디칼을 의미하며, 그 예로, 이로 한정되는 것은 아니지만, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$가 있다. 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우에, 연결기의 화학식이 쓰여진 방향에 의해 연결기의 배향이 암시되지는 않는다. 예를 들어, 화학식 $C(O)_2R'-$은 $-C(O)_2R'-$ 및 $-R'C(O)_2-$ 둘 모두를 나타낸다.

[0033] 용어 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 언급되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 사이클릭 버전(cyclic version)을 나타내며, 이환식, 삼환식 및 가교된 이환식 기를 포함한다. 추가로, 헤테로사이클로알킬의 경우에, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지에 부착된 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 노르보르나닐, 및 바이사이클로[2.2.2]옥타닐 등을 포함한다. 헤테로사이클로알킬의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐, 및 1- 또는 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐 등을 포함한다.

[0034] 용어 "할로"는 그 자체로 또는 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가로 "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어"할로(C_1-C_4)알킬"는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 및 3-브로모프로필 등을 포함하는 것을 의미한다.

[0035] 용어 "아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 단일 고리 또는 다중 고리(일 구체예에서는 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 다중 불포화, 방향족, 탄화수소 치환체를 의미하며, 이는 서로 융합되거나 공유 결합으로 연결된다. 용어 "헤테로아릴"은 고리(들)에 N, O 및 S로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 아릴기를 나타내며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 헤테로아릴기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-바이페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 퓨리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템을 위한 치환 모이어티는 본원에서 기재된 허용되는 치환 모이어티의 군으로부터 선택될 수 있다. 용어 "헤테로아릴늄"은 헤테로원자 중 하나 이상이 양으로 하전된 헤테로아릴기를 나타낸다.

[0036] 본원에서 사용되는 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소 원자를 의미한다.

[0037] 상기 용어(예, "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")의 각각은 지정된 라디칼의 치환 및 비치환 형태 둘 모두를 포함하는 것을 의미한다. 각 유형의 라디칼에 대한 치환 모이어티의 비-제한 예가 이하 제공된다.

[0038] 알킬, 헤테로알킬, 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐 기에 대한 치환 모이어티는, 일 구체예에서, 0으로부터 각각의 라디칼에서의 수소 원자의 수의 범위의 수로 존재하는 중수소, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', halo, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', $-NR"C(O)_2R'$, -NR-C(NR'R"R'")=NR"", -NR-C(NR'R")=NR'", $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -NRSO2NR'R'', -CN 및 $-NO_2$ 로부터 선택된다. 일 구체예에서, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐 기에 대한 치환 모이어티는 또한 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 알케닐, 및 치환된 및 비치환된 알키닐을 포함한다. 일 구체예에서의 R', R", R"' 및 R"" 각각은 독립적으로는 수소, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴(예, 1 내지 3개의 할로겐으로 치환된 아릴), 치환된 또는 비치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬기이다. 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물이 하나 초과의 R 기를 포함하는 경우에, R 기의 각각은 독립적으로 선택되고, 이들 기 중 하나 초과가 존재하는 경우 각각 R', R", R'" 및 R"" 기이다. R' 및 R"이 동일한 질소 원자에 결합된 경우, 이들은 질소 원자와 조합하여 4-, 5-, 6- 또는 7-원자 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어, NR'R"은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다. 치환 모이어티에 대한 상기 논의로부터, 본 기술분야에서의 통상의 기술자는 용어 "알킬"이 수소 기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기, 예를 들어 할로알킬(예, $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$) 및 아실(예, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ 등)을 포함하는 것을 의미한다는 것을 이해할 것이다.

[0039] 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환 모이어티는, 일 구체예에서, 0으로부터 방향족 고리 시스템 상의 수소의 전체 수의 범위의 수로, 중수소, 할로, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 알케닐, 및 치환된 및 비치환된 알키닐, -OR', -NR'R", -SR', -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', $-CO_2R'$, -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR"R"', $-NR"C(O)_2R'$, -NR-C(NR'R"R'")=NR"", -NR-C(NR'R")=NR'", $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -CN 및 $-NO_2$, -R', $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알콕시, 및 플루오로(C_1-C_4)알킬로부터 선택되고; 여기서, R', R", R"' 및 R""은, 일 구체예에서, 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 본원에서 제공된 화합물이 하나 초과의 기를 포함하는 경우에, R 기의 각각은 독립적으로 선택되고, 이들 기 중 하나 초과가 존재하는 경우 각각 R', R", R'" 및 R"" 기이다.

[0040] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자에 있는 두 개의 치환 모이어티는 임의로 화학식 -Q'-C(O)-(CRR')$_q$-Q''-의 고리를 형성할 수 있으며, 여기서, Q' 및 Q''는 독립적으로 -NR-, -O-, -CRR'- 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자에 있는 두 개의 치환 모이어티는 임의로 화학식 -A-(CH$_2$)$_r$-B-의 치환체로 대체될 수 있으며, 여기서, A 및 B는 독립적으로 -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, -S(O)$_2$NR'- 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자에 있는 두 개의 치환 모이어티는 임의로 화학식 -(CRR')$_s$-X'-(CR''R''')$_d$-의 치환체로 대체될 수 있으며, 여기서, s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'는 -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)$_2$-, 또는 -S(O)$_2$NR'-이다. 치환 모이어티 R, R', R" 및 R'"는, 일 구체예에서, 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0041] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P) 및 규소(Si)를 포함하는 것을 의미한다.

[0042] 본원에서 사용되는 바와 같은, 전구약물(prodrug)은, 생체내 투여 시에, 하나 이상의 단계 또는 과정을 통해 대사되거나, 그렇지 않으면 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 겪거나, 그렇지 않으면 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 전환되는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 체외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 배치될 때 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다.

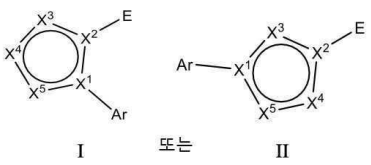
[0043] 본원에서 제공된 특정의 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며 본 개시의 범위에 포함된다. 본원에서 제공된 특정의 화합물은 여러 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본원에서 고려하는 용도에 대해 동등하며 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0044] 본원에서 제공된 특정의 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 가지고 있고; 라세미체, 부분입체이성체, 호변이성체, 기하 이성체 및 개별적인 이성체가 본 개시의 범위 내에 포함된다. 본원에서 제공된 화합물은 합성 및/또는 분리하기에 너무 불안정한 것으로 본 기술분야에서 알려진 화합물을 포함하지 않는다.

[0045] 본원에서 제공된 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연스러운 비율의 원자 동위 원소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위 원소, 예를 들어, 삼중수소(3H), 요오드-125(^{125}I) 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성 표지될 수 있다. 본원에서 제공된 화합물의 모든 동위 원소 변형은 방사성이든 그렇지 않든 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0046] **II.조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물**

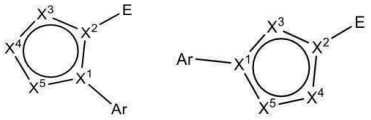
[0047] 일 구체예에서, 본원에서는 화학식 I 또는 II를 갖는 본원에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물이 제공된다:

[0048] 

[0049] 상기 식에서, Ar은 아릴, 헤테로아릴, C$_{5-7}$ 사이클로알킬, C$_{5-7}$ 사이클로알케닐, 5-7원 헤테로사이클릴 또는 5-7원 헤테로사이클로알케닐이고; E는 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 모이어티이고; X^1-X^{2}는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; X^3-X^{5}는 각각 독립적으로 CR, N, NR, S 또는 O이고, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 알킬렌을 형성하거나; 5원 고리 상의 인접한 위치에 있는 R과 Ar이 함께 융합된 고리를 형성한다.

[0050] 일 구체예에서, 본원에서는 화학식 I 또는 II를 갖는 본원에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합

물이 제공된다:

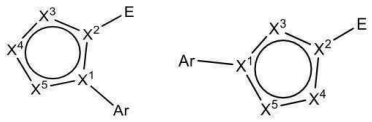


I 또는 II

[0051]

[0052] 상기 식에서, Ar은 아릴, 헤테로아릴, C_{5-7} 사이클로알킬, 또는 5-7원 헤테로사이클릴이고; E는 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 모이어티이고; X^1-X^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; X^3-X^5는 각각 독립적으로 CR, N, NR, S 또는 O이고, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 알킬렌을 형성한다.

[0053] 일 구체예에서, 본원에서는 화학식 I 또는 II를 갖는 본원에서 제공되는 조성물 및 방법에 사용하기 위한 화합물이 제공된다:



I 또는 II

[0054]

[0055] 상기 식에서, Ar은 아릴이고; E는 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 모이어티이고; X^1-X^2는 각각 독립적으로 N 또는 C이고; X^3-X^5는 각각 독립적으로 CR, N, NR, S 또는 O이고, 여기서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기가 함께 알킬렌을 형성한다.

[0056] 또 다른 구체예에서, X^3-X^5는 각각 독립적으로 CR, N, NR 또는 S이다. 또 다른 구체예에서, X^3-X^5는 각각 독립적으로 CR, N 또는 NR이다.

[0057] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1이 C이고, X^2, X^4 및 X^5는 N이고, X^3은 CH인 경우에, E는 이소인돌인디온 모이어티가 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^4 및 X^5가 N인 경우에, X^2은 N이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0058] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1 및 X^2가 C이고, X^3이 NMe이고, X^4가 N이고, X^5가 CH인 경우에, E는 이소인돌인디온 모이어티가 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^4가 N인 경우에, X^3은 NMe이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^3이 NMe인 경우에, X^4는 N이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0059] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1 및 X^2가 C이고, X^3이 CH이고, X^4가 N이고, X^5가 NMe인 경우에, Ar은 5-플루오로-2-피리딜이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1 및 X^2가 C이고, X^3이 CH이고, X^4는 N이고, X^5가 NMe인 경우에, Ar은 헤테로아릴이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0060] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 X^1이 N이고, X^2가 C이고, X^3 및 X^4가 CH이고, X^5가 N인 경우에, Ar은 사이클로프로필이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물은 X^1이 N이고, X^2가 C이고, X^3 및 X^4가 CH이고, X^5가 N인 경우에, Ar은 사이클로알킬이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0061] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1이 N이고, X^2가 C이고, X^3 및 X^4가 CH이고, X^5가 N인 경우에, Ar은 페닐이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1이 N이고, X^2가 C이

고, X^3 및 X^4가 CH이고, X^5가 N인 경우에, Ar은 아릴이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

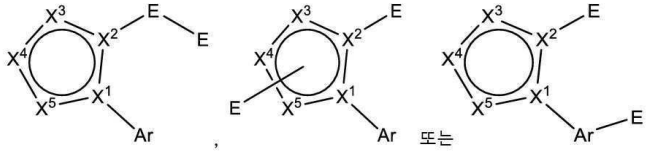
[0062] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1 및 X^3이 N이고, X^2가 C이고, X^4 및 X^5가 CH인 경우에, Ar은 페닐이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1 및 X^3이 N이고, X^2가 C이고, X^4 및 X^5가 CH인 경우에, Ar은 아릴이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0063] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 X^1-X^5를 함유하는 고리가 1,2,3-트리아졸-1,4-디일이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

[0064] 또 다른 구체예에서, 화학식 I 및 II의 화합물은 Ar이 테트라하이드로피란-2-일이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다. 또 다른 구체예에서, 화학식 I 및 II의 화합물은 Ar이 테트라하이드로피라닐이 아닌 것을 단서로 하여 선택된다.

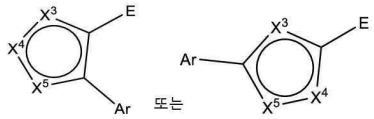
[0065] 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(5-페닐-4-옥사졸릴)-2*H*-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온이 아니다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(2-페닐-4-옥사졸릴)-2*H*-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온이 아니다. 또 다른 구체예에서, 화학식 II의 화합물은 3-[1,3-디하이드로-1-옥소-5-(3-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-2H-이소인돌-2-일]-2,6-피페리딘디온이 아니다.

[0066] 특정의 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 복수의 E 기를 함유한다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 하기 화학식 중 하나를 갖는다:

[0067] 

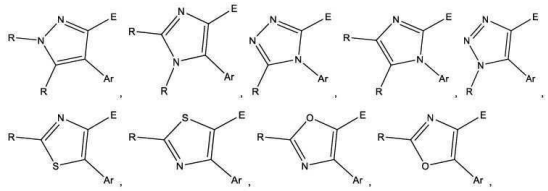
[0068] 상기 식에서, Ar, E 및 X^1-X^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

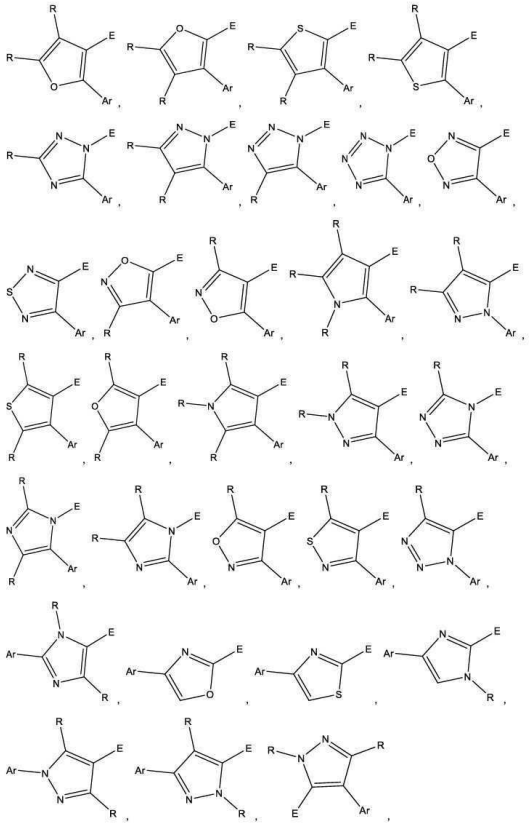
[0069] 일 구체예에서, X^1은 C이고, X^2는 N이다. 또 다른 구체예에서, X^1은 N이고, X^2는 C이다. 또 다른 구체예에서, X^1 및 X^2는 둘 모두 C이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

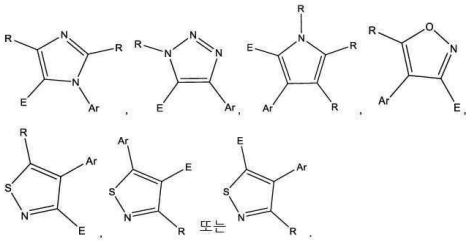
[0070] 

[0071] 상기 식에서, Ar, E 및 X^3-X^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

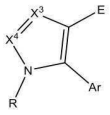
[0072] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 화학식 중 하나를 갖는다:

[0073] 

[0074] 

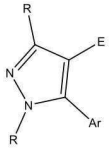
[0075] 

[0076] 또 다른 구체예에서, X^1 및 X^2는 둘 모두 C이고, X^5는 NR이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0077] 

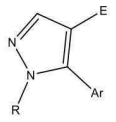
[0078] 상기 식에서, Ar, E, X^3 및 X^4는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0079] 또 다른 구체예에서, X^1 및 X^2는 둘 모두 C이고, X^3은 CR이고, X^4는 N이고, X^5는 NR이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0080] 

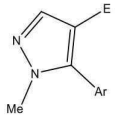
[0081] 상기 식에서, Ar, E 및 R은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0082] 또 다른 구체예에서, X^3은 CH이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0083] 

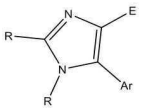
[0084] 상기 식에서, Ar, E 및 R은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0085] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0086] 

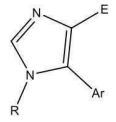
[0087] 상기 식에서, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0088] 또 다른 구체예에서, X^1 및 X^2는 둘 모두 C이고, X^3은 N이고, X^4는 CR이고, X^5는 NR이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0089] 

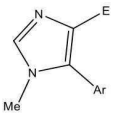
[0090] 상기 식에서, Ar, E 및 R는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0091] 또 다른 구체예에서, X^4는 CH이고, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0092] 

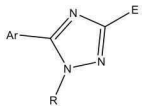
[0093] 상기 식에서, Ar, E 및 R은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0094] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0095] 

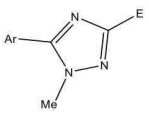
[0096] 상기 식에서, Ar 및 E은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0097] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0098] 

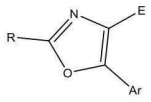
[0099] 상기 식에서, R, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0100] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0101] 

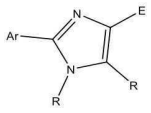
[0102] 상기 식에서, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0103] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0104] 

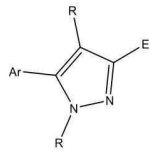
[0105] 상기 식에서, R, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0106] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0107] 

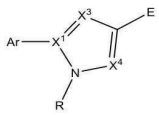
[0108] 상기 식에서, R, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0109] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0110] 

[0111] 상기 식에서, R, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0112] 또 다른 구체예에서, 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0113] 

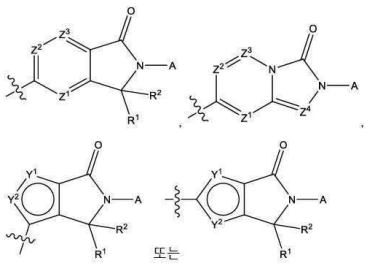
[0114] 상기 식에서, X^1, X^3, X^4, R, Ar 및 E는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0115] 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 알킬렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 저급 알킬렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 저급 알킬렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H 또는 알킬이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 저급 알킬렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로 H, 알킬 또는 할로알킬이다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로, H, 메틸, 에틸, 이소프로필, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2-디플루오로-1-에틸, 2,2,2-트리플루오로-1-에틸, 디플루오로프로필, 사이클로프로필, 트리듀테로메틸, 에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 사이클로헥실, 1,3-디옥사닐, 4-피라닐 또는 페닐이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 프로필렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로, H, 메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로-1-에틸, 사이클로프로필, 트리듀테로메틸, 에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필, 사이클로헥실, 4-피라닐 또는 페닐이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 프로필렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로, H, 메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 사이클로프로필, 트리듀테로메틸, 에틸, 2-하이드록시-2-메틸프로필 또는 페닐이거나; 고리 상의 인접한 위치에 있는 두 개의 R 기는 함께 프로필렌을 형성한다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로, H, 메틸, 디플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로-1-에틸이다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 독립적으로, H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 H이다. 또 다른 구체예에서, 각각의 R은 메틸이다.

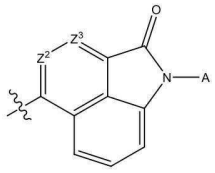
[0116] 또 다른 구체예에서, E는 세레블론에 결합하는 모이어티이다. 또 다른 구체예에서, E는 이미드, 아미드, 티오아미드 또는 티오이미드 유도된 모이터티를 함유한다. 또 다른 구체예에서, E는 프탈이미도 기 또는 이의 유사체 또는 유도체를 함유한다. 또 다른 구체예에서, E는 프탈이미도-글루타르이미드 기 또는 이의 유사체 또는 유도

체를 함유한다. 또 다른 구체예에서, E는 탈리도마이드(thalidomide), 레날리도마이드(lenalidomide) 또는 포말리도마이드(pomalidomide) 모이어티, 또는 이의 유사체 또는 유도체를 함유한다.

[0117] 또 다른 구체예에서, E는 이하 화학식 중 하나를 갖는다:

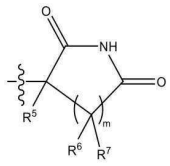
[0118] 

[0119] 상기 식에서, A는 사이클릭 아미드 또는 사이클릭 이미드 또는 이의 유도체이고; R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고; Y^1 및 Y^2 중 하나는 S이고, 다른 것은 CR^3이고, 여기서, R^3은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고; Z^1-Z^4는 각각 독립적으로 N 또는 CR^4이고, 여기서, 각각의 R^4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일 구체예에서, Z^1-Z^4 중 최대 2 개가 N이다. 또 다른 구체예에서, Z^1 및 R^1은, 이들이 결합된 원자와 함께, 융합된 페닐 고리를 형성하고; R^2는 부재하고; E는 이하 화학식을 갖는다:

[0120] 

[0121] 상기 식에서, A는 사이클릭 아미드 또는 사이클릭 이미드 또는 이의 유도체이고; Z^2 및 Z^3은 각각 독립적으로 N 또는 CR^4이고, 여기서, 각각의 R^4는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0122] 일 구체예에서, A는 이하 구조를 갖는 사이클릭 이미드이다:

[0123] 

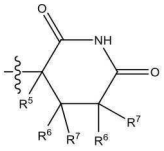
[0124] 상기 식에서, R^5는 H 또는 알킬이고; R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고; m은 1-4의 정수이다.

[0125] 또 다른 구체예에서, R^5는 H 또는 저급 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^5는 H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^5는 H이다. 또 다른 구체예에서, R^5는 메틸이다.

[0126] 또 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^6 및 R^7은 둘 모두 H이다.

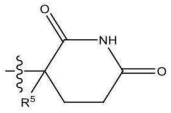
[0127] 또 다른 구체예에서, m은 1, 2 또는 3이다. 또 다른 구체예에서, m은 2 또는 3이다. 또 다른 구체예에서, m은 2이다. 또 다른 구체예에서, m은 3이다.

[0128] 또 다른 구체예에서, A는 이하 구조를 갖는다:

[0129] 

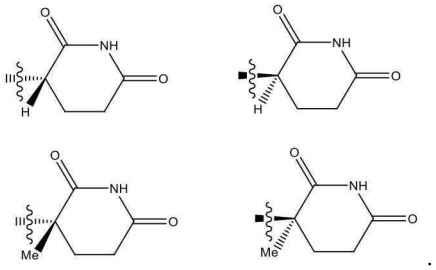
[0130] 상기 식에서, R^5-R^7은 본원의 어느 곳에서 기재된 바와 같이 선택된다.

[0131] 또 다른 구체예에서, A는 이하 구조를 갖는다:

[0132] 

[0133] 상기 식에서, R^5는 본원의 어느 곳에서 기재된 바와 같이 선택된다.

[0134] 또 다른 구체예에서, A는 나타낸 절대 입체 화학을 갖는 이하 구조 중 하나를 갖는다:

[0135] .

[0136] 또 다른 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 또 다른 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^1 및 R^2는 각각 H이다.

[0137] 또 다른 구체예에서, R^3은 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 또 다른 구체예에서,R^3은 H 또는 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^3은 H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R^3은 H이다.

[0138] 또 다른 구체예에서, R^4는 H, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이다. 또 다른 구체예에서, R^4는 H 또는 알킬이다. 또 다른 구체예에서, R^4는 H 또는 메틸이다. 또 다른 구체예에서, R4는 H이다.

[0139] 또 다른 구체예에서, Y^1은 S이고, Y^2는 CR^3이다. 또 다른 구체예에서, Y^1은 S이고, Y^2는 CH이다. 또 다른 구체예에서, Y^1은 CR^3이고, Y^2는 S이다. 또 다른 구체예에서, Y^1은 CH이고, Y^2는 S이다.

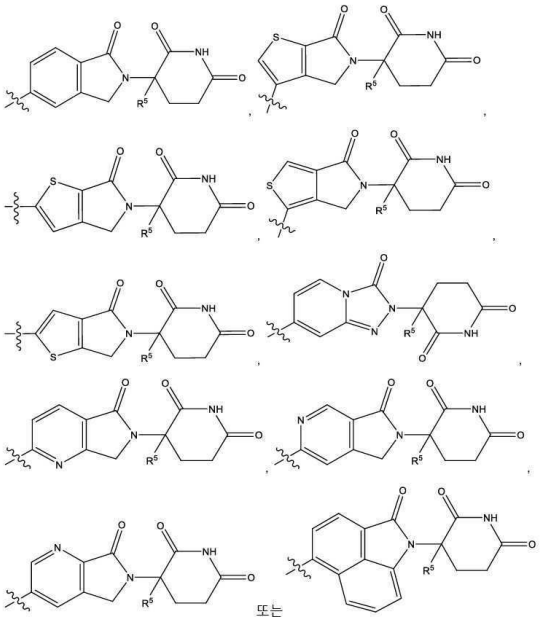
[0140] 또 다른 구체예에서, Z^1은 N이고, Z^2-Z^4는 CR^4이다. 또 다른 구체예에서, Z^1은 N이고, Z^2-Z^4는 CH이다.

[0141] 또 다른 구체예에서, Z^2는 N이고, Z^1, Z^3 및 Z^4는 CR^4이다. 또 다른 구체예에서, Z^2는 N이고, Z^1, Z^3 및 Z^4는 CH이다.

[0142] 또 다른 구체예에서, Z^3은 N이고, Z^1, Z^2 및 Z^4는 CR^4이다. 또 다른 구체예에서, Z^3은 N이고, Z^1, Z^2 및 Z^4는 CH이다.

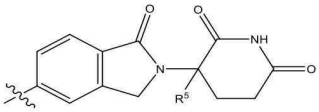
[0143] 또 다른 구체예에서, Z^4는 N이고, Z^1-Z^3은 CR^4이다. 또 다른 구체예에서, Z^4는 N이고, Z^1-Z^3은 CH이다.

[0144] 또 다른 구체예에서, E는 이미드이다. 또 다른 구체예에서, E는 이하로부터 선택된다:

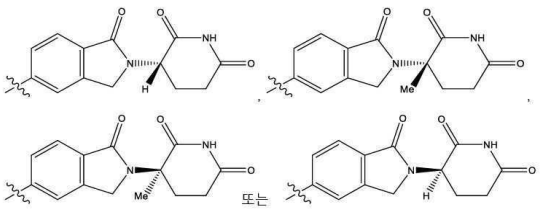
[0145] 

[0146] 상기 식에서, R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0147] 또 다른 구체예에서, E는 이하 구조를 갖는다:

[0148] 

[0149] 상기 식에서, R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, E는 이하로부터 선택된다.

[0150] 

[0151] 또 다른 구체예에서, Ar은 아릴, 헤테로아릴, C_{5-7} 사이클로알킬, C_{5-7} 사이클로알케닐, 고리 내에 적어도 하나의 N 원자를 갖는 5-7원 헤테로사이클릴 또는 고리 내에 적어도 하나의 N 원자를 갖는 5-7원 헤테로사이클로알케닐이다.

[0152] 일 구체예에서, Ar은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 바이페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피리딜, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피리다지닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리도피라졸릴, 임의로 치환된 이속사졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이소인돌릴, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 이미다조피리딜, 임의로 치환된 벤조피라졸릴, 임의로 치환된 피롤로피리딜, 임의로 치환된 벤즈이미다졸릴, 임의로 치환된 벤조티아졸릴, 임의로 치환된 티에노피리딜, 임의로 치환된 디하이드로벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조피리다지닐, 임의로 치환된 벤조피라닐, 임의로 치환된 벤조티에닐, 임의로 치환된 트리아졸로피리미디닐, 임의로 치환된 피페리디닐, 임의로 치환된 사이클로헥세닐, 임의로 치환된 테트라하이드로피리딜, 임의로 치환된 테트라하이드로푸라닐, 임의로 치환된 디하이드로푸라닐, 임의로 치환된 모르폴리닐, 임의로 치환된 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 아제피닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된사이클로헵테닐, 임의로 치환된 인데닐, 임의로 치환된 디하이드로나프틸, 임의로 치환된 8-아자바이사이클로옥타닐, 임의로 치환된 아다만타닐, 임의로 치환된 디하이드로인데닐, 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 임의로 치환된 사이클로헥실이다.

[0153] 일 구체예에서, Ar은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 바이페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 피리딜, 임의로 치환된 피리미디닐, 임의로 치환된 피라졸릴, 임의로 치환된 피리도피라졸릴, 임의로 치환된 이속

사졸릴, 임의로 치환된 인돌릴, 임의로 치환된 이소인돌릴, 임의로 치환된 티에닐, 임의로 치환된 디하이드로벤조푸릴, 임의로 치환된 디하이드로인데닐, 임의로 치환된 사이클로프로필 또는 임의로 치환된 사이클로헥실이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 바이페닐 또는 임의로 치환된 나프틸이다.

[0154] 또 다른 구체예에서, Ar은 페닐, 바이페닐, 나프틸, 피리디닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 피리도피라졸릴, 이속사졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 티에닐, 디하이드로벤조푸릴, 디하이드로인데닐, 사이클로프로필 또는 사이클로헥실이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며, 여기서,

[0155] R^8은 알킬, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0156] R^9는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{16}이고;

[0157] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{17}이고;

[0158] R^{12}는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{18} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0159] 각각의 R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0160] R^{16}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0161] R^{17}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0162] R^{18}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0163] n은 0, 1 또는 2이다.

[0164] 또 다른 구체예에서, Ar은 페닐, 바이페닐 또는 나프틸이고, 이들 각각은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며, 여기서,

[0165] R^8은 알킬, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0166] R^9는 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{16}이고;

[0167] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 COR^{17}이고;

[0168] R^{12}는 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{18} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0169] 각각의 R^{13}, R^{14} 및 R^{15}는 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0170] R^{16}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0171] R^{17}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, OR^{13} 또는 $NR^{14}R^{15}$이고;

[0172] R^{18}은 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0173] n은 0, 1 또는 2이다.

[0174] 일 구체예에서, Ar은 1 내지 5 개, 또는 1 내지 3 개, 또는 1 또는 2 개의 치환체로 치환된다. 또 다른 구체예에서, Ar은 비치환된다.

[0175] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아

릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0176] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시,벤질옥시, (3-메톡시벤질)옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0177] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, (3-메톡시벤질)옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0178] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0179] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0180] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0181] 또 다른 구체예에서, Ar은 비치환된 페닐, 비치환된 4-바이페닐 또는 비치환된 1-나프틸이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 비치환된 페닐이다.

[0182] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아

릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0183] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0184] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0185] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0186] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0187] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 티에닐이다.

[0188] 또 다른 구체예에서, Ar은 비치환된 티에닐이다.

[0189] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0190] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0191] 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0192] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 페녹시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피페리디닐, 1-피롤리디닐메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일메틸, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 4-시아노페닐, 4-하이드록시페닐, 1-피라졸릴, 2-피리디닐, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-메톡시벤질

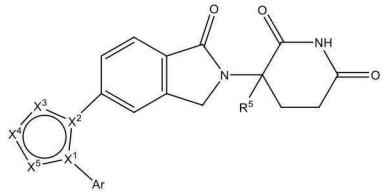
옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-사이클로헥실, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me, SO_2NH-사이클로헥실 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0193] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

[0194] 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 피라졸릴이다.

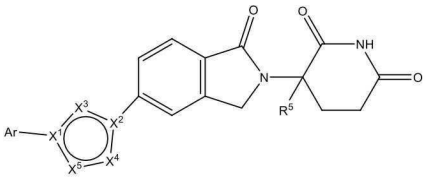
[0195] 또 다른 구체예에서, Ar은 비치환된 피라졸릴이다.

[0196] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0197] 

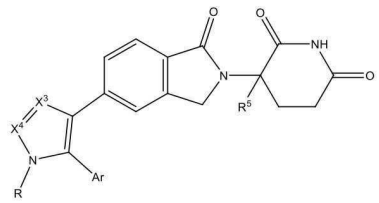
[0198] 상기 식에서, R^5, Ar 및 X^1-X^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0199] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0200] 

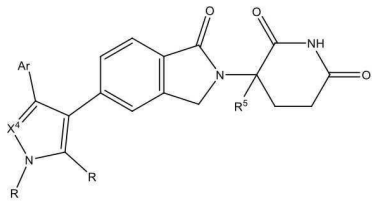
[0201] 상기 식에서, R^5, Ar 및 X^1-X^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0202] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0203] 

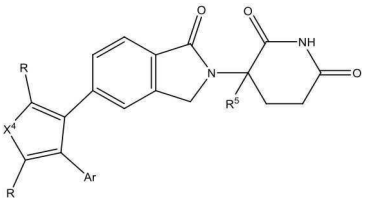
[0204] 상기 식에서, X^3, X^4, R, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0205] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0206] 

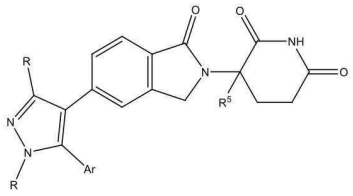
[0207] 상기 식에서, X^4, R, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0208] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0209] 

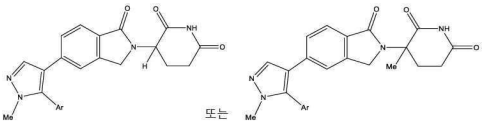
[0210] 상기 식에서, X^4, R, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0211] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0212] 

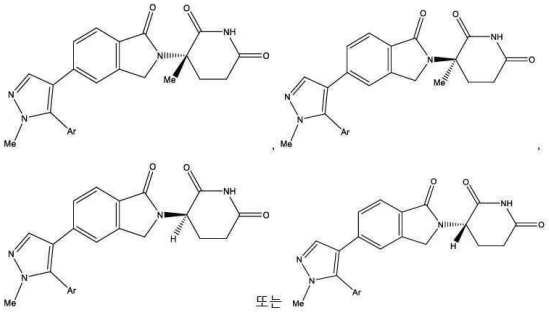
[0213] 상기 식에서, R, R^5 및 Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0214] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0215] 

[0216] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

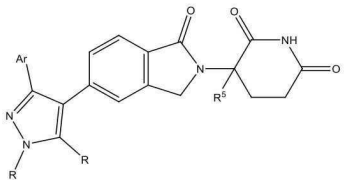
[0217] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0218] 

[0219] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및

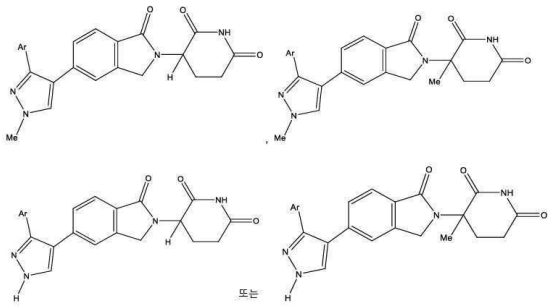
$S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0220] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0221] 

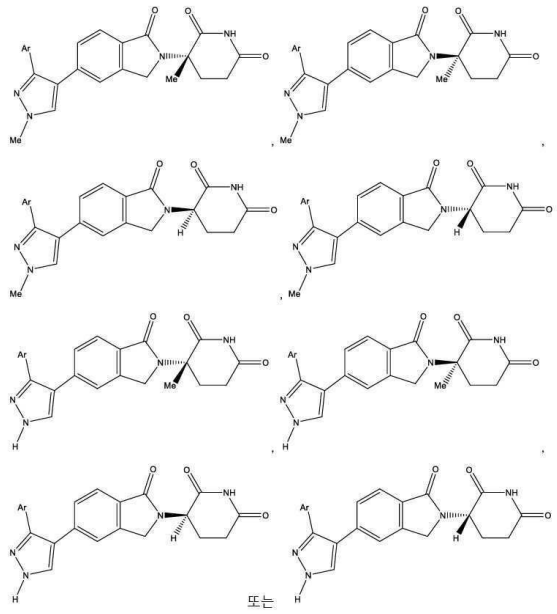
[0222] 상기 식에서, R, R^5 및 Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0223] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:,

[0224] 

[0225] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

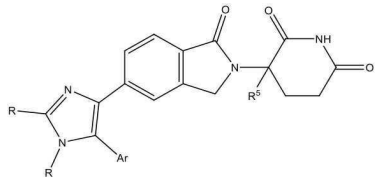
[0226] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0227] 

[0228] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각

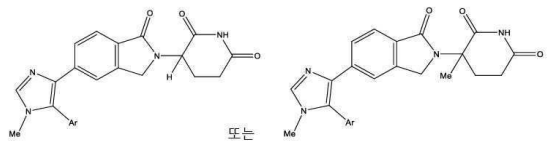
각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0229] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0230] 

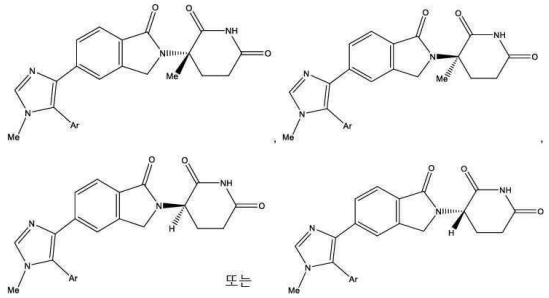
[0231] 상기 식에서, R, R^5 및 Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0232] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0233] 

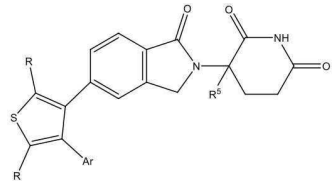
[0234] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0235] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0236] 

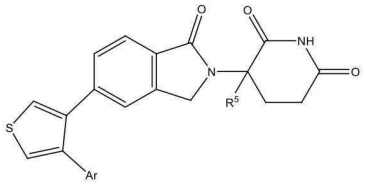
[0237] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^{8}, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^{9}, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소부틸, 3차-부틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 1-피롤리디닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, NH_2 및 NMe_2로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0238] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0239] 

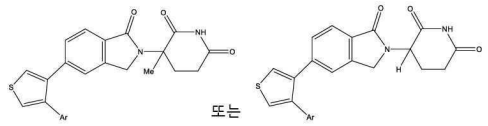
[0240] 상기 식에서, R, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0241] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0242] 

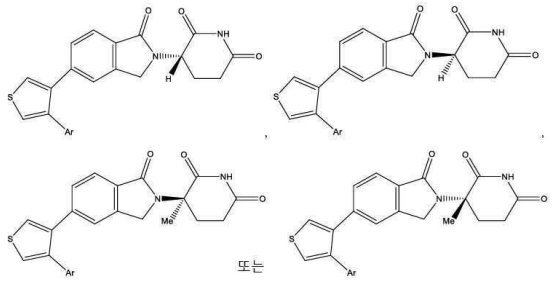
[0243] 상기 식에서, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0244] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0245] 

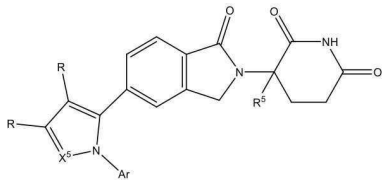
[0246] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0247] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0248] 

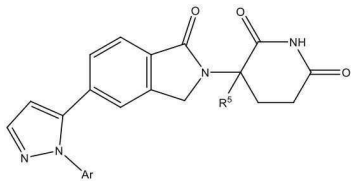
[0249] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 3차-부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 디메틸아미노메틸, 사이클로프로필, 1-시아노-1-사이클로프로필, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 1-피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 3-피리디닐, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

[0250] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0251] 

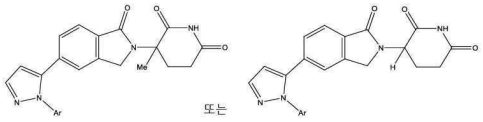
[0252] 상기 식에서, X^5, R, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0253] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0254] 

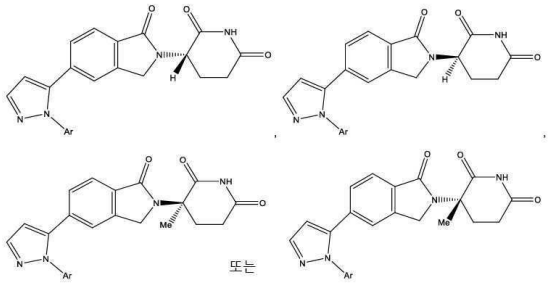
[0255] 상기 식에서, Ar 및 R^5는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0256] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

[0257] 

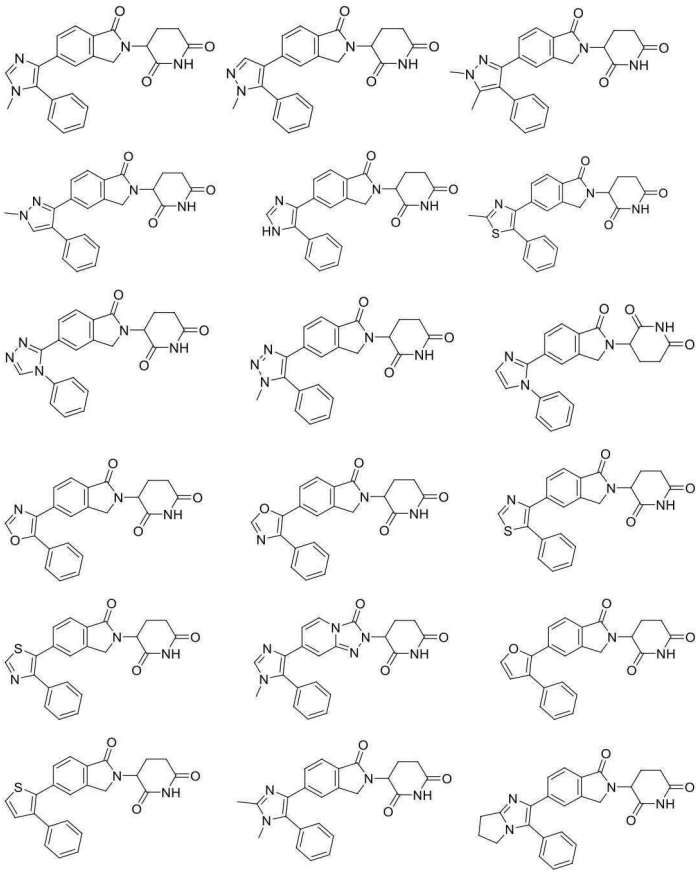
[0258] 상기 식에서, Ar은 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다.

[0259] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 구조를 갖는다:

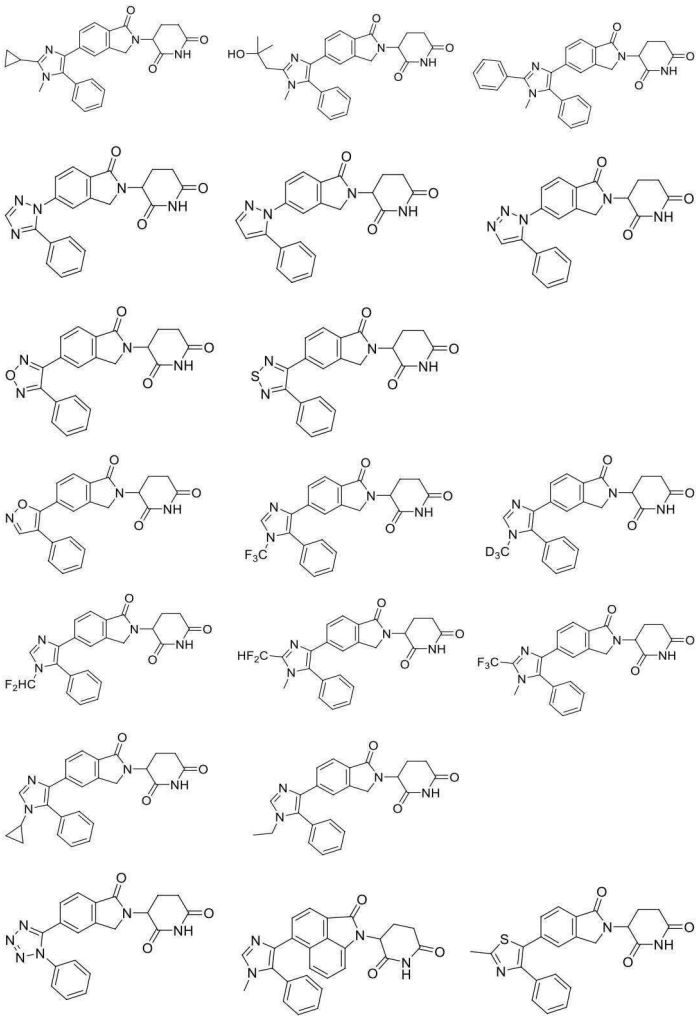
[0260] 

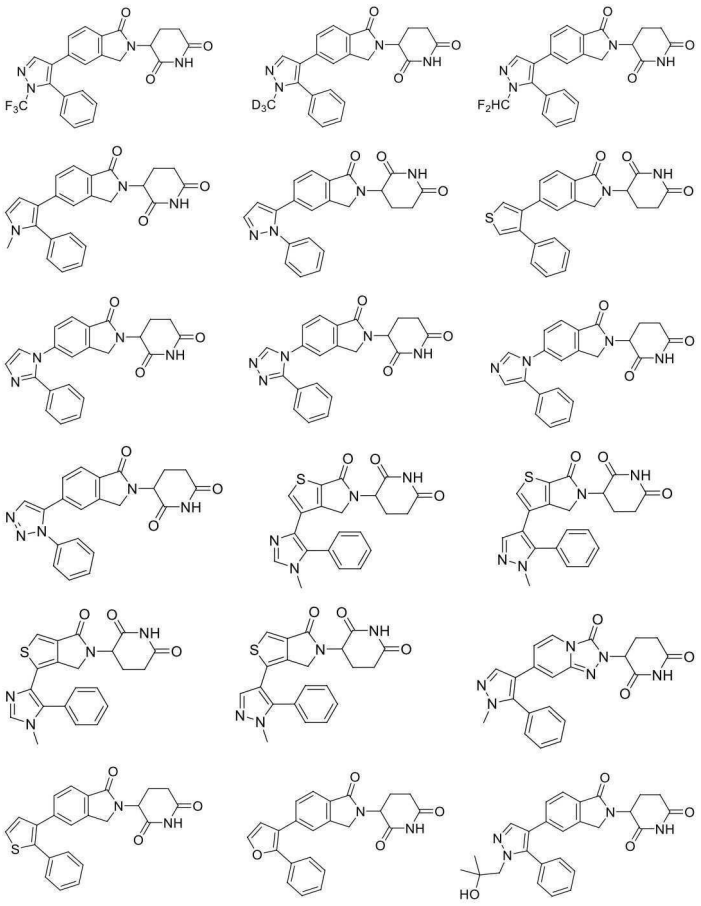
[0261] 상기 식에서, Ar는 본원의 어느 곳에서 정의된 바와 같다. 또 다른 구체예에서, Ar는 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, COR^8, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_nR^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 할로, 시아노, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴알킬, $CONR^{14}R^{15}$, OR^9, $NR^{10}R^{11}$ 및 $S(O)_2R^{12}$로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, Ar은 클로로, 플루오로, 시아노, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 메톡시메틸, 모르폴린-4-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-3차-부틸옥시카르보닐-1-피페라지닐, 모르폴린-4-일메틸, 피롤리디닐, 페닐, 1-피라졸릴, 4-피리디닐, 하이드록시, 메톡시, 벤질옥시, 3-피리디닐옥시, 3-(4-모르폴리닐)프로폭시, $CONH_2$, CONHMe, $CONMe_2$, CONH-사이클로펜틸, CONH-벤질, CO-(4-모르폴리닐), CO-(4-메틸피페라진-1-일), NH_2, NMe_2, NHCOPh, SO_2Me 및 SO_2-(1-피롤리디닐)로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

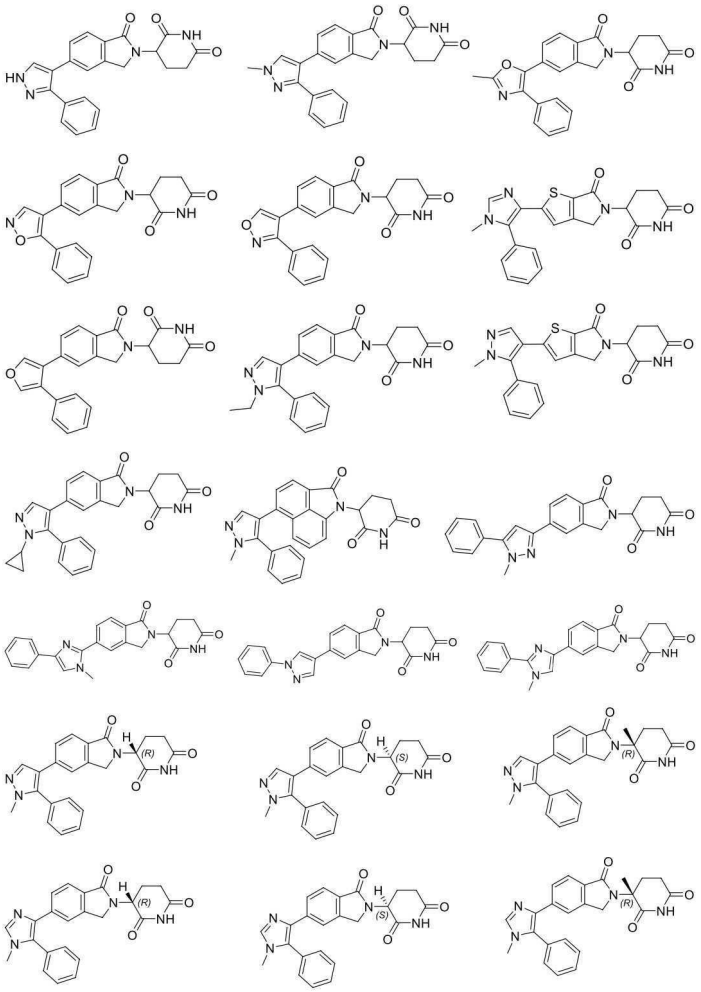
[0262] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:



[0263]

[0264] 

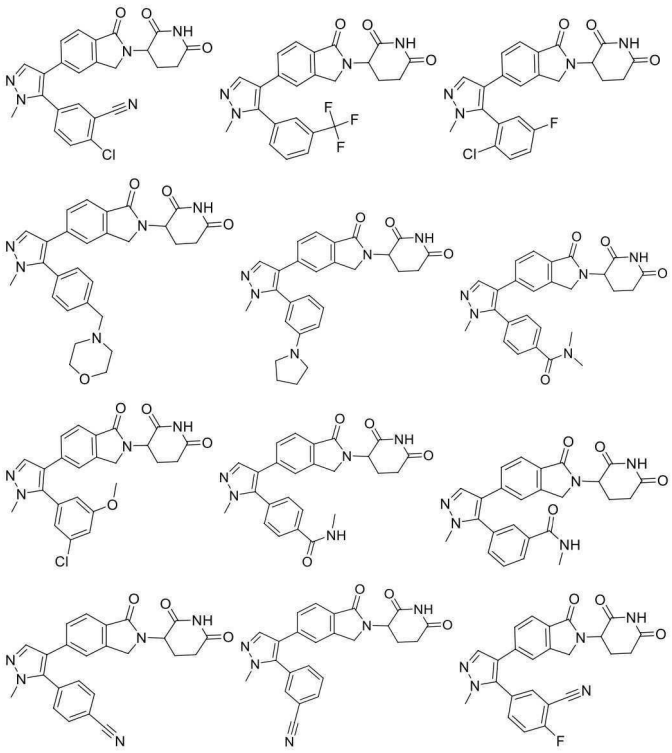
[0265] 

[0266] 

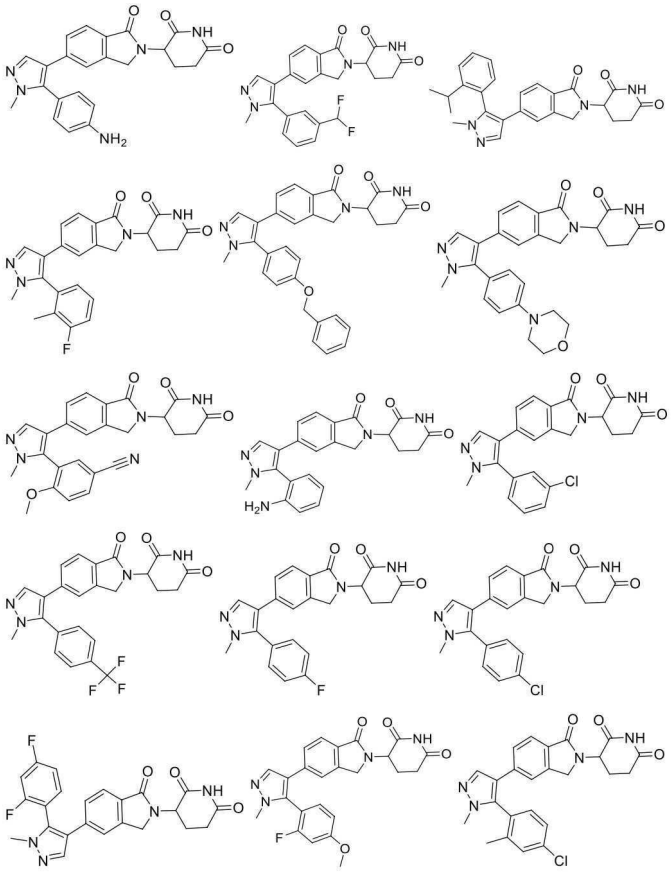
[0267]

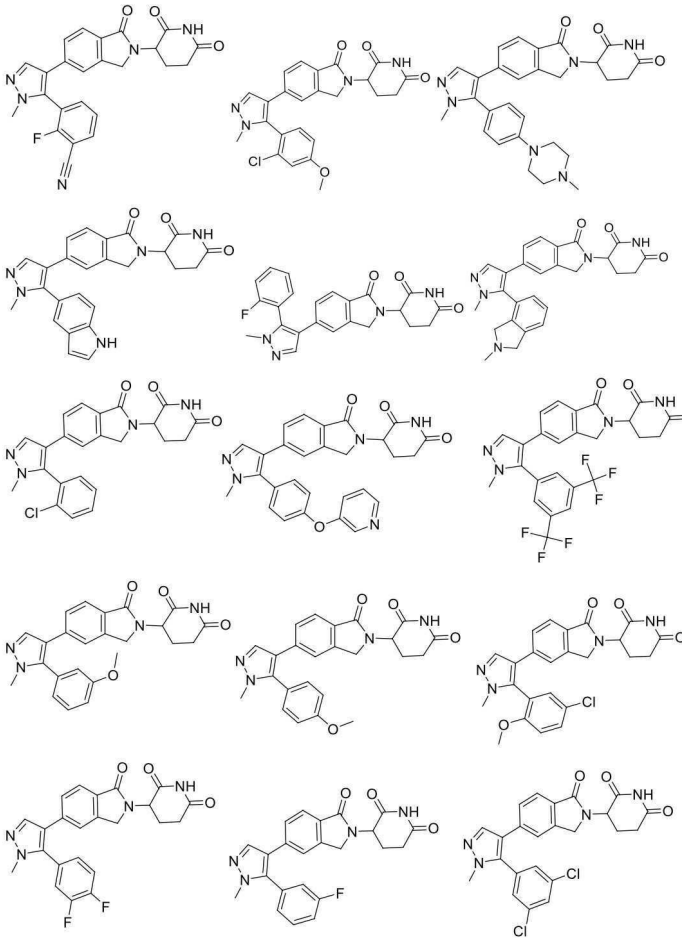
[0268] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:

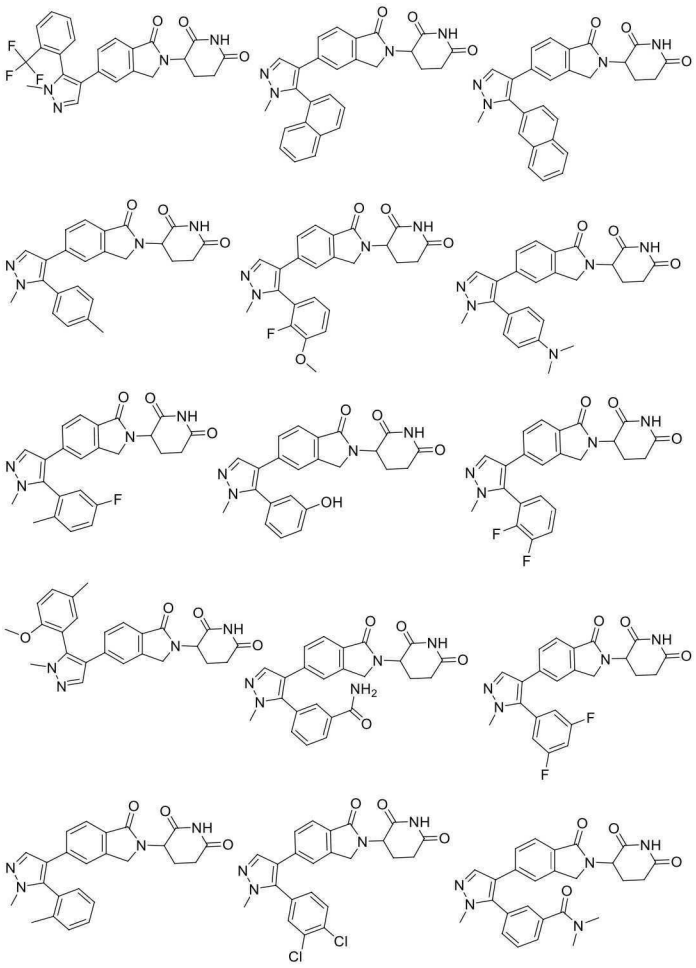
[0269]



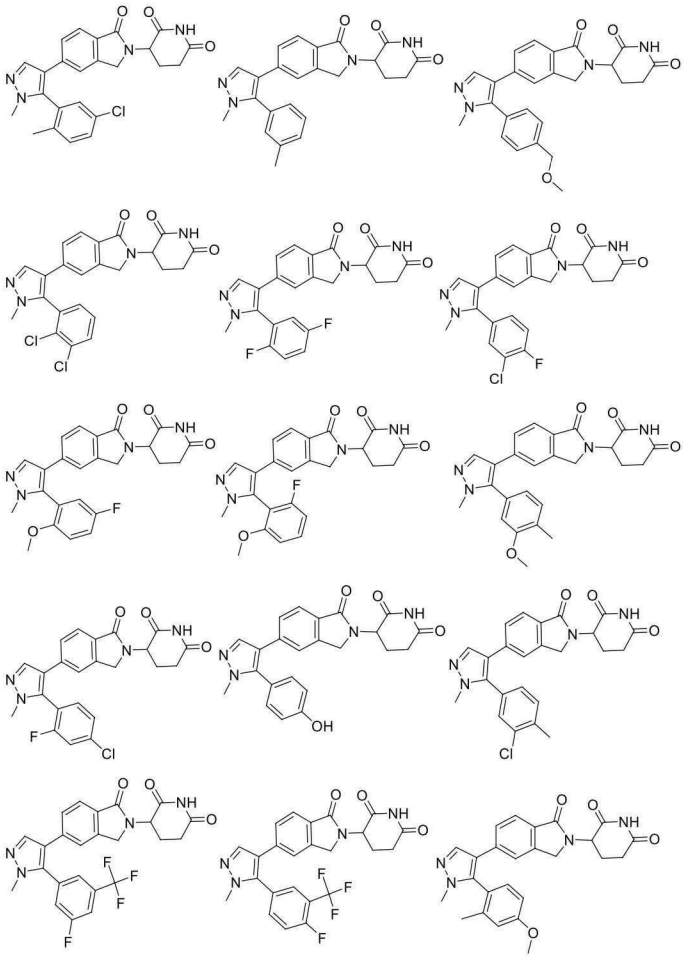
[0270]



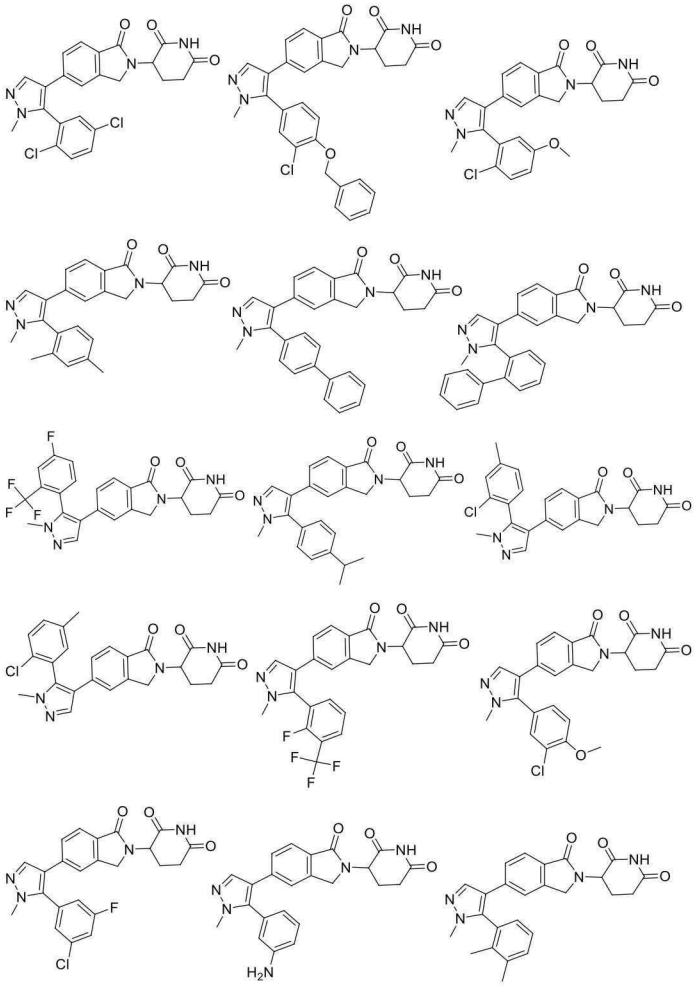
[0271] 



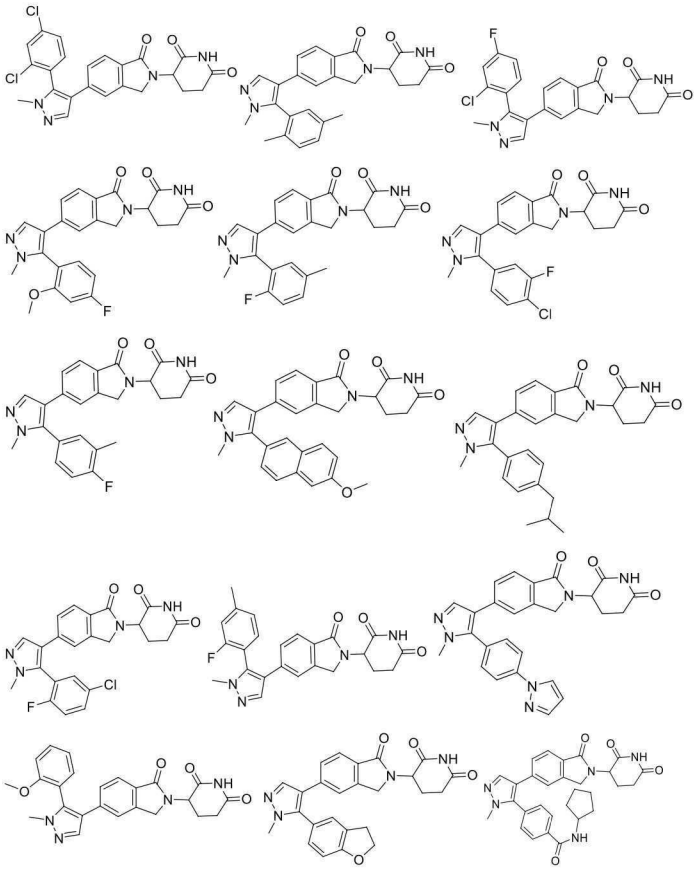
[0272]

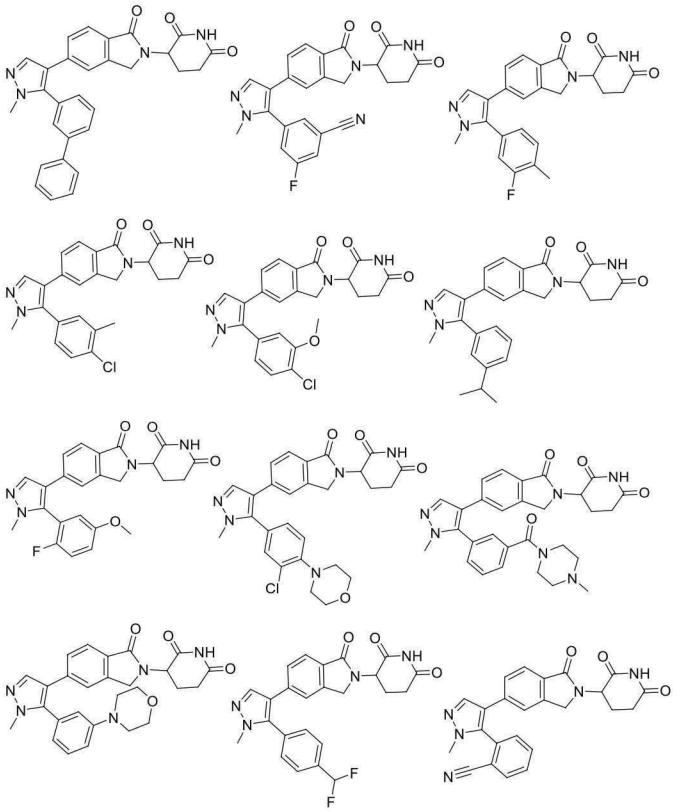
[0273] 

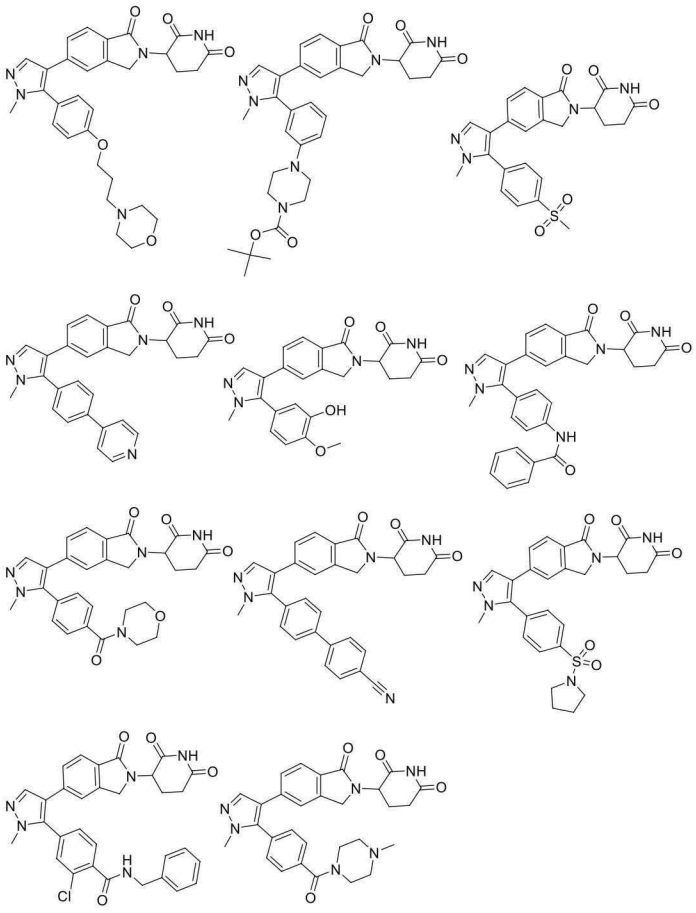
[0274]



[0275]

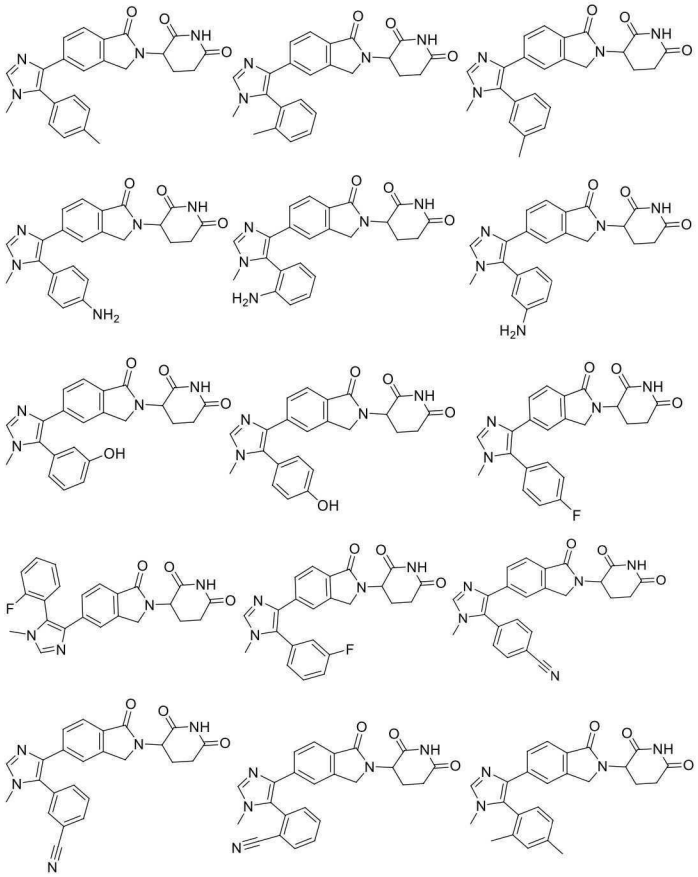


[0276] 

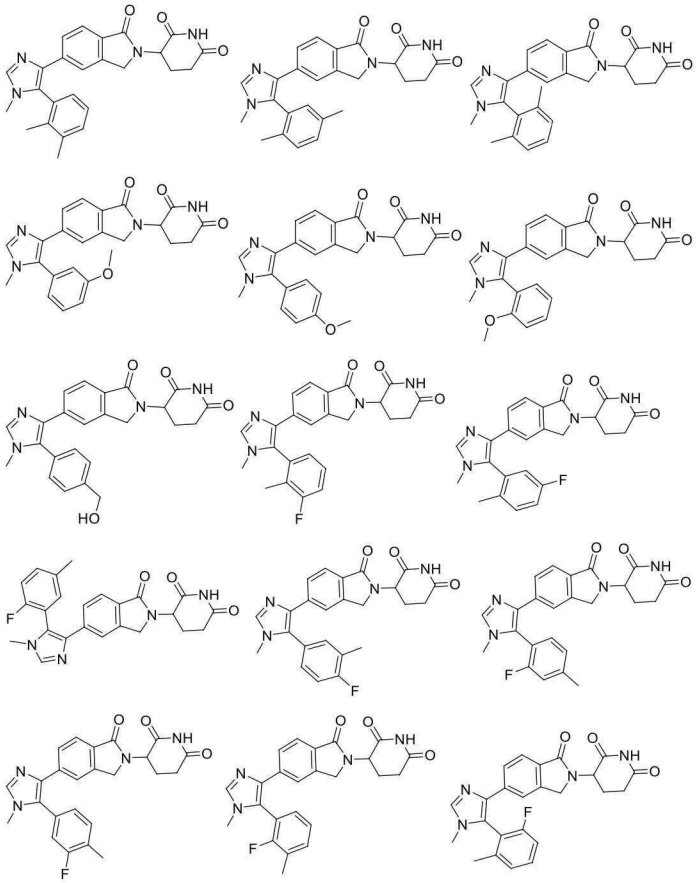
[0277] 

[0278] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:

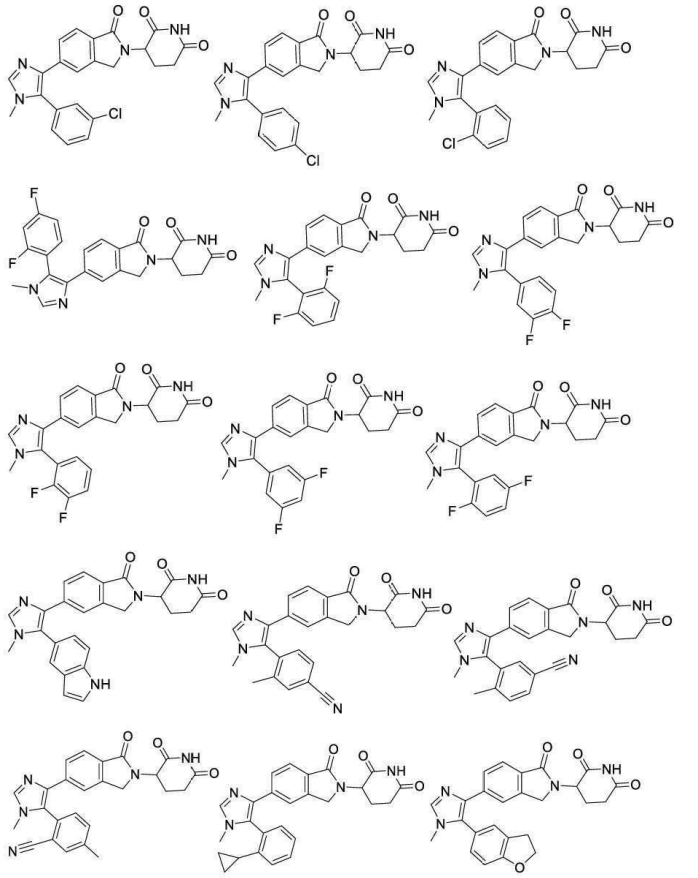
[0279]



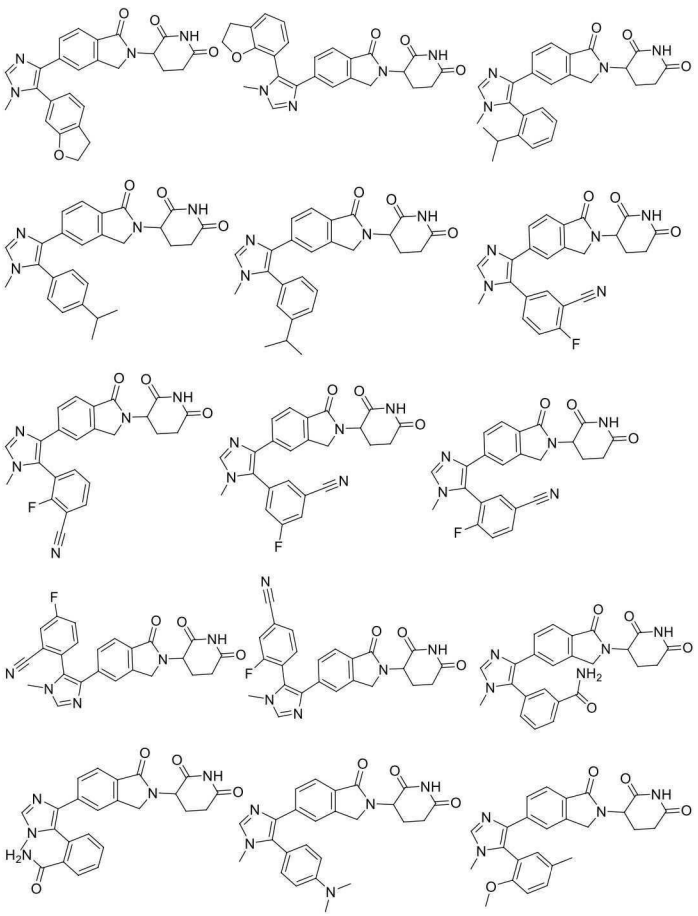
[0280]



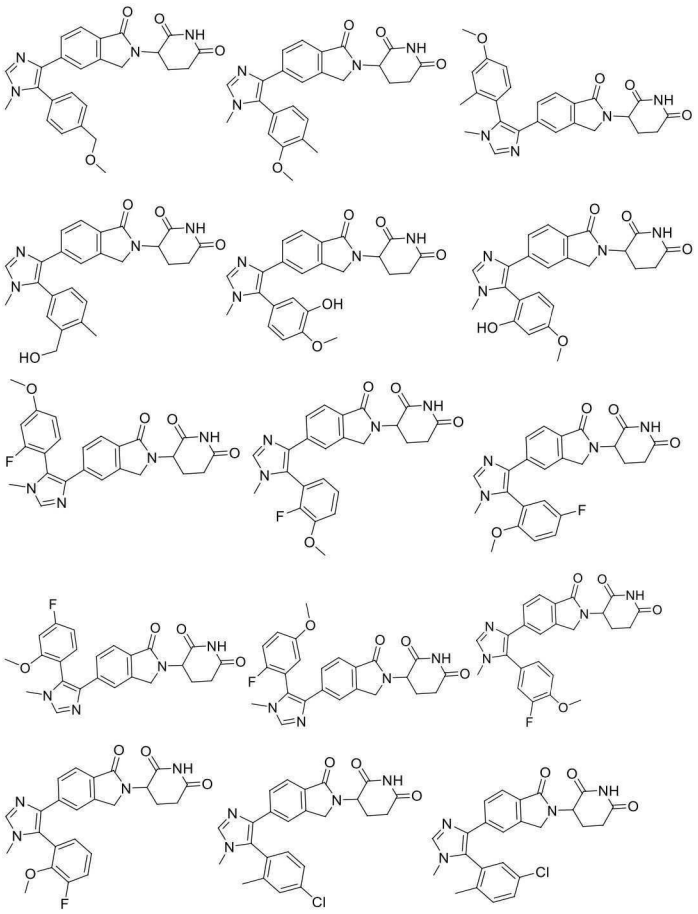
[0281]



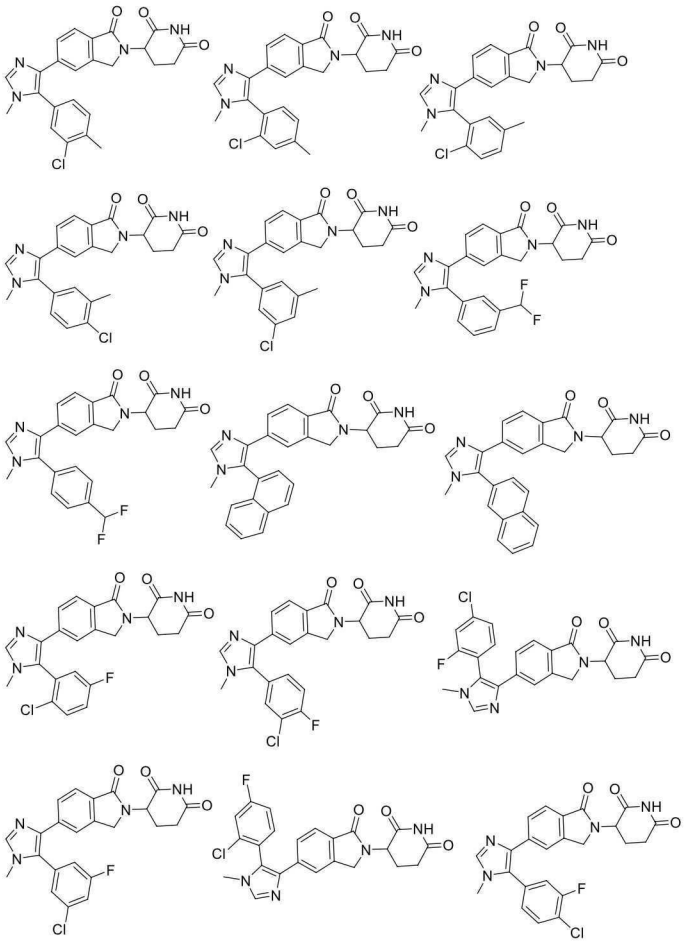
[0282]

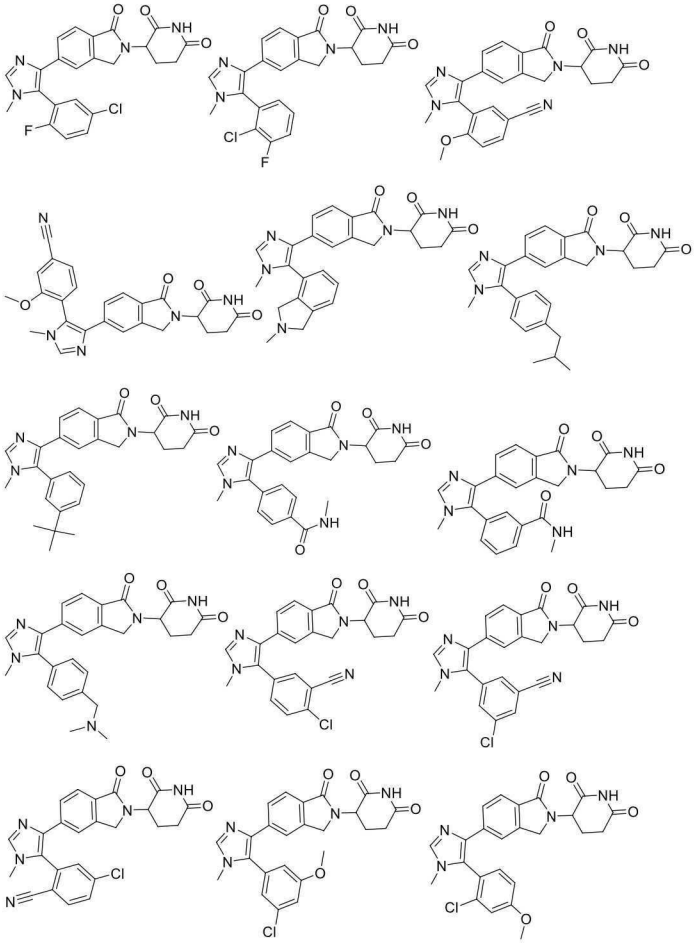


[0283]

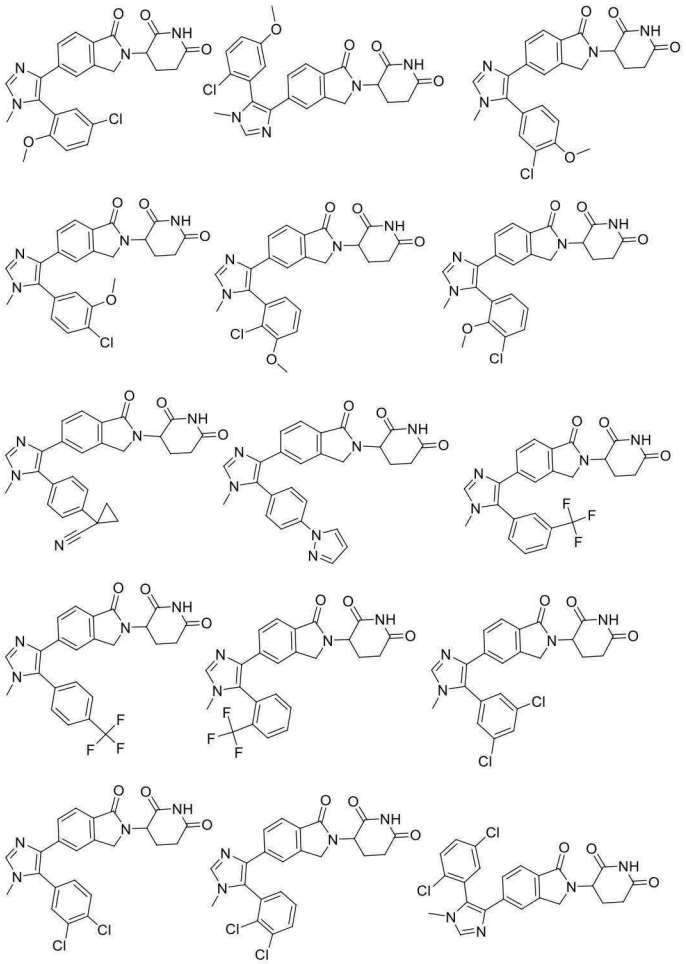


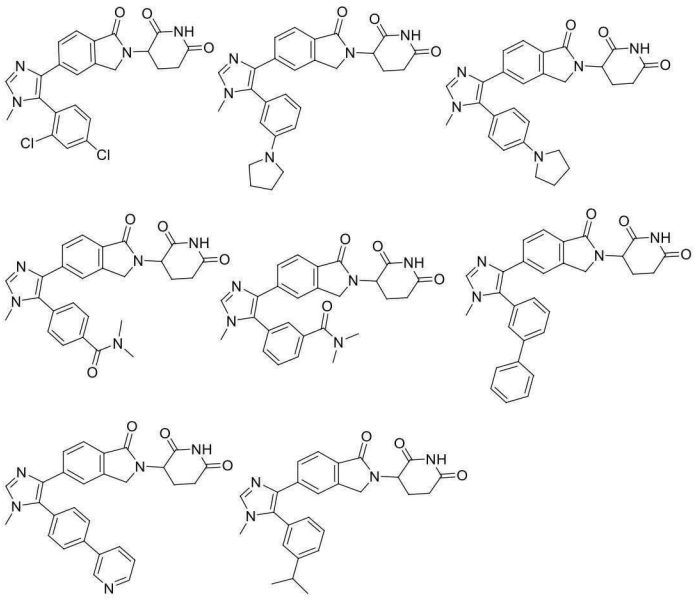
[0284]



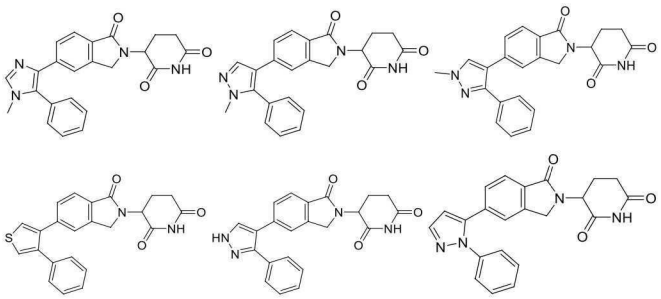


[0285]

[0286] 

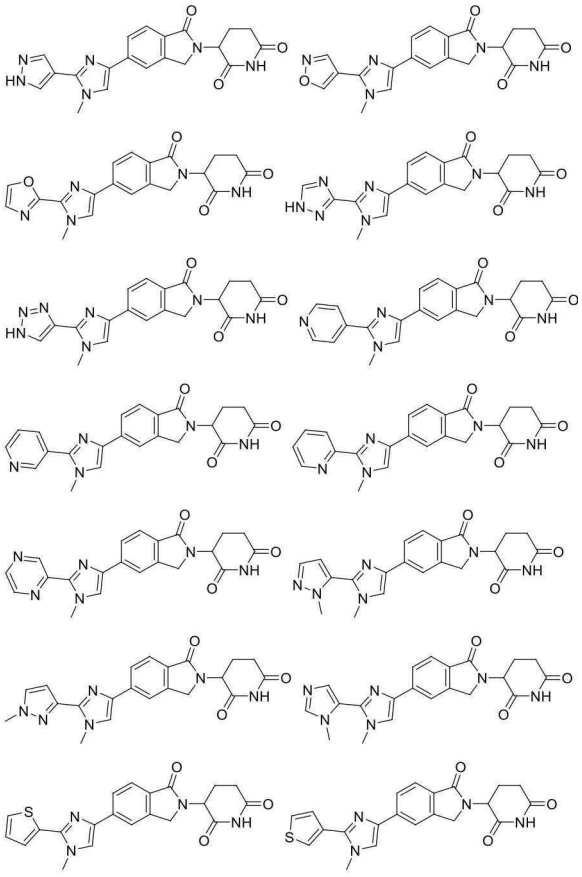
[0287] 

[0288] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:



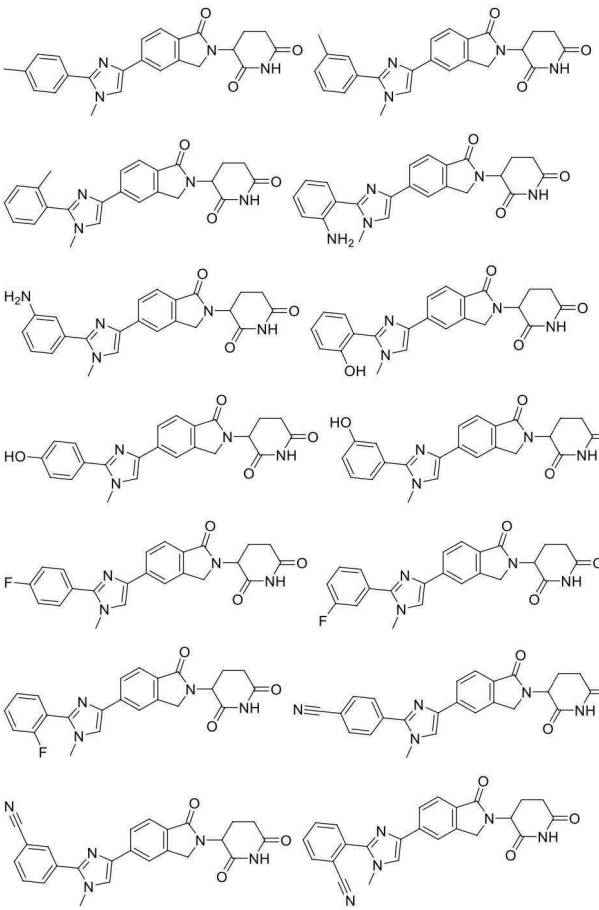
[0289]

[0290] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:

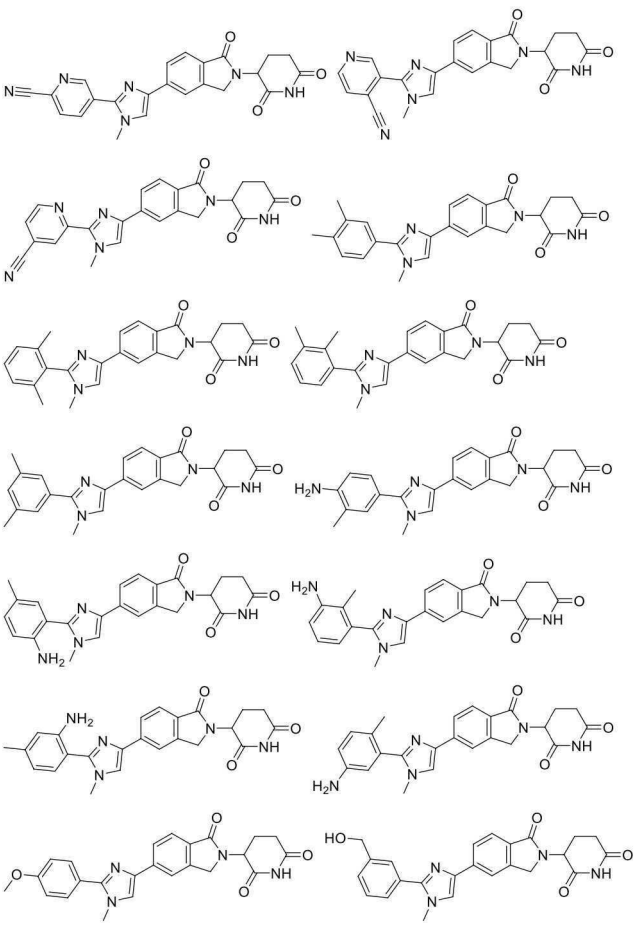


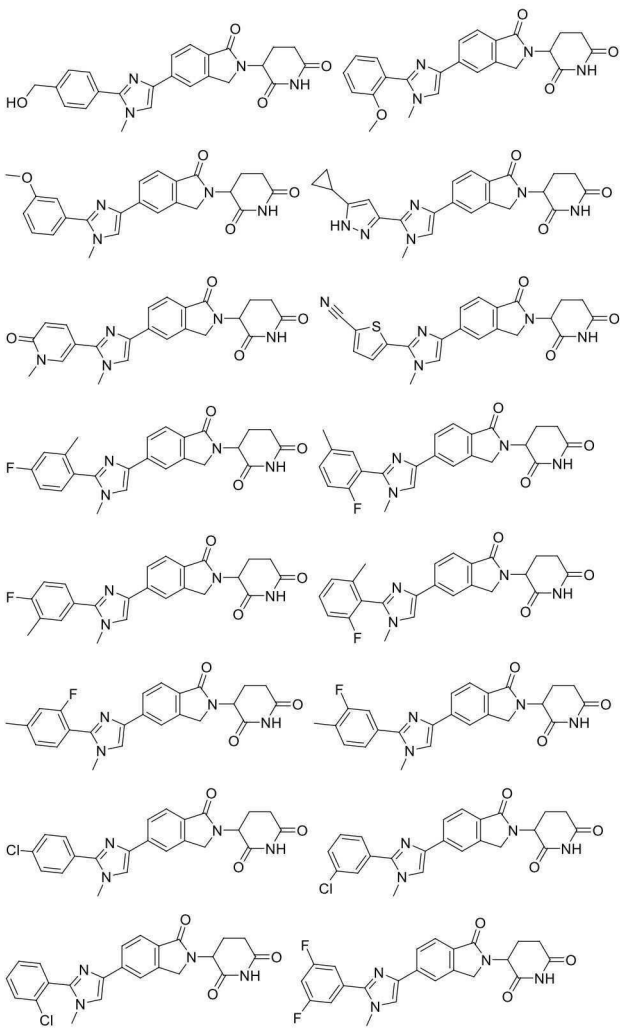
[0291]

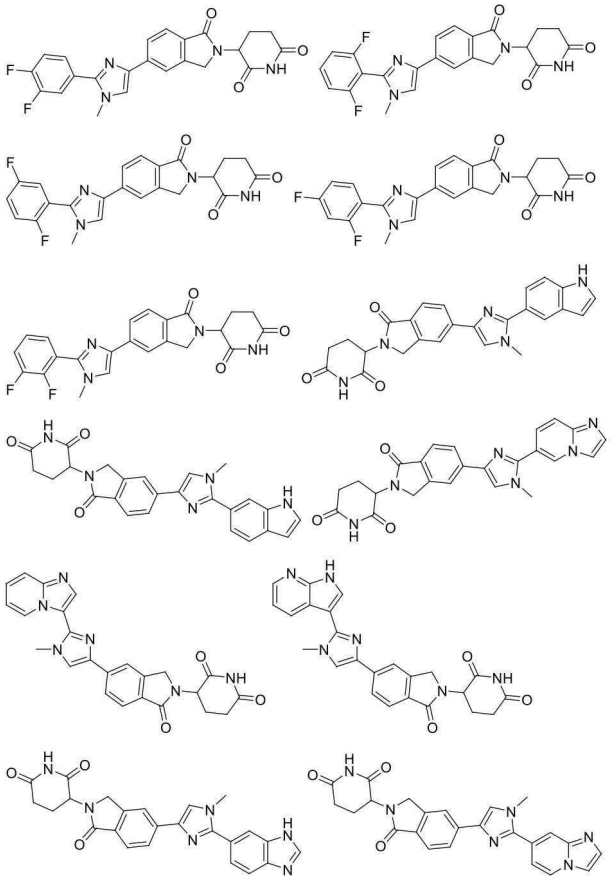
[0292]

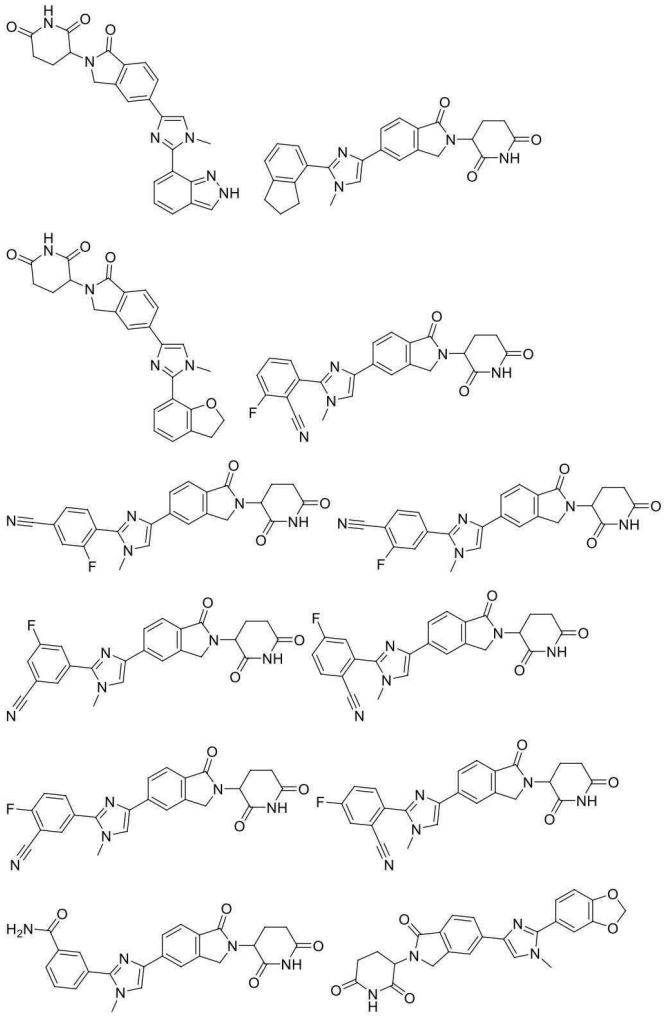


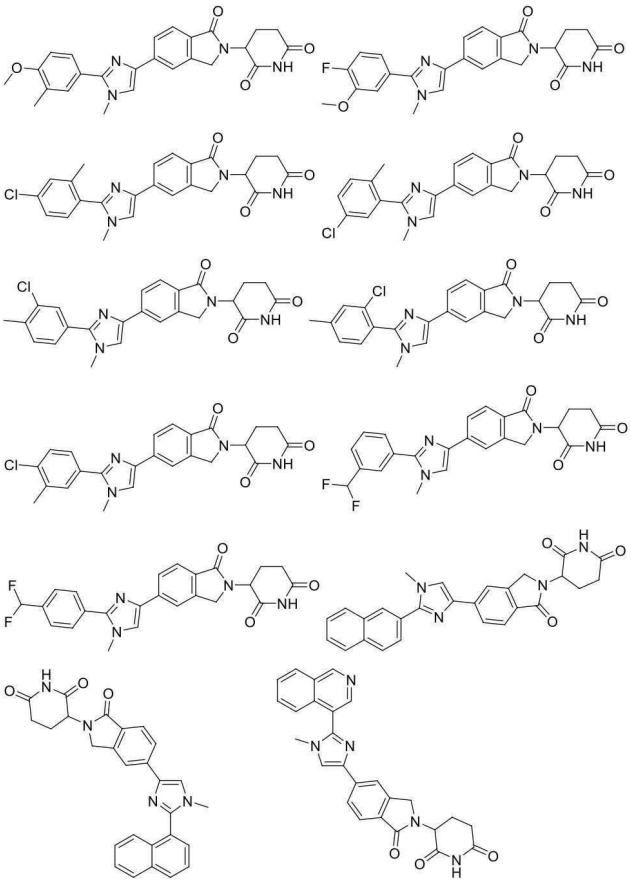
[0293]



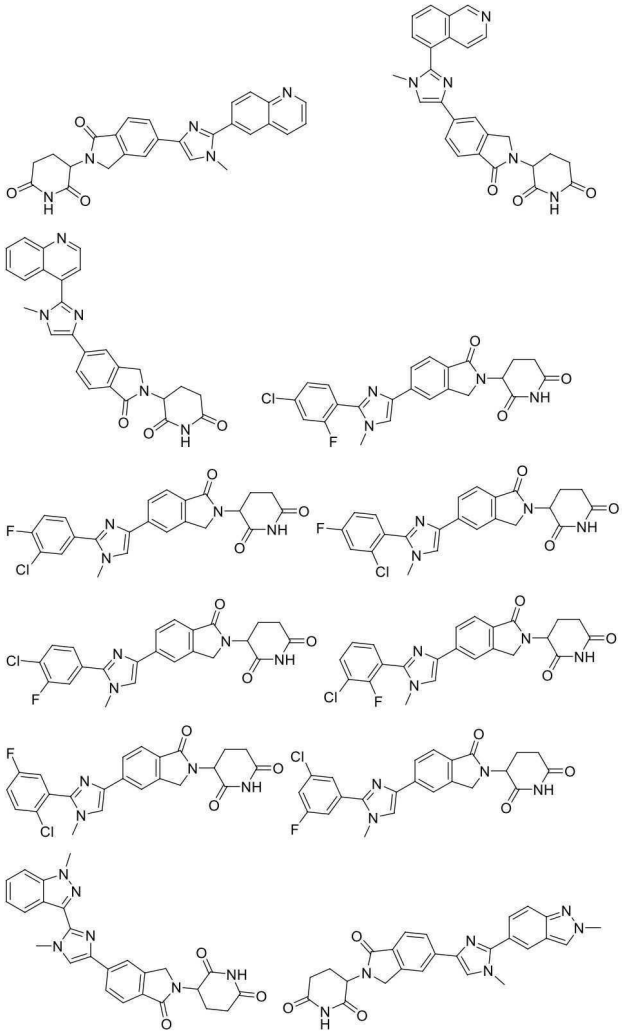
[0294] 

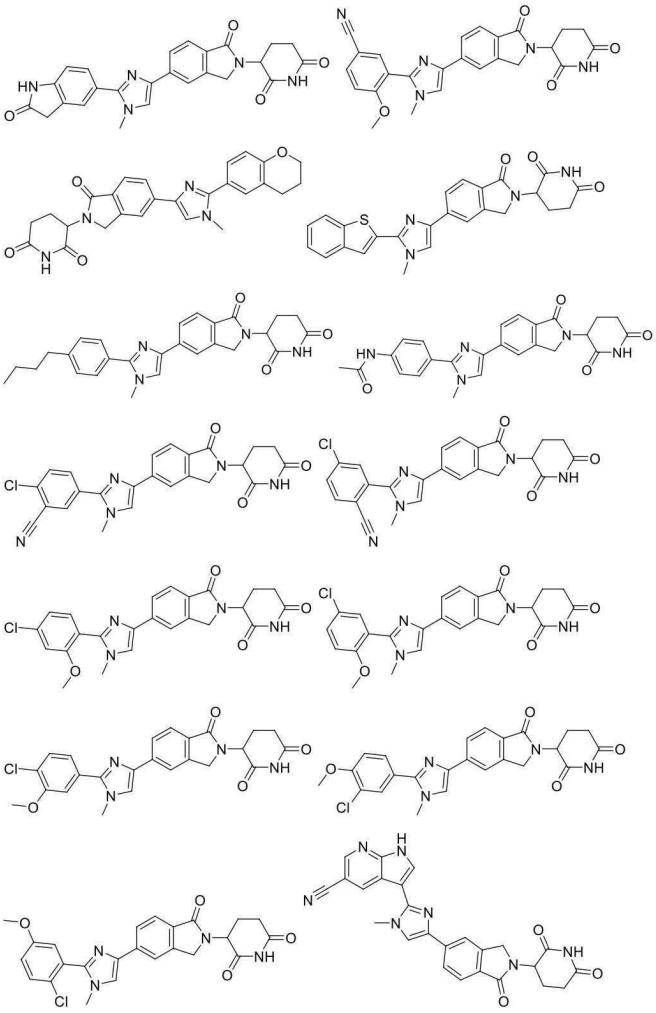
[0295] 

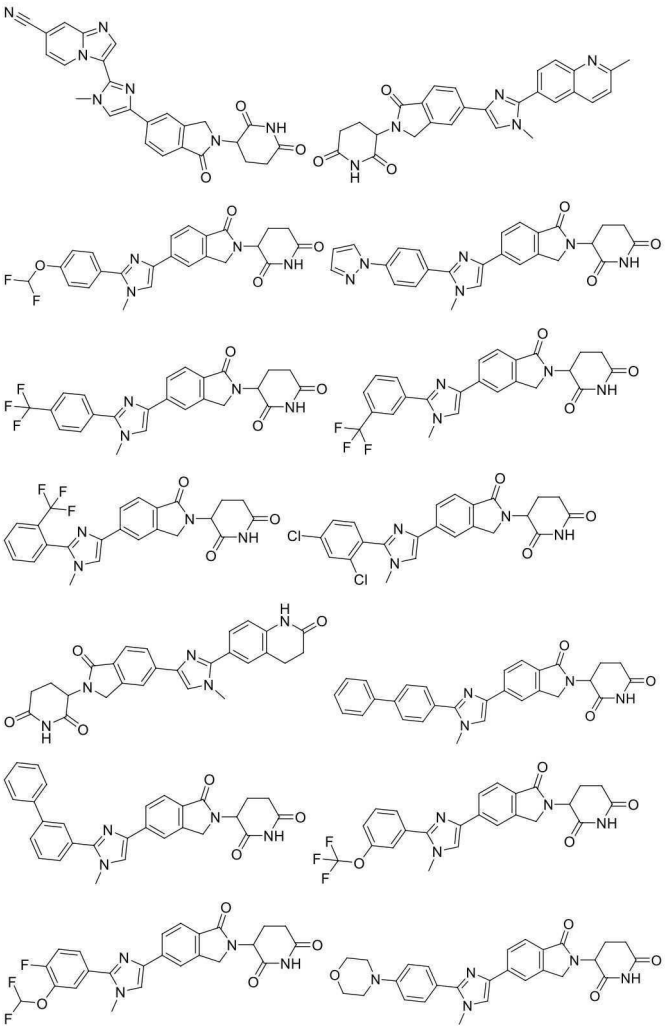
[0296] 

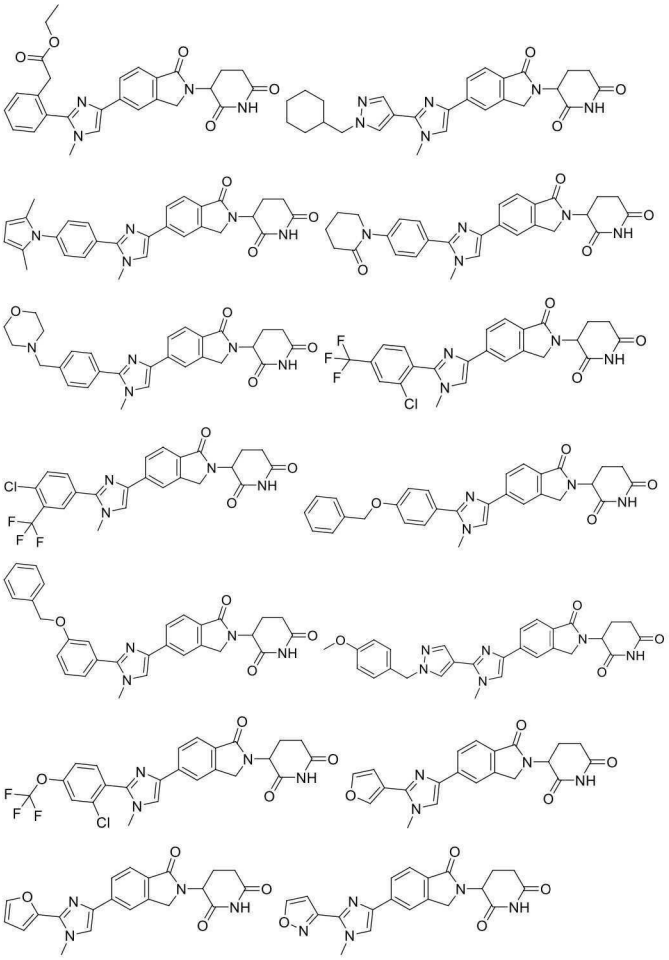


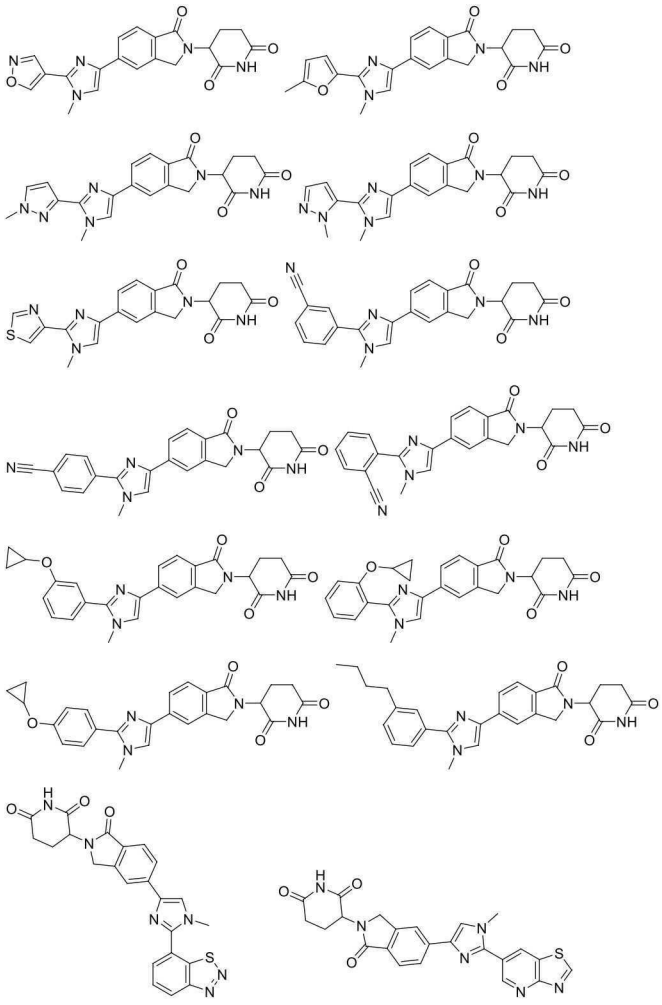
[0297]

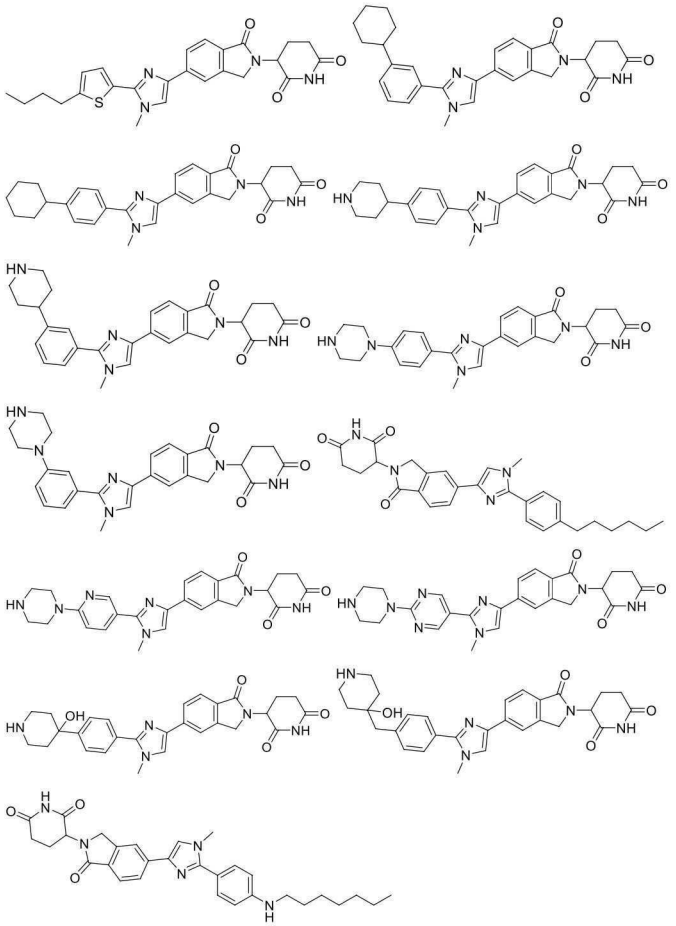
[0298] 

[0299] 

[0300] 

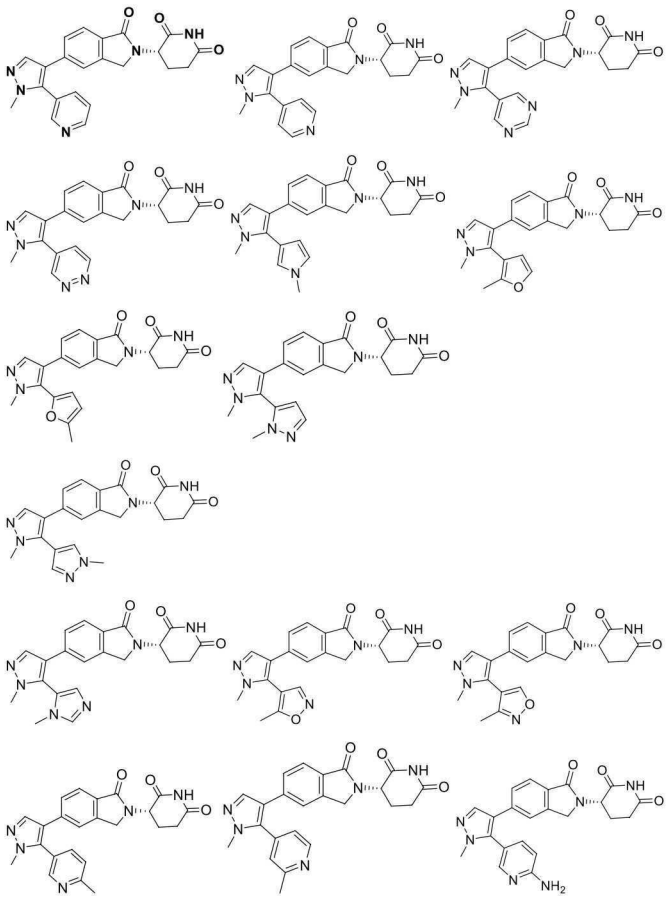
[0301] 

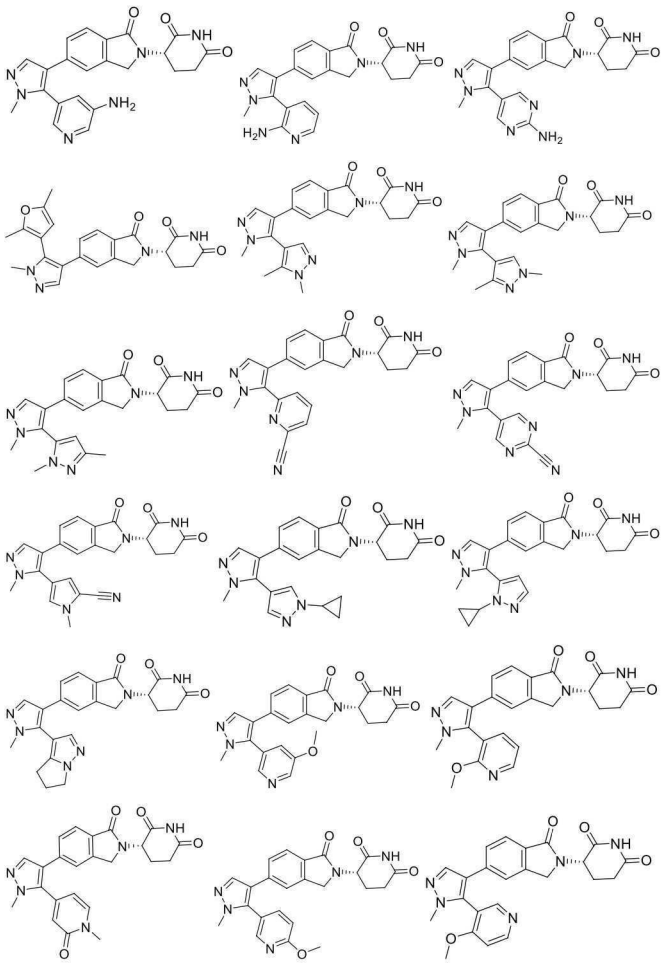
[0302] 



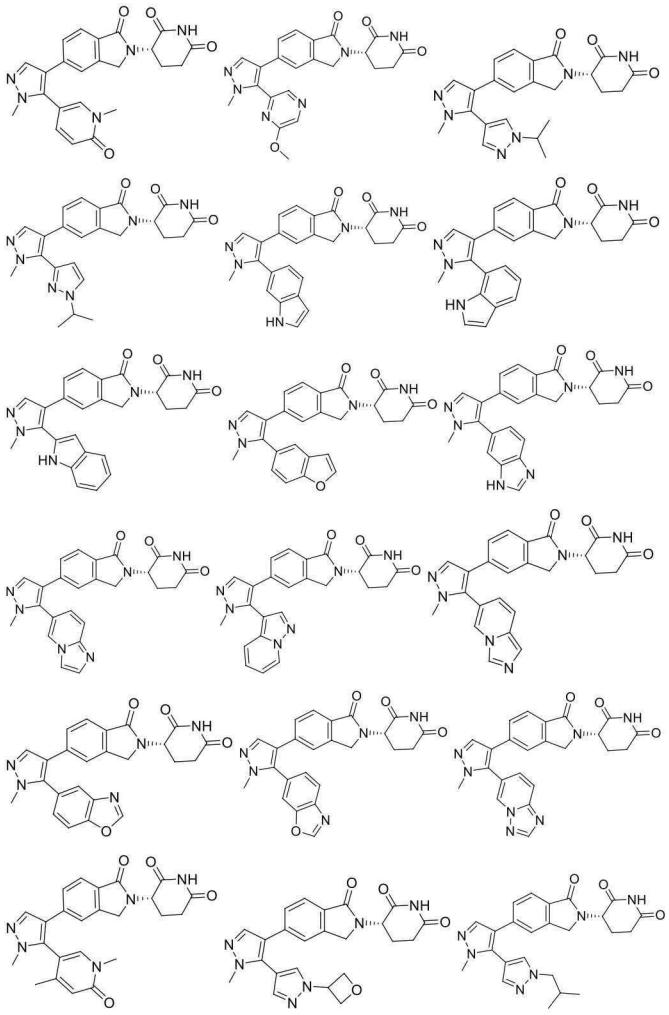
[0303]

[0304] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:

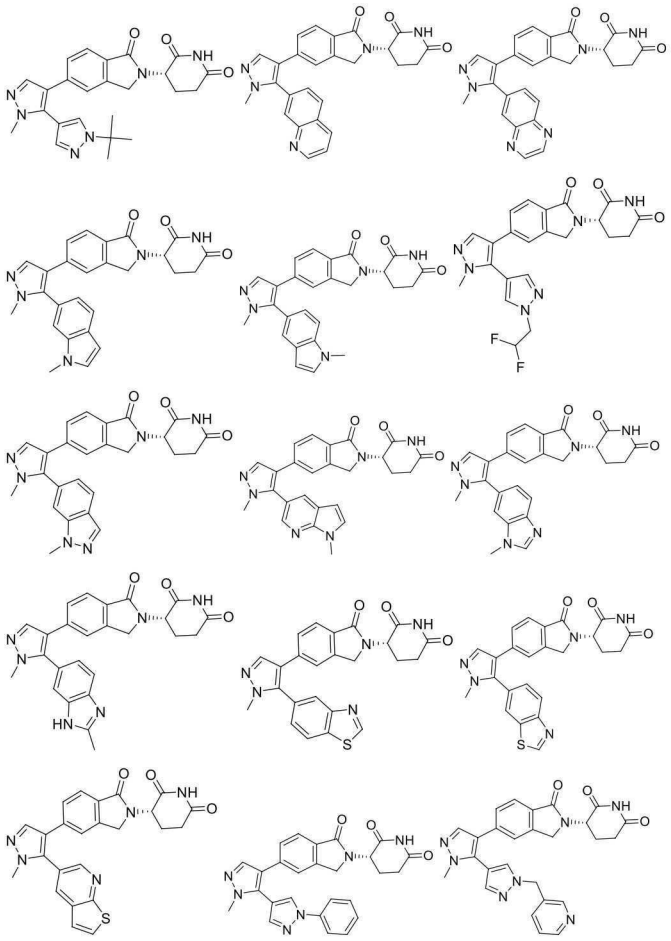
[0305] 

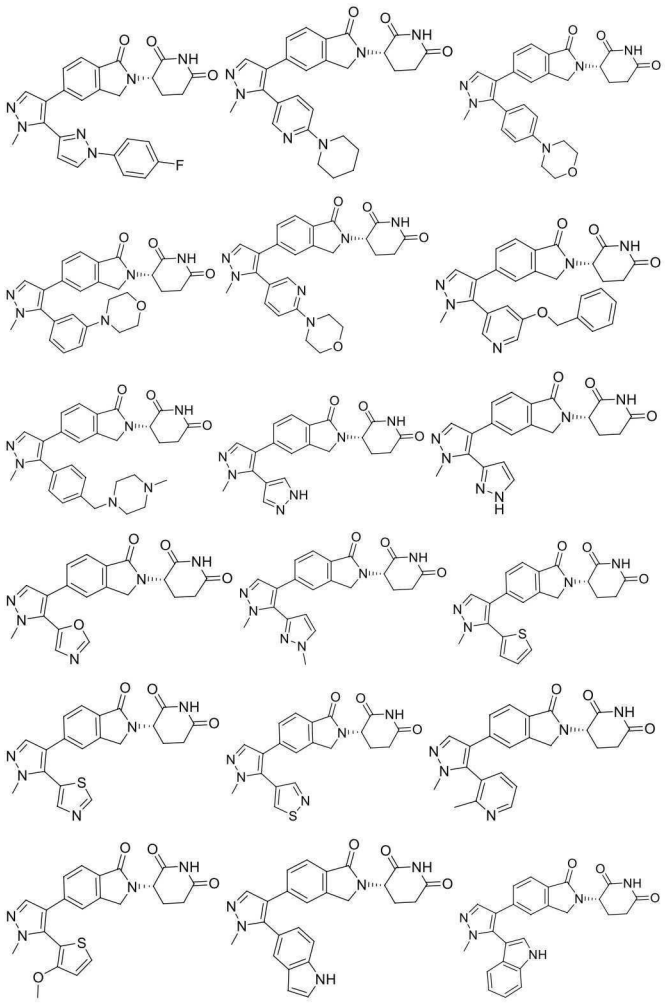


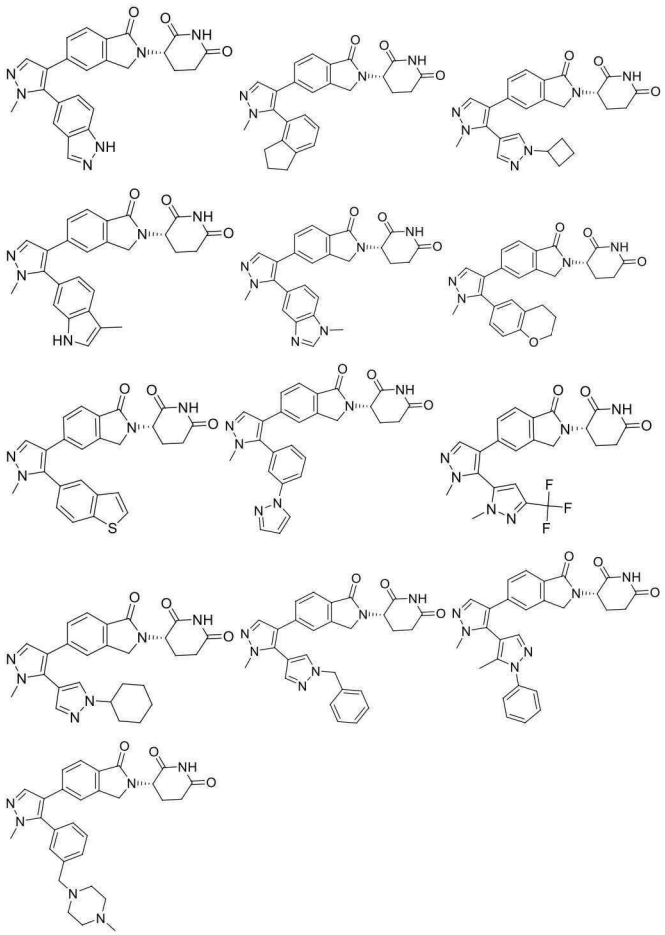
[0306]



[0307]

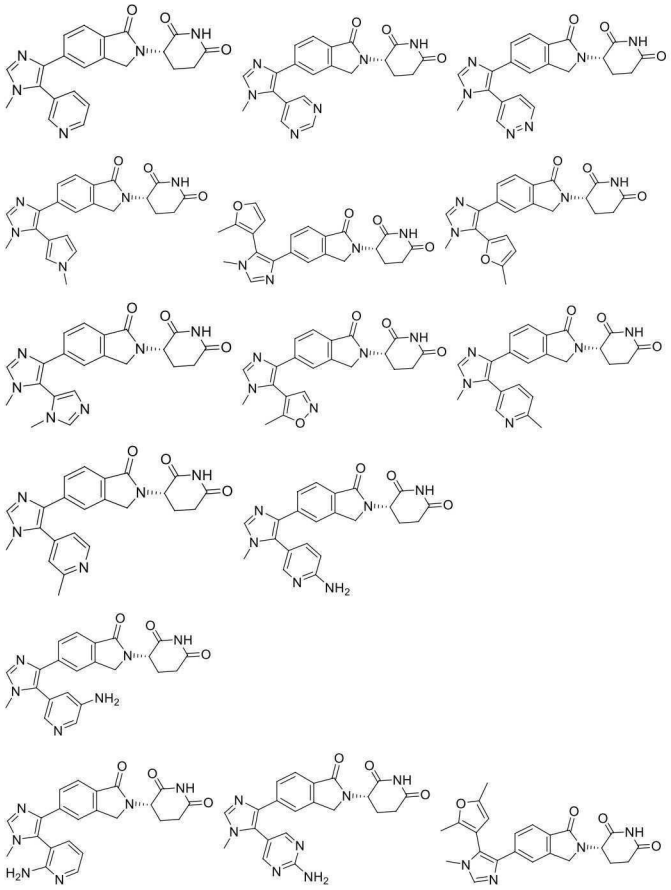
[0308] 

[0309] 

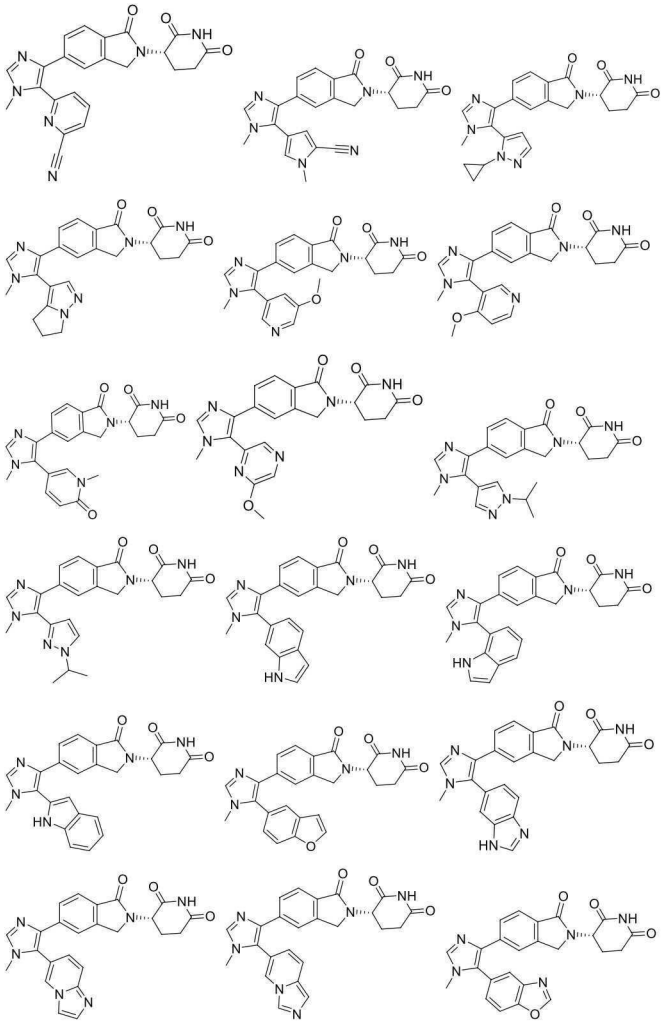


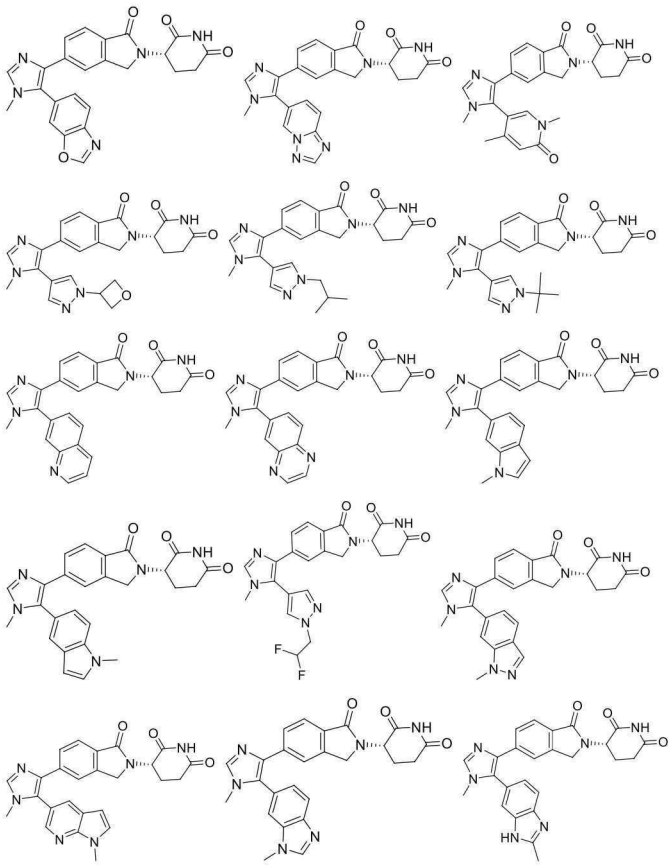
[0310]

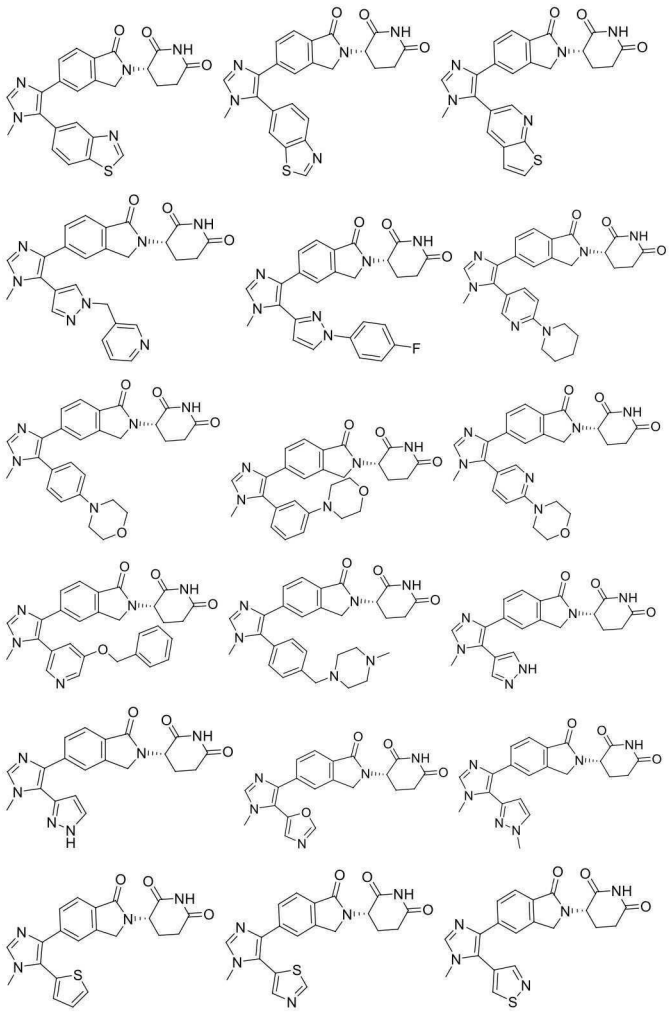
[0311] 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 조성물 및 방법에서 사용하기 위한 본원에서 제공된 화합물은 이하로부터 선택된다:

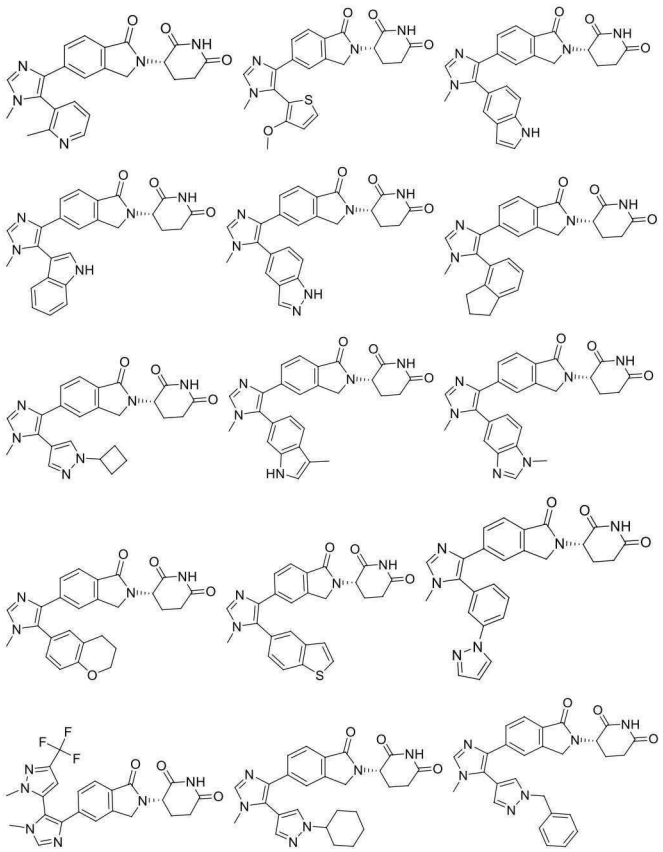


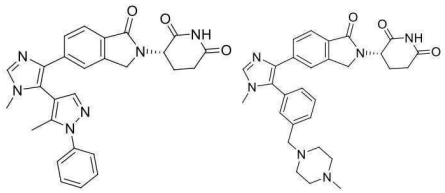
[0312]

[0313] 

[0314] 

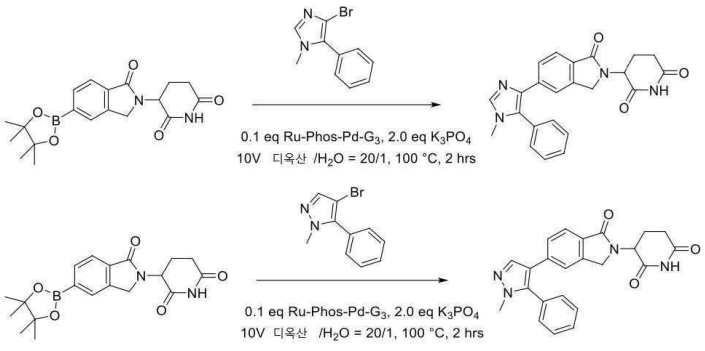
[0315] 

[0316] 

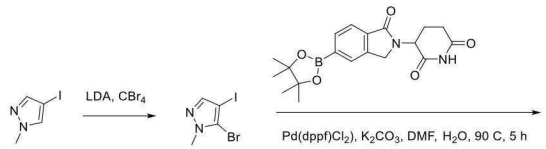
[0317] 

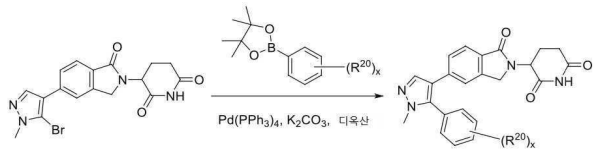
[0318] **III.화합물의 합성**

[0319] 본원에서 제공된 화합물은 상업적으로 이용 가능한 출발 물질로 시작하여 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 잘 알려진 표준 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물은 이하 나타낸 방법 중 하나에 따라 합성된다.

[0320] 

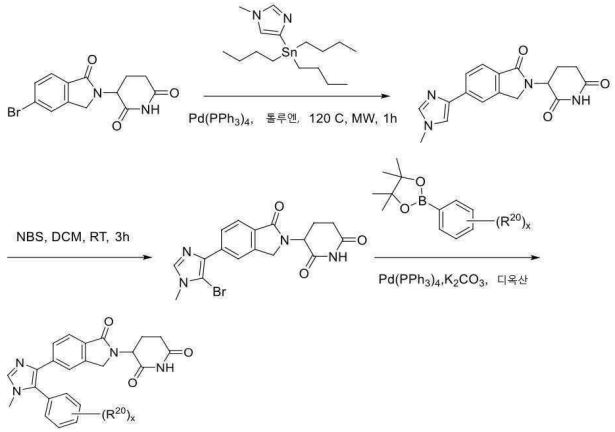
[0321] 또 다른 구체예에서, 화합물의 라이브러리(library)는 이하 나타낸 방법에 따라서 합성될 수 있다(참조예, WO 2021/226269, WO 2020/127685, WO 2010/068242):

[0322] 

[0323] 

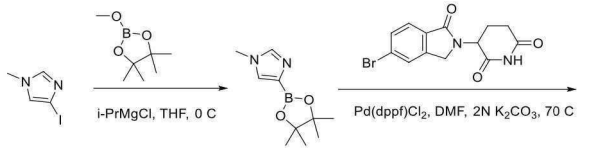
[0324] 상기 식에서, R^{20}은 본원에서 정의된 바와 같은 Ar 상의 치환체이고, x는 1 내지 5, 또는 1 내지 3, 또는 1 또는 2의 정수이다.

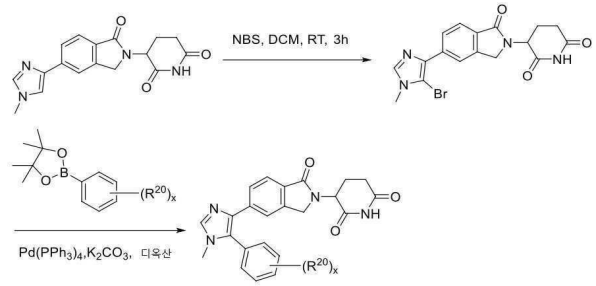
[0325] 또 다른 구체예에서, 화합물의 라이브러리는 이하 나타낸 방법에 따라서 합성될 수 있다(참조예, WO 2014/151945, WO 2010 068242):

[0326] 

[0327] 상기 식에서, R^{20}은 본원에서 정의된 바와 같은 Ar 상의 치환체이고, x는 1 내지 5, 또는 1 내지 3, 또는 1 또는 2의 정수이다.

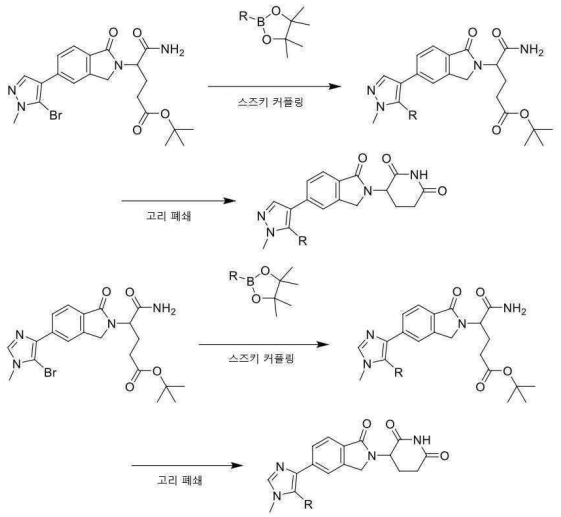
[0328] 또 다른 구체예에서, 화합물의 라이브러리는 이하 나타낸 방법에 따라서 합성될 수 있다(참조예, WO 2014/151945, WO 2010 068242):

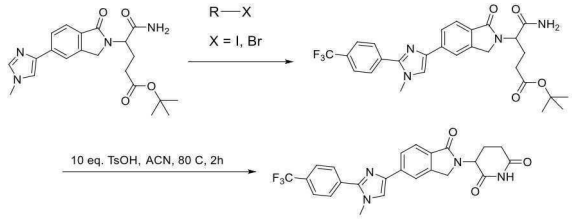
[0329] 

[0330] 

[0331] 상기 식에서, R^{20}은 본원에서 정의된 바와 같은 Ar 상의 치환체이고, x는 1 내지 5, 또는 1 내지 3, 또는 1 또는 2의 정수이다.

[0332] 또 다른 구체예에서, 화합물의 라이브러리는 이하 나타낸 방법 중 한 방법에 따라서 합성될 수 있다:

[0333] 

[0334] 

[0335] 상기 식에서 R은 상기 정의된 바와 같은 Ar이다.

[0336] **IV. 약제학적 조성물**

[0337] 본원에서 제공되는 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 본원에서 제공되는 하나 이상의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 함유한다.

[0338] 화합물은 경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 정제, 분산성 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 또는 엘릭서(elixir)와 같은 적합한 약제학적 제제로 제형화되거나 안과 또는 비경구 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액뿐만 아니라, 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기로 제형화될 수 있다. 전형적으로는, 상기 기재된 화합물은 본 기술분야에서 잘 알려진 기술 및 절차를 사용하여 약제학적 조성물로 제형화된다(참조예, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Seventh Edition 1999)

[0339] 조성물에서, 유효 농도의 하나 이상의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염이 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합된다. 특정의 구체예에서, 조성물 중의 화합물의 농도는, 투여 시, 본원에서 개시된 질환 또는 장애의 증상 및/또는 진행 중 하나 이상을 치료, 예방 또는 개선하는 양의 전달에 효과적이다.

[0340] 전형적으로는, 조성물은 단일 투여량 투여를 위해 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해서, 중량 분율의 화합물이 효과적인 농도로 선택된 비히클에 용해, 현탁, 분산 또는 그 밖의 방식으로 혼합되어, 치료된 상태가 완화되거나 개선되도록 한다. 본원에서 제공된 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 어떠한 그러한 담체를 포함한다.

[0341] 또한, 화합물은 조성물 중의 유일한 약제학적 활성 성분으로 제형화되거나 다른 활성 성분과 함께 조합될 수 있다. 종양-표적 리포솜과 같은 조직-표적 리포솜을 포함하는 리포손 현탁액이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로 적합할 수 있다. 이들은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 본 기술분야에서 알려진 바와 같이 제조될 수 있다. 요약하면, 다중층 소포(multilamellar vesicle: MLV)와 같은 리포솜은 플라스크 내부에서 에그 포스파티딜 콜린(egg phosphatidyl choline)과 뇌 포스파티딜 세린(brain phosphatidyl serine)(7:3 몰 비율)을 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 2가 양이온이 없는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 본원에서 제공된 화합물의 용액이 첨가되고 지질 필름이 분산될 때까지 플라스크가 쉐이킹(shaking)된다. 생성된 소포를 세척하여 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리하여 펠릿화하고, 이어서, PBS에 현탁시킨다.

[0342] 활성 화합물은 치료되는 대상체에서 바람직하지 않은 부작용이 없는 상태에서 치료학적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 담체에 포함된다. 치료 유효 농도는 본원에서 기재된 시험관내 및 생체내 시스템에서 화합물을 시험하고, 이어서, 인간에 대한 투여량을 위해 그로부터 외삽함으로써 경험적으로 결정할 수 있다. 일부 실시예에서, 활성 화합물은 약물의 치료 유효인 농도를 달성하는 방법으로 투여된다. 일부 구체예에서, 동반 진단(참조예, Olsen D 및 Jorgensen J T, Front. Oncol., 2014 May 16, 4:105, doi: 10.3389/fonC.2014.00105)이 특정 대상체 또는 대상체 집단에서 활성 화합물의 치료학적 농도와 안전 프로필을 결정하기 위해서 사용된다.

[0343] 약제학적 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화 및 배설 속도, 화합물의 물리화학적 특성, 투여 일정 및 투여량뿐만 아니라, 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 다른 요인에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 전달되는 양은 본원에서 개시된 질환 또는 장애의 증상 중 하나 이상을 완화하기에 충분하다.

[0344] 특정의 구체예에서, 치료 유효 투여량은 약 0.1ng/mL 내지 약 50-100㎍/mL의 활성 성분의 혈청 농도를 생성해야 한다. 일 구체예에서, 약제학적 조성물은 일일 체중 1kg당 약 0.001mg에서 약 2000mg의 화합물의 투여량을 제공한다. 약제학적 투여량 단위 형태는 투여량 단위 형태당 약 1mg에서 약 1000mg, 특정의 구체예에서는 약 10에서 약 500mg의 필수 활성 성분 또는 필수 성분들의 조합을 제공하도록 제조된다.

[0345] 활성 성분은 한 번에 투여되거나, 시간 간격으로 투여되는 여러 개의 더 작은 투여량으로 나누어질 수 있다. 정확한 투여량과 치료 기간은 치료되는 질환의 함수이며 알려진 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터의 외삽에 의해서 경험적으로 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 농도와 투여량 값은 완화될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다는 점에 유의해야 한다. 또한, 특정 대상체의 경우, 특정 투여량 요법은 시간이 지남에 따라 개인의 필요와 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정되어야 하며, 본원에서 기재된 농도 범위는 단지 예시일 뿐이며 청구된 조성물의 범위 또는 실행을 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것을 추가로 이해해야 한다.

[0346] 따라서, 효과적인 농도 또는 양의 본원에서 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 전신, 국부 또는 국소 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클과 혼합되어 약제학적 조성물을 형성시킨다. 화합물은 하나 이상의 증상을 개선하거나, 치료, 진행을 지연시키거나 예방하기에 효과적인 양으로 포함된다. 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 활성 화합물의 흡수, 조직 분포, 불활성화, 배설 속도, 투여 일정, 투여량, 특정 제형뿐만 아니라, 본 기술분야에서 공지된 그 밖의 인자에 좌우될 것이다.

[0347] 조성물은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 척추강내, 점막, 피부, 경피, 협측, 직장, 국부, 국소, 비강 또는 흡입을 포함한 적합한 경로에 의해서 투여되도록 의도된다. 경구 투여의 경우에, 캡슐과 정제가 제형화할 수 있다. 조성물은 액체, 반-액체 또는 고체 형태이며, 각각의 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화된다.

[0348] 비경구, 피내, 피하 또는 국부 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 이하 성분 중 어떠한 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석예, 예컨대, 주사용수, 식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디메틸 아세트아미드 또는 그 밖의 합성 용매; 항균제, 예컨대, 벤질 알코올 및 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 및 소듐 바이설페이트; 킬레이트화제, 예컨대, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA); 완충제, 예컨대, 아세테이트, 시트레이트, 및 포스페이트; 긴장성 조절제, 예컨대, 소듐 클로라이드 또는 덱스트로스. 비경구 제제는 유리, 플라스틱 또는 그 밖의 적합한 재료로 제조된 앰플, 펜(pen), 일회용 주사기 또는 단일 또는 다중 투여 바이알에 넣어질 수 있다.

[0349] 화합물이 불충분한 용해도를 나타내는 경우에, 화합물을 용해시키는 방법이 사용될 수 있다. 그러한 방법은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려져 있으며, 이로 한정되는 것은 아니지만, 공용매, 예컨대, 디메틸설폭사이드(DMSO)를 사용하거나, 계면활성제, 예컨대, TWEEN®을 사용하거나, 소듐 바이카르보네이트 수용액에 용해시킴을 포함한다.

[0350] 화합물(들)을 혼합하거나 첨가하면, 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 또는 에멀션 등일 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클에서의 화합물의 용해도를 포함한 많은 인자에 좌우된다. 유효 농도는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 증상을 개선하기에 충분하며, 경험적으로 결정될 수 있다.

[0351] 약제학적 조성물은 단위 투여형, 예컨대, 적절한 양의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 경구 용액 또는 현탁액, 및 오일-워터 에멀션으로 인

간 및 동물에게 투여되도록 제공된다. 약제학적 치료 활성 화합물 및 그 염은 단위 투여형 또는 다중 투여형으로 제형화되고 투여된다. 본원에서 사용되는 단위 투여형은 인간 및 동물 대상체에 적합한 물리적으로 분리된 단위를 나타내며, 본 기술분야에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된다. 각각 단위 투여는 요망되는 약제학적 담체, 비히클 또는 희석제와 함께 요망되는 치료 효과를 생성하기에 충분한 미리 정해진 양의 치료 활성 화합물을 함유한다. 단위 투여형의 예는 앰플 및 주사기, 개별 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위 투여형은 분획 또는 그 배수로 투여될 수 있다. 다중 투여형은 분리된 단위 투여형으로 투여되도록 단일 용기에 포장된 복수의 동일한 단위 투여형이다. 다중 투여형의 예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 파인트(pint) 또는 갤런의 병을 포함한다. 따라서, 다중 투여형은 포장에 분리되지 않은 복수의 단위 투여량이다.

[0352] 지속-방출 제제가 또한 제조될 수 있다. 지속-방출 제제의 적합한 예는 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 이러한 매트릭스는 성형된 제품, 예를 들어, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속-방출 매트릭스의 예로는 이온토포레시스 패치(iontophoresis patch), 폴리에스터, 하이드로젤(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락타이드, L-글루탐산과 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, LUPRON DEPOT™(락트산-글리콜산 코폴리머와 류프롤리드 아세테이트로 구성된 주사용 미세구체)과 같은 분해성 락트산-글리콜산 코폴리머, 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다. 폴리머, 예컨대, 에틸렌-비닐 아세테이트 및 락트산-글리콜산은 100일 이상 분자를 방출할 수 있지만, 특정 하이드로젤은 더 짧은 시간 동안 단백질을 방출한다. 캡슐화된 화합물이 체내에 오랫동안 머무르면, 이들은 37℃의 습기에 노출되어 변성되거나 응집되어, 생물학적 활성을 상실하고 그들의 구조가 변경될 수 있다. 관련 작용 메커니즘에 따라 안정화를 위한 합리적인 전략이 고안될 수 있다. 예를 들어, 응집 메커니즘이 티오-디설파이드 상호 교환을 통한 분자간 S--S 결합 형성인 것으로 밝혀진 경우에,안정화는 설프하이드릴 잔류물을 변형시키고, 산성 용액으로부터 동결 건조시키고, 수분 함량을 제어하고, 적절한 첨가제를 사용하고, 특정 폴리머 매트릭스 조성물을 개발함으로써 달성될 수 있다.

[0353] 0.005% 내지 100% 범위의 활성 성분을 함유하고 나머지는 비독성 담체로 구성된 투여형 또는 조성물이 제조될 수 있다. 경구 투여의 경우에, 약제학적으로 허용되는 비독성 조성물은 일반적으로 사용되는 부형제, 예를 들어, 약제학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 활석(talcum), 셀룰로오스 유도체, 소듐 크로스카르멜로스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카르보네이트 또는 소듐 사카린의 통합에 의해서 형성된다. 그러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 분말 및 지속 방출 제형, 예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템, 및 생분해성, 생체적합성 폴리머, 예컨대, 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜산, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산 등을 포함한다. 이들 조성물의 제조 방법은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려져 있다. 고려된 조성물은 약 0.001% 내지 100%의 활성 성분을 함유할 수 있고, 특정의 구체예에서는 약 0.1 내지 85% 또는 약 75 내지 95%의 활성 성분을 함유할 수 있다.

[0354] 활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염은 신체로부터의 신속한 제거에 대해서 화합물을 보호하는 담체, 예컨대, 시한 방출 제형 또는 코팅(time release formulations or coatings)과 함께 제조될 수 있다.

[0355] 조성물은 요망되는 특성의 조합을 얻기 위해 다른 활성 화합물을 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 염은 또한 상기 언급된 하나 이상의 질환 또는 의학적 병태, 예컨대, 산화 스트레스와 관련된 질환을 치료하는 데 가치가 있는 것으로 일반 기술 분야에서 알려진 다른 약리학적 제제와 함께 치료 또는 예방 목적으로 유리하게 투여될 수 있다. 이러한 조합 치료법은 본원에서 제공된 조성물 및 치료 방법의 추가 양태를 구성한다는 것을 이해해야 한다.

[0356] 본원에서 제공된 락토오스 비함유 조성물은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고, 예를 들어 미국 약전(USP) SP(XXI)/NF(XVI)에 나열되어 있는 부형제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 락토오스 비함유 조성물은 활성 성분, 결합제/충전제 및 윤활제를 약제학적으로 상용되고 약제학적으로 허용되는 양으로 함유한다. 예시적인 락토오스 비함유 투여형은 활성 성분, 미세결정질 셀룰로오스, 전호화 전분(pre-gelatinized starch) 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한다.

[0357] 추가로, 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 무수 약제학적 조성물 및 투여형이 포함된다. 예를 들어, 물(예, 5%)의 첨가는 제약 분야에서 저장 수명이나 시간에 따른 제형의 안정성과 같은 특성을 결정하기 위해서 장기 보관을 시뮬레이션하여수단으로 널리 받아들여진다. 참조예, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. 실제로, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 가속화시킨다. 따라서, 제형에 대한 물의 영향은 습기 및/또는 습도가 제형의 제조, 취급, 포장, 보관, 운송 및

사용 중에 일반적으로 직면하기 때문에 매우 중요할 수 있다.

[0358] 본원에서 제공된 무수 약제학적 조성물 및 투여형는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토오스와 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물 및 투여형은 제조, 포장 및/또는 보관 동안에 수분 및/또는 습도와의 상당한 접촉이 예상되는 경우에는 무수이다.

[0359] 무수 약제학적 조성물은 그의 무수성이 유지되도록 제조 및 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 물에 노출되는 것을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 포장되어 그들이 적합한 제형 키트에 포함될 수 있게 한다. 적합한 포장의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 기밀하게 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예, 바이알), 블리스터 팩(blister pack) 및 스트립 팩(Strip pack)을 포함한다.

[0360] **A.경구 투여형**

[0361] 경구 약제학적 투여형은 고체, 젤 또는 액체이다. 고체 투여형은 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말이다. 경구 정제의 유형은 압축된 씹을 수 있는 로젠지 및 장용 코팅, 당 코팅 또는 필름 코팅될 수 있는 정제를 포함한다. 캡슐은 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐일 수 있는 반면에, 과립 및 분말은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 다른 성분들의 조합물과 함께 비-발포성 또는 발포성 형태로 제공될 수 있다.

[0362] 특정의 구체예에서, 제형은 고체 투여형, 예컨대, 캡슐 또는 정제이다. 정제, 알약, 캡슐, 및 트로키 등은 이하 성분 중 어느 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제; 희석제; 붕해제; 윤활제; 활택제; 감미제; 및 향미제.

[0363] 결합제의 예는 미세결정상 셀룰로오스, 검 트라가칸트(gum tragacanth), 글루코오스 용액, 아카시아 점액(acacia mucilage), 젤라틴 용액, 수크로오스 및 전분 페이스트를 포함한다. 윤활제는 탈크, 전분, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 라이코포듐(lycopodium) 및 스테아르산을 포함한다. 희석제는, 예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 전분, 카올린, 염, 만니톨 및 디칼슘 포스페이트를 포함한다. 활택제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드(colloidal silicon dioxide)을 포함한다. 붕해제는 크로스카르멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈(crospovidone), 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로오스, 한천(agar) 및 카르복시메틸셀룰로오스를 포함한다. 착색제는, 예를 들어, 승인 인증된 수용성 FD 및 C 염료, 이들의 혼합물, 및 알루미나 수화물에 현탁된 수불용성 FD 및 C 염료를 포함한다. 감미제는 수크로오스, 락토오스, 만니톨 및 인공 감미제, 예컨대, 사카린 및 어떠한 수의 분무 건조된 향미제를 포함한다. 향미제는 식물, 예컨대, 과일에서 추출한 천연 향미제와, 이로 한정되는 것은 아니지만, 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같이 기분 좋은 느낌을 주는 화합물증의 배합물을 포함한다. 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 구토제 코팅는 지방산, 지방, 왁스, 셸락(shellac), 암모니아화 셸락 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다. 필름 코팅는 하이드록시에틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함한다.

[0364] 경구 투여가 요구되는 경우에, 화합물은 위의 산성 환경으로부터 그것을 보호하는 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 위에서의 이의 완전성을 유지하고 장에서 활성 화합물을 방출하는 장용 코팅에 제형화될 수 있다. 조성물은 또한 제산제 또는 다른 그 밖의 성분과 함께 제형화될 수 있다.

[0365] 투여 단위 형태가 캡슐인 경우에, 그것은, 상기 유형의 물질 외에도, 액체 담체, 예컨대, 지방 오일을 함유할 수 있다. 또한, 투여 단위 형태는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당 및 그 밖의 장용제 코팅을 함유할 수 있다. 화합물은 또한 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer), 스프링클(sprinkle), 또는 츄잉껌(chewing gum) 등의 성분으로 투여될 수 있다. 시럽은, 활성 화합물 외에도, 감미제로서의 수크로오스 및 특정 보존제, 염료 및 착색제 및 향미료를 함유할 수 있다.

[0366] 활성 물질은 또한 요망되는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질 또는 요망되는 작용을 보완하는 물질, 예를 들어, 제산제, H2 차단제 및 이뇨제와 혼합될 수 있다. 활성 성분은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 최대 약 98 중량%의 활성 성분이 포함될 수 있다.

[0367] 정제에 포함된 약제학적으로 허용되는 담체는 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향미제 및 습윤화제이다. 장용 코팅 정제는, 장용 코팅으로 인해, 위산의 작용에 저항하고 중성 또는 알칼리성 장에서 용해되거나 붕해된다. 당 코팅 정제는 약제학적으로 허용되는 물질의 상이한 층이 적용된 압축된 정제이다. 필름 코팅 정제는 폴리머 또는 그 밖의 적합한 코팅으로 코팅된 압축된 정제이다. 다중 압축된 정제는 이전에 언급된 약제학적으

로 허용되는 물질을 활용하여 1회 초과의 압축 사이클에 의해서 제조된 압축된 정제이다. 착색제는 또한 상기 투여형에서 사용될 수 있다. 향미제 및 감미제는 압축된 정제, 당 코팅, 다중 압축 및 씹을 수 있는 정제에 사용된다. 향미제 및 감미제는 씹을 수 있는 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0368] 액체 경구 투여형은 수용액, 에멀션, 현탁액, 비-발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함한다. 수용액은, 예를 들어, 엘릭서 및 시럽을 포함한다. 에멀션은 수중유 또는 유중수이다. 일부 구체예에서, 현탁액은 마이크로입자 또는 나노입자의 현탁액이다. 일부 구체예에서, 에멀션은 마이크로입자 또는 나노입자의 에멀션이다.

[0369] 엘릭서는 투명하고, 단맛이 나는, 하이드로알코올 제제이다. 엘릭서에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 용매를 포함한다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로오스의 농축 수용액이며 보존제를 함유할 수 있다. 에멀션은 한 액체가 다른 액체 전체에 걸쳐서 작은 구형체의 형태로 분산된 2-상 시스템이다. 에멀션에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 비수성 액체, 유화제 및 보존제이다. 현탁액은 약제학적으로 허용되는 현탁제 및 보존제를 사용한다. 액체 경구 투여형으로 재구성되는 비-발포성 과립에 사용되는 약제학적으로 허용되는 물질은 희석제, 감미제 및 습윤화제를 포함한다. 액체 경구 투여 형태로 재구성되는 발포성 과립에 사용되는 약제학적으로 허용되는 물질은 유기산 및 이산화탄소 공급원을 포함한다. 착색제 및 향미제는 상기 투여형의 모두에 사용된다.

[0370] 용매는 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올 및 시럽을 포함한다. 방부제의 예는 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 소듐 벤조산 및 알코올을 포함한다. 에멀션에 사용되는 비수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 면실유를 포함한다. 유화제의 예는 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트 및 계면활성제, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 현탁제는 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum) 및 아카시아를 포함한다. 희석제는 락토오스 및 수크로오스를 포함한다. 감미제는 수크로오스, 시럽, 글리세린 및 사카린과 같은 인공 감미제를 포함한다. 습윤화제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 유기 첨가제는 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 소듐 바이카르보네이트 및 소듐 카르보네이트를 포함한다. 착색제는 승인 인증된 수용성 FD 및 C 염료와 그 혼합물을 포함한다. 향미제는 식물, 예컨대, 과일로부터 추출된 천연 향료, 및 기분 좋은 맛을 내는 화합물의 합성 배합물을 포함한다.

[0371] 고체 투여형의 경우에, 예를 들어, 프로필렌 카르보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세리드에 있는 용액 또는 현탁액은 젤라틴 캡슐에 캡슐화된다. 그러한 용액 및 이의 제조 및 캡슐화는 미국 특허 제4,328,245호; 제4,409,239호; 및 제4,410,545호에 개시되어 있다. 액체 투여형의 경우에, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜에 있는 용액은 투여를 위해 쉽게 측정할 수 있도록 충분한 양의 약제학적으로 허용되는 액체 담체, 예를 들어, 물로 희석할 수 있다.

[0372] 대안적으로, 액체 또는 반고체 경구 제형은 활성 화합물 또는 염을 식물성 오일, 글리콜, 트리글리세라이드, 프로필렌 글리콜 에스테르(예, 프로필렌 카르보네이트) 및 그 밖의 그러한 담체에 용해시키거나 분산시키고, 이들 용액 또는 현탁액을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 쉘에 캡슐화시킴으로써 제조될 수 있다. 다른 유용한 제형은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 본원에서 제공된 화합물, 이로 한정되는 것은 아니지만, 1,2-디메톡시에탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르(여기서, 350, 550 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 나타냄)을 포함한, 디알킬화된 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 및 하나 이상의 항산화제, 예컨대, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카르바메이트를 함유하는 것들을 포함한다.

[0373] 다른 제형은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 약제학적으로 허용되는 아세탈을 포함한 수용성 알코올 용액이 포함한다. 이러한 제형에 사용되는 알코올은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함한, 하나 이상의 히드록실기를 갖는 어떠한 약제학적으로 허용되는 물-혼화성 용매이다. 아세탈은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 아세트알데하이드 디에틸 아세탈과 같은 저급 알킬 알데하이드의 디(저급 알킬) 아세탈을 포함한다.

[0374] 모든 구체예에서, 정제 및 캡슐 제형은 활성 성분의 용해를 변형시키거나 유지시키기 위해 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이 코팅될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 이들은 통상의 장용 소화성 코팅, 예컨대, 페닐살리실레이트, 왁스 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트로 코팅될 수 있다.

[0375] **B. 주입 가능한 용액 및 에멀션**

[0376] 일반적으로 피하, 근육내 또는 정맥내 주사를 특징으로 하는 비경구 투여가 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전 액체에 용해 또는 현탁하기에 적합한 고체 형태 또는 에멀션으로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 현탁액은 마이크로입자 또는 나노입자의 현탁액이다. 일부 구체예에서, 에멀션은 마이크로입자 또는 나노입자의 에멀션이다. 적합한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 덱스트로오스, 글리세롤 또는 에탄올이다. 또한, 요구되는 경우에, 투여될 약제학적 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대, 습윤화제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해도 향상제 및 그 밖의 작용제, 예컨대, 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 및 사이클로덱스트린을 함유할 수 있다. 또한, 일정한 수준의 투여량이 유지되도록 느린 방출 또는 지연 방출 시스템의 이식이 본원에서 고려된다. 요약하면, 본원에서 제공된 화합물은 고체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 코폴리머, 친수성 폴리머, 예컨대, 아크릴산과 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및, 외부 폴리머 막에 의해서 둘러싸인, 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 에틸렌/비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 코폴리머, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 체액에 불용성인 에틸렌/비닐옥시에탄올 코폴리머에 분산된다. 화합물은 방출 속도 제어 단계에서 외부 폴리머 막을 통해 확산된다. 그러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 그의 특정의 특성 뿐만 아니라, 화합물의 활성 및 대상체의 필요에 따라 크게 좌우된다.

[0377] 조성물의 비경구 투여는 정맥내, 피하 및 근육내 투여를 포함한다. 비경구 투여를 위한 제제는 주사용 멸균 용액, 멸균 건조 가용성 제품, 예컨대, 피하 주사 정제 포함를 포함한, 사용 직전에 용매와 조합할 준비가 된 동결건조 분말, 주사용 멸균 현탁액, 사용 직전 비히클과 조합할 준비가 된 멸균 건조 불용성 제품 및 멸균 에멀션을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다.

[0378] 정맥내 투여되는 경우에, 적합한 담체는 생리 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 및 점증제와 가용화제, 예컨대, 글루코오스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 이들의 혼합물을 함유한 용액을 포함한다.

[0379] 비경구 제제에 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항균제, 등장제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 유화제, 격리제 또는 킬레이트화제 및 그 밖의 약제학적으로 허용되는 물질을 포함한다.

[0380] 수성 비히클의 예는 소듐 클로라이드 주사액, 링거 주사액, 등장성 덱스트로스 주사액, 멸균수 주사액, 덱스트로스 및 락테이트 링거 주사액을 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 식물성 고정유, 면실유, 옥수수유, 참기름 및 땅콩유를 포함한다. 세균 발육 저지 또는 진균 증식 억제 농도의 항균제는 페놀 또는 크레졸, 수은, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-히드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤즈알코늄 클로라이드 및 벤즈에토늄 클로라이드를 포함하는 다중 투여량 용기에 포장된 비경구 제제에 첨가되어야 한다. 등장성 제제는 소듐 클로라이드과 덱스트로스를 포함한다. 완충제는 포스페이트와 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 소듐 바이설페이트를 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 하이드로클로라이드를 포함한다. 현탁제 및 분산제는 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리소르베이트 80(TWEEN® 80)을 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트화제는 EDTA를 포함한다. 약제학적 담체는 또한 물과 혼화 가능한 비히클에 대한 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 및 pH 조정을 위한 소듐 하이드록사이드, 염산, 시트르산 또는 락트산을 포함한다.

[0381] 약제학적 활성 화합물의 농도는 주사가 요망되는 약리학적 효과를 생성하기에 유효량을 제공하도록 조정된다. 정확한 투여량은 본 기술분야에서 알려진 바와 같이 대상체 또는 동물의 연령, 체중 및 상태에 좌우된다.

[0382] 단위 투여량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 바늘이 있는 주사기에 포장된다. 비경구 투여를 위한 모든 제제는 본 기술분야에서 알려지고 실행되고 있는 바와 같이 멸균되어야 한다.

[0383] 예시적으로는, 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액의 정맥내 또는 동맥내 주입은 효과적인 투여 방식이다. 또 다른 구체예는 요망되는 약리학적 효과를 생성하기 위해 필요에 따라 주입되는 활성 물질을 함유하는 멸균 수용액 또는 유성 용액 또는 현탁액이다.

[0384] 주사제는 국소 및 전신 투여를 위해 설계된다. 전형적으로는, 치료 유효 투여량은 적어도 약 0.1% w/w 내지 최대 약 90% w/w 이상, 예컨대, 치료된 조직(들)에 1% w/w 초과의 활성 화합물의 농도를 함유하도록 제형된다. 활성 성분은 한 번에 투여되거나, 시간 간격으로 투여되는 여러 개의 더 작은 투여량으로 분할될 수 있다. 정확한 투여량 및 치료 기간은 치료되는 조직의 함수이며 공지된 시험 프로토콜을 사용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터의 외삽에 의해서 경험적으로 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 농도 및 투여량 값은 또한 치료를 받는 개인의 연령에 따라 달라질 수 있다는 점에 유의해야 한다. 어떠한 특정의 대상체의 경우에, 구체적인 투여 요법은 시간이 지남에 따라 개인의 필요와 제형을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조정되어야 하며, 본원에서 기재된 농도 범위는 단지 예시일 뿐이며 청구된 제형의 범위나 실행을 제한하는 것으로 의도되지 않음이 추가로 이해되어야 한다.

[0385] 화합물은 미세화된 형태 또는 다른 적합한 형태로 현탁될 수 있거나, 보다 가용성인 활성 제품을 생산하거나 전구약물을 생산하기 위해 유도체화될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투여 방식 및 선택된 담체 또는 비히클에서의 화합물의 용해도를 포함한 여러 요인에 좌우된다. 유효 농도는 병태의 증상을 개선하기에 충분하며 경험적으로 결정될 수 있다.

[0386] **C.동결건조된 분말**

[0387] 또한, 본원에서는, 용액, 에멀션 및 그 밖의 혼합물로 투여하기 위해 재구성될 수 있는 동결건조된 분말이 제공된다. 이들은 또한 고체 또는 겔로 재구성 및 제형화될 수 있다.

[0388] 멸균 동결건조된 분말은 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 용매는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성 용액의 안정성 또는 그 밖의 약리학적 성분을 개선하는 부형제를 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 덱스트로오스, 소르비톨, 프룩토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코오스, 수크로오스 또는 그 밖의 적합한 제제를 포함한다. 용매는 또한 완충제, 예컨대, 시트레이트, 소듐 또는 포타슘 포스페이트 또는 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 그 밖의 완충제를 포함하고, 일 구체예에서는 중성 pH를 함유할 수 있다. 용액의 후속 멸균 여과 후, 본 기술분야에서는 공지된 표준 조건 하의 동결 건조가 요망되는 제형을 제공한다. 일반적으로, 생성된 용액은 동결 건조를 위해 바이알에 분배될 것이다. 각각의 바이알은 단일 투여량(이로 한정되는 것은 아니지만, 10-1000mg 또는 100-500mg을 포함함) 또는 화합물의 다중 투여량을 함유할 것이다. 동결 건조된 분말은 적절한 조건, 예컨대, 약 4℃ 내지 실온 하에 보관될 수 있다.

[0389] 주사를 위한 물에 의한 이러한 동결 건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성의 경우에, 멸균수 또는 그 밖의 적합한 담체 1mL당 약 1-50mg, 약 5-35mg 또는 약 9-30mg의 동결 건조된 분말이 첨가된다. 정확한 양은 선택된 화합물에 좌우된다. 그러한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0390] **D.국부 투여**

[0391] 국부 혼합물은 국소 및 전신 투여를 위해 기재된 바와 같이 제조된다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 또는 에멀션 등일 수 있으며, 크림, 젤, 연고, 에멀션, 용액, 엘릭서, 로션, 현탁액, 팅크제(tincture), 페이스트, 폼, 에어로졸, 관개(irrigation), 스프레이, 좌약, 붕대, 피부 패치 또는 국부 투여에 적합한 다른 제형으로서 제형화된다.

[0392] 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은, 예컨대, 흡입에 의한, 국부 적용을 위한 에어로졸로서 제형화될 수 있다(참조예, 염증성 질환, 특히 천식 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸을 기재하고 있는 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호). 호흡기에 투여하기 위한 이들 제형은 분무기용 에어로졸 또는 용액 형태이거나, 흡입용 미세 분말 형태로서, 단독으로 또는 락토오스와 같은 불활성 담체와 함께 사용될 수 있다. 그러한 경우에, 제형의 입자는 직경이 50마이크론 미만 또는 10마이크론 미만일 수 있다.

[0393] 화합물은 국소 또는 국부 적용을 위해서, 예컨대, 피부 및 점막, 예컨대, 눈에서의 점막에의 국부 적용을 위해서, 젤, 크림 및 로션 형태로 및 눈에의 적용을 위해서, 또는 낭내 또는 척추내 적용하기 위해서 제형화될 수 있다. 국부 투여는 경피 전달을 위해 고려되며, 또한 눈이나 점막에 투여를 위해서 또는 흡입 요법을 위해 고려된다. 활성 화합물의 비강 용액이 또한 단독으로 또는 다른 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께 투여될 수 있

다.

[0394] 이들 용액, 특히 안과용으로 의도된 용액은 적절한 염에 의해서 pH 약 5-7의 0.01%-10% 등장성 용액으로 제형화될 수 있다.

[0395] **E.다른 투여 경로를 위한 조성물**

[0396] 투여, 예컨대, 국부 적용, 경피 패치 및 직장 투여의 다른 투여 경로가 또한 본원에서 고려된다.

[0397] 예를 들어, 직장 투여를 위한 약제학적 투여형은 전신 효과를 위한 직장 좌약, 캡슐 및 정제이다. 본원에서 사용되는 직장 좌약은 체온에서 녹거나 부드러워져 하나 이상의 약리학적 또는 치료학적 활성 성분을 방출하는 직장에 삽입하기 위한 고체 본체를 의미한다. 직장 좌약에 사용되는 약제학적으로 허용되는 물질은 염기 또는 비히클 및 녹는점을 높이는 작용제이다. 염기의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린 젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노, 디 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물을 포함한다. 다양한 염기들의 조합이 사용될 수 있다. 좌약의 녹는점을 높이는 작용제는 향유와 왁스를 포함한다. 직장 좌약은 압축 방법 또는 성형 방법으로 제조될 수 있다. 직장 좌약의 예시적인 중량은 약 2 내지 3g이다.

[0398] 직장 투여용 정제 및 캡슐은 경구 투여용 제형과 동일한 약제학적으로 허용되는 물질을 사용하여 동일한 방법에 의해서 제조된다.

[0399] **F.지연 방출 조성물**

[0400] 본원에서 제공된 활성 성분은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 잘 알려진 제어 방출 수단 또는 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 그 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and U.S. Pat. Nos. 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,639,480, 5,733,566, 5,739,108, 5,891,474, 5,922,356, 5,972,891, 5,980,945, 5,993,855, 6,045,830, 6,087,324, 6,113,943, 6,197,350, 6,248,363, 6,264,970, 6,267,981, 6,376,461, 6,419,961, 6,589,548, 6,613,358, 6,699,500 및 6,740,634에 기재된 것들을 포함하고, 상기 특허의 각각은 본원에서 참조로 통합된다. 그러한 투여형은 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 폴리머 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 미세구체 또는 이들의 조합물을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하여 다양한 비율로 요망되는 방출 프로파일을 제공하기 위해서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것을 포함하여 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 적합한 제어된-방출 제형은 본원에 제공된 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다.

[0401] 모든 제어된-방출형 약제학적 제품은 이들의 비-통제된 대응 제품에 의해서 달성되는 것에 비해 약물 치료를 개선하는 공통적인 목표를 가지고 있다. 일 구체예에서, 의료 치료에서 최적으로 설계된 제어된-방출형 제제의 사용은 최소한의 약물 물질을 사용하여 최소한의 시간 내에 병태를 치료하거나 제어하는 것을 특징으로 한다. 특정의 구체예에서, 제어된-방출형 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소된 투여 빈도 및 증가된 대상체 순응을 포함한다. 또한, 제어된-방출형 제형은 작용 개시 시간 또는 그 밖의 특성, 예컨대, 약물의 혈중 수치에 영향을 주기 위해서 사용할 수 있고, 그에 따라서, 부작용(예, 역작용)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

[0402] 대부분의 제어된-방출형 제형은 요망되는 치료 효과를 즉시 생성하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 이 수준의 치료 또는 예방 효과를 장기간 유지시키기 위해 다른 양의 약물을 점진적이고 지속적으로 방출하도록 설계된다. 신체에서 이러한 일정한 수준의 약물을 유지시키기 위해서, 약물은 신체에서 대사되고 배설되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어된 방출은, 이로 한정되는 것은 아니지만, pH, 온도, 효소, 물 또는 그 밖의 생리적 조건 또는 화합물을 포함한, 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

[0403] 특정의 구체예에서, 작용제는 정맥내 주입, 이식형 삼투 펌프, 경피 패치, 리포솜 또는 그 밖의 투여 방식을 사용하여 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 펌프가 사용될 수 있다(참조, 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)). 또 다른 구체예에서, 폴리머 재료가 사용될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제어된 방출 시스템은 치료 표적의 근처에 배치될 수 있으며, 즉, 전신 투여량의 일부만 필요로 한다(참조예, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984)).

[0404] 일부 구체예에서, 제어된 방출 장치는 부적절한 면역 활성화 부위 또는 종양의 근처에 있는 대상체에게 도입된다. 다른 제어된 방출 시스템은 Langer(Science 249:1527-1533 (1990))의 리뷰에서 논의된다. 활성 성분은 고

체 내부 매트릭스, 예를 들어, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 코폴리머, 친수성 폴리머, 예컨대, 아크릴산과 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교된 폴리비닐알코올 및 외부 폴리머 막에 의해서 둘러싸인 가교되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 코폴리머, 에틸렌/비닐아세테이트 코폴리머, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 코폴리머, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 코폴리머, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머, 및 체액에 불용성인 에틸렌/비닐옥시에탄올 코폴리머에 분산될 수 있다. 이어서, 활성 성분은 방출 속도 제어 단계에서 외부 폴리머 막을 통해 확산된다. 그러한 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분율은 그의 특정의 특성 뿐만 아니라, 대상체의 필요에 따라 크게 좌우된다.

[0405] **G.표적화 제형**

[0406] 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 리포솜-기반, 재봉합 적혈구-기반 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하여 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체 또는 다른 부위를 표적으로 하도록 제형화될 수 있다. 그러한 많은 표적화 방법은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 그러한 모든 표적화 방법은 본 발명의 조성물에서 사용하기 위해 본원에서 고려된다. 표적화 방법의 비-제한 예를 위해서, 이하를 참조할 수 있다: U.S. Pat. Nos. 6,316,652, 6,274,552, 6,271,359, 6,253,872, 6,139,865, 6,131,570, 6,120,751, 6,071,495, 6,060,082, 6,048,736, 6,039,975, 6,004,534, 5,985,307, 5,972,366, 5,900,252, 5,840,674, 5,759,542 및 5,709,874.

[0407] 일 구체예에서, 항체-기반 전달 시스템은, 예를 들어, 문헌[Hamilton G S, Biologicals, 2015 September, 43(5):318-32; Kim E G and Kim K M, Biomol. Ther. (Seoul), 2015 November, 23(6):493-509; and Peters C and Brown S, Biosci. Rep., 2015 Jun. 12, 35(4) pii: e00225]에 기재된 바와 같은 항체-약물 컨주게이트(antibody-drug conjugate)("ADC")이고, 이들 문헌의 각각은 본원에서 참조로 통합된다.

[0408] 일 구체예에서, 조직-표적 리포솜, 예컨대, 종양-표적 리포솜을 포함하는 리포솜 현탁액이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 적합할 수 있다. 이들은 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 U.S. Pat. No. 4,522,811에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 요약하면, 리포솜, 예컨대, 다중층 소포(MLV)는 플라스크 내부에서 에그 포스파티딜 콜린과 뇌 포스파티딜 세린(7:3 몰 비율)을 건조시킴으로써 형성될 수 있다. 2가 양이온이 없는 포스페이트 완충 식염수(PBS) 중의 본원에서 제공된 화합물의 용액이 첨가되고, 플라스크를 흔들어 지질 필름이 분산될 때까지 쉐이킹한다. 생성된 소포는 세척되어 캡슐화되지 않은 화합물을 제거하고, 원심분리에 의해서 펠릿화되고, 이어서, PBS에 재현탁된다.

[0409] H. 제조품

[0410] 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염은 포장재, 본원에서 개시된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 진행을 치료, 예방 또는 개선하는 데 사용되는 본원에 제공된 화합물 또는 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 개시된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상 또는 진행을 치료, 예방 또는 개선하는 데 사용됨을 나타내는 라벨을 포함하는 제조품으로 포장될 수 있다.

[0411] 본원에서 제공된 제조품은 포장재를 함유한다. 약제학적 제품을 포장하는 데 사용되는 포장재는 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 참조예, U.S. Pat. Nos. 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252. 약제학적 포장재의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 블리스터 팩(blister pack), 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 캔, 병 및 선택된 제형 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 어떠한 포장재를 포함한다. 본원에서 제공된 화합물 및 조성물의 광범위한 제형이 고려된다.

[0412] 특정의 구체예에서, 본원에서는, 의료 종사자가 사용할 때, 대상체에게 적절한 양의 활성 성분을 투여하는 것을 간소화할 수 있는 키트가 또한 제공된다. 특정의 구체예에서, 본원에서 제공된 키트는 용기 및 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체들의 혼합물; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한 본원에서 제공된 화합물의 투여형을 포함한다.

[0413] 특정의 구체예에서, 키트는 본원에서 기재된 하나 이상의 다른 치료제(들)를 포함하는 용기에, 단일 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 혼합물; 또는 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한, 본

원에서 제공된 화합물의 투여형을 포함하는 용기를 포함한다.

[0414] 본원에서 제공된 키트는 활성 성분을 투여하기 위해서 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 주사기, 무침 주사기, 드립백, 패치 및 흡입기를 포함한다. 본원에서 제공된 키트는 또한 활성 성분을 투여하기 위한 콘돔을 포함할 수 있다.

[0415] 본원에서 제공된 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하기 위해서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 비경구 투여에 적합한 미립자-비함유 멸균 용액을 형성시키기 위해 용해될 수 있는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비히클의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 주사용수 USP(Water for Injection USP), 소듐 클로라이드 주사액(Sodium Chloride Injection), 링거 주사액(Ringer's Injection), 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 소듐 클로라이드 주사액, 락테이트 링거 주사액을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 물-혼화성 비히클; 옥수수 기름, 면실유, 땅콩 기름, 참기름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌 비수성 비히클을 포함한다.

[0416] **V.투여**

[0417] 본원에서 제공된 화합물 및 약제학적 조성물은 이하 기재된 바와 같이 특정한 치료학적 또는 예방학적 유효량, 특정한 시간 간격, 특정한 투여형 및 특정한 투여형 투여 방법으로 투여될 수 있다.

[0418] 특정의 구체예에서, 화합물의 치료학적 또는 예방학적 유효량은 일일 약 0.005 내지 약 1,000 mg, 일일 약 0.01 내지 약 500 mg, 일일 약 0.01 내지 약 250 mg, 일일 약 0.01 내지 약 100 mg, 일일 약 0.1 내지 약 100 mg, 일일 약 0.5 내지 약 100 mg, 일일 약 1 내지 약 100 mg, 일일 약 0.01 내지 약 50 mg, 일일 약 0.1 내지 약 50 mg, 일일 약 0.5 내지 약 50 mg, 일일 약 1 내지 약 50 mg, 일일 약 0.02 내지 약 25 mg, 일일 약 0.05 내지 약 10 mg, 일일 약 0.05 내지 약 5 mg, 일일 약 0.1 내지 약 5 mg, 또는 일일 약 0.5 내지 약 5 mg이다.

[0419] 특정의 구체예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 일일 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 mg이다.

[0420] 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 권장되는 일일 투여량 범위는 본원에서 기재된 조건에 대해 일일 약 0.5mg 내지 약 50mg의 범위 내에 있으며, 한 구체예에서는 하루에 한 번 단일 투여량으로 제공되거나, 하루 종일 분할 투여량으로 제공된다. 일부 구체예에서, 투여량은 일일 약 1mg 내지 약 50mg의 범위이다. 다른 구체예에서, 투여량은 일일 약 0.5mg에서 약 5mg의 범위이다. 일일 특이적 투여량은 일일 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 mg을 포함한다.

[0421] 특정의 구체예에서, 권장되는 출발 투여량은 일일 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 또는 50 mg일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 권장되는 출발 투여량은 일일 0.5, 1, 2, 3, 4, 또는 5 mg일 수 있다. 투여량은 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 및 50 mg/day로 증가될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 약 25 mg/day의 양으로 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 약 10 mg/day의 양으로 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 약 5 mg/day의 양으로 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 약 4 mg/day의 양으로 투여될 수 있다. 특정의 구체예에서, 화합물은 약 3 mg/day의 양으로 투여될 수 있다.

[0422] 특정의 구체예에서, 치료학적 또는 예방학적 유효량은 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 50 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 9 mg/kg/day, 0.01 내지 약 8 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 7 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 6 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 5 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 4 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 3 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 2 mg/kg/day, 약 0.01 내지 약 1 mg/kg/day, 또는 약 0.01 내지 약 0.05 mg/kg/day이다.

[0423] 투여되는 투여량은 mg/kg/day 이외의 단위로도 표현될 수 있다. 예를 들어, 비경구 투여를 위한 투여량은 mg/m^2/day로 표현될 수 있다. 본 기술분야에서의 통상의 기술자라면 대상체의 키 또는 체중 또는 둘 다를 고려하여 mg/kg/day에서 mg/m^2/day로 투여량을 변환하는 방법을 쉽게 알 수 있을 것이다(참조,

www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm). 예를 들어, 65 kg 인간의 경우의 1 mg/kg/day의 투여량은 38 mg/m^2/day와 대체적으로 동일하다.

[0424] 특정의 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 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 범위의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0425] 다른 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 약 5 내지 약 100 nM, 약 5 내지 약 50 nM, 약 10 내지 약 100 nM, 약 10 내지 약 50 nM 또는 약 50 내지 약 100 nM의 범위의 정상 상태에서의 화합물의 혈장 농도를 제공하기에 충분하다.

[0426] 본원에서 사용되는 용어 "정상 상태에서의 혈장 농도"는 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체의 투여 기간 후에 도달한 농도이다. 정상 상태에 도달하면, 화합물의 혈장 농도의 시간 의존적 곡선에 작은 피크(peak)와 최저(trough)가 있다.

[0427] 특정의 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 약 0.001 내지 약 50 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 범위의 화합물의 최대 플라스마 농도(피크 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0428] 특정의 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 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 μM의 범위에 있는 화합물의 최소 플라스마 농도(최저 농도)를 제공하기에 충분하다.

[0429] 특정의 구체예에서, 투여되는 화합물의 양은 약 100 내지 약 100,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 5,000 내지 약 25,000 ng*hr/mL, 또는 약 5,000 내지 약 10,000 ng*hr/mL 범위의 화합물의 곡선 아래의 면적(AUC)을 제공하기에 충분하다.

[0430] 본원에서 제공된 방법은 대상체의 연령에 관계없이 환자를 치료하는 것을 포함하지만, 일부 질환 또는 장애는 특정 연령대에서 더 흔하다.

[0431] 치료할 질환과 대상체의 상태에 따라, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 경구, 비경구(예, 근육내, 복강내, 정맥내, CIV, 낭내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 임플란트), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하 또는 국부(예, 경피 또는 국소) 투여 경로에 의해서 투여될 수 있다. 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 보조제 및 비히클과 함께 적절한 투여 단위로 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다.

[0432] 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 비경구로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 정맥내로 투여된다.

[0433] 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는, 예를 들어, 단일 볼러스 주사(single bolus injection) 또는 경구 정제 또는 알약과 같은 단일 투여량으로 전달될 수 있거나; 시간이 경과함에 따라, 예를 들어, 시간이 경과함에 따른 연속 주입 또는 시간이 경과함에 따른 분할된 볼러스 투여량으로 전달될 수 있다. 화합물은, 필요한 경우, 예를 들어, 대상체가 안정된 질환 또는 퇴행을 경험할 때까지, 또는 대상체가 질환 진행 또는 허용할 수 없는 독성을 경험할 때까지 반복적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 고형 종양의 경우에 안정한 질환은 일반적으로 측정 가능한 병변의 수직 직경이 마지막 측정으로부터 25% 이상 증가하지 않았음을 의미한다. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3): 205 216 (2000). 안정한 질환 또는 그 부재는 본 기술분야에서 공지된 방법, 예컨대, 환자 증상의 평가, 신체 검사, X-선, CAT, PET 또는 MRI 스캔을 사용하여 영상화된 종양의 시각화 및 그 밖의 일반적으로 허용되는 평가 방법에 의해 결정된다.

[0434] 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 하루에 한 번(QD) 투여되거나 하루에 두 번(BID), 하루에 세 번(TID), 하루에 네 번(QID)과 같이 여러 번의 일일 투여량으로 나누어질 수 있다. 또한, 투여는 연속적(즉, 연속된 날 동안 매일 또는 매일)이거나, 간헐적, 예를 들어, 주기적(즉, 약물 없이 휴식을 취하는 날, 주 또는 달을

포함함)일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "매일"은 치료 화합물, 예컨대, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체가, 예를 들어, 일정 기간 동안 하루에 한 번 이상 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 용어 "연속적"은 치료 화합물, 예컨대, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체가 적어도 10일에서 52주 동안 중단 없이 매일 투여된다는 것을 의미하도록 의도된다. 본원에서 사용되는 용어 "간헐적" 또는 "간헐적으로"는 규칙적 또는 불규칙적인 간격으로 중단 및 시작된다는 것을 의미하도록 의도된다. 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 간헐적 투여는 주당 1 내지 6일 동안의 투여, 주기적 투여(예, 2 내지 8주 연속 매일 투여, 이어서, 최대 1주 동안 투여하지 않는 휴식 기간), 또는 격일 투여이다. 본원에서 사용되는 용어 "주기적"은 치료 화합물, 예컨대, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체가 휴식 기간을 두고 매일 또는 연속적으로 투여되는 것을 의미하도록 의도된다. 그러한 일부 구체예에서, 투여는 2 내지 6일 동안 하루에 한 번 투여하고, 이어서, 5 내지 7일 동안 투여하지 않는 휴식 기간이 있다.

[0435] 일부 구체예에서, 투여의 빈도는 약 일일 투여량에서 약 월간 투여량 범위에 있다. 특정의 구체예에서, 투여는 하루에 한 번, 하루에 두 번, 하루에 세 번, 하루에 네 번, 이틀에 한 번, 일주일에 두 번, 일주일에 한 번, 2주에 한 번, 3주에 한 번, 또는 4주에 한 번이다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 하루에 두 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 하루에 세 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 그 유도체는 하루에 네 번 투여된다.

[0436] 특정의 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1일 내지 6개월, 1주일 내지 3개월, 1주일 내지 4주일, 1주일 내지 3주일, 또는 1주일 내지 2주일 도안 하루에 한 번 투여된다. 특정의 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주일, 2주일, 3주일 또는 4주일 동안 하루에 한 번 투여된다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4일 동안 하루에 한 번 투여된다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 5일 동안 하루에 한 번 투여된다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 그 유도체는 6일 동안 하루에 한 번 투여된다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 1주일 동안 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 2주일 동안 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 3주 동안 하루에 한 번 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 4주 동안 하루에 한 번 투여된다.

[0437] **VI.치료 방법**

[0438] 세포를 본원에 제공된 화합물 또는 조성물과 접촉시킴으로써 세포에서 CK1α를 분해하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 CK1α를 분해하는 방법이 제공된다.

[0439] 또 다른 구체예에서, Card11/BCL10/MALT1(CBM) 복합체 활성화를 억제하는 방법이 제공된다. CK1α는 CBM 복합체의 TCR- 및 BCR-조절된 활성화에 필요하다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다(참조예, Gehring et al., Cell Reports 2019, 29, 873-888; Bidere et al., Nature 2009, 458, 7234; Yin et al. Cell. Mol. Life Sci. 2022, 79, 112). CBM 복합체의 활성화는 IL-2 유도, JNK 신호 전달 및 표준 NF-κB 경로 신호 전달을 유도하고 궁극적으로 세포 증식을 유도한다. 따라서 CK1α의 분해는 CBM 복합체 억제 및 세포 증식 조절을 유도합니다.

[0440] 따라서, 일 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 증식성 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다.

[0441] 일 구체예에서, 암은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia: AML), 골수 형성이상 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS)(5q-MDS를 포함함), 결장암(colon cancer), 급성 림프아구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia: ALL), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia: CML), B-세포 림프종 또는 맨틀 세포 림프종(MCL)이다. 참조예, Manni et al., Front. Oncol. 2021, 11, Article 733848; Tabe et al., Clin. Cancer Res. 2009, 15(3), 933-942; Liang et al., Mod. Pathol. 2010, 23(3), 389-91; Gehring et al., Cell Reports 2019, 29, 873-888; Bidere et al., Nature 2009, 458, 7234; Di Pilato et al., Nature 2019, 570(7759), 112-116; Rosenbaum et al., Nat. Commun. 2019, 10(1), 2352; Saba et al., Cancer Res. 2017, 77(24), 7038-7048.

[0442] 일 구체예에서, 암은 B-세포 림프종(B-cell lymphoma)이다. 또 다른 구체예에서, B-세포 림프종은 미만성 거대

B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)이다. 또 다른 구체예에서, DLBCL은 ABC DLBCL이다.

[0443] 또 다른 구체예에서, 암은 BTK 억제제 내성 암이다. 일 구체예에서, BTK 억제제 내성 암은 이브루티닙 내성 암(ibrutinib resistant cancer)이다. 또 다른 구체예에서, 이브루티닙 내성 암은 ABC DLBCL이다.

[0444] 또 다른 구체예에서, BTK 억제제 내성 암은 아칼라브루티닙 내성 암(acalabrutinib resistant cancer)이다. 일 구체예에서, BTK 억제제 내성 암은 자누브루티닙 내성 암(zanubrutinib resistant cancer)이다. 일 구체예에서, BTK 억제제 내성 암은 피르토브루티닙(pirtobrutinib), 스페브루티닙(spebrutinib), 에보브루티닙(evobrutinib), 올무티닙(olmutinib), 티라브루티닙(tirabrutinib), 엘수브루티닙(elsubrutinib)(ABBV-105), 톨레브루티닙(tolebrutinib)(SAR 442168), 페네브루티닙(fenebrutinib), 바카브루티닙(vacabrutinib), 릴자브루티닙(rilzabrutinib), M7583, BMS-986142, CT-1530, TG-1701, AC0058, SHR1459, RN-486, BIIB068 또는 DTRMWXHA-12 중 하나 이상에 내성이다.

[0445] 또 다른 구체예에서, BTK 억제제 내성 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소포 림프종(follicular lymphoma: FL), 맨틀 세포 림프종 (MCL), 변연부 림프종(marginal zone lymphoma: MZL), 소림프구 림프종(small lymphocytic lymphoma: SLL), 발덴스트롬 마크로글로불린 혈증(Waldenstrom macroglobulinemia) 또는 만성 이식편 대 숙주 질환(chronic graft-versus-host disease)이다.

[0446] 또 다른 구체예에서, 세포를 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물과 접촉시킴으로써 세포 내의 CK1α 및 GSPT1를 분해하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 CK1α 및 GSPT1을 분해하는 방법이 제공된다. CK1α 활성의 손실은 p53의 안정화 및 세포 주기 진행의 억제를 초래한다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 참조예, Huart et al., J. Biol. Chem. 2009, 284(47), 32384-32394. CK1α 및 MDM2는 p53 및 E2F-1 단백질 안정성을 조절하는 복합체를 형성시킨다. CK1α-MDM2 복합체는 p53의 분해를 촉진하여 p53 표적, 예컨대, p21(세포 주기 진행 억제제)의 발현을 방지한다. GSPT1 분해제는 급성 골수성 백혈병(AML)에 대한 임상 시험에서 효능을 나타냈다. CK1α의 분해(p53 증가 제공)는 GSPT1 분해와 함께 개선된 치료 범위(therapeutic window)과 안전성 프로필을 유도한다.

[0447] 또한, GSPT1이, AML, 신경교종, 갑상선 암, 폐암, 대장암, 두경부암, 위암, 간암, 췌장암, 신장암, 요로상피암, 전립선암, 고환암, 유방암, 자궁 경부암, 자궁내막암, 난소암, 흑색종, 다발성 골수종, 간세포 암종 및 위암을 포함한, 다양한 암에 관련되어 있다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 참조예, WO 2022/066835, WO 2022/029138, WO 2021/069705, WO 2018/169777, WO 2019/173224, WO 2019/241271, WO 2021/086830, WO 2022/007659, WO 2022/066835 및 WO 2022/073469.

[0448] 따라서, 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 AML을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 고형 종양을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 고형 종양은 유방암이다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 신경교종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 갑상선 암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 폐암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 대장암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 두경부암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 위암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 간암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 췌장암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 신장암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 요로 상피암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 전립선암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 고환암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 자궁 경부암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 자궁내막암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 난소암을 치료하는

방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 흑색종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 다발성 골수종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 간세포 암종을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 위암을 치료하는 방법이 제공된다.

[0449] 상기 논의된 바와 같이, CK1α는 Card11/BCL10/MALT1(CBM) 복합체의 활성화에 필요하다. MALT1의 억제가 자가면역 병인을 개선한다는 것은 본 기술분야에서 공지되어 있다. 참조예, Biswas et al., Frontiers in Immunology 2022, 13, 875320. CK1α의 분해는 CBM 활성화 및 MALT1 신호 전달의 억제로 이어진다.

[0450] 따라서, 또 다른 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 자가면역 질환(autoimmune disorder)을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구체예에서, 자가면역 질환은 애디슨병(Addison disease), 셀리악병-스프루(Celiac disease - sprue)(글루텐 과민성 장병증(gluten-sensitive enteropathy), 피부근염(dermatomyositis), 그레이브스병(Graves' disease), 하시모토 갑상선염(Hashimoto thyroiditis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 중증 근무력증(myasthenia gravis), 악성 빈혈(pernicious anemia), 반응성 관절염(reactive arthritis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjoegren syndrome), 전신성 홍반 루푸스(systemic lupus erythematosus) 또는 1형 당뇨병(type I diabete)이다.

[0451] CK1α가, 예를 들어, 포크헤드 박스 O(forkhead box O: FOXO) 3A/4 종양 억제제를 불안정화하고, 발암성 RAS-유도 자가포식을 조절하고, Fas-관련 사망 도메인(Fas-associated death domain: FADD)을 포스포릴화함으로써, RAS-유도된 암(RAS-driven cancer)을 촉진하는 데 역할을 한다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 참고예, Zhang et al. Oncogene, 2018, 37, 363-376; Cheong et al. J. Clin. Invest. 2015, 125(4), 1401-1418; Bowman et al. Sci. Signal. 2016, 8(361), ra9; Cheong et al. Mol. Cell. Onc. 2016, 3(3), e1045117. 따라서, 일 구체예에서, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 RAS-유도된 암을 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서, RAS-유도된 암은 RAS-돌연변이 암이다. 또 다른 구체예에서, RAS-유도된 암은 $KRAS^{G12D}$-유도된 암이다. 또 다른 구체예에서, RAS-유도된 암은 폐암(lung cancer), 두경부암(head and neck cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer), 대장암(colorectal cancer), 위장관암(gastrointestinal cancer), 흑색종(melanoma), 골수암(myeloid cancer), 방광암(bladder cancer), 자궁 경부암(cervical cancer), 난소암(ovarian cancer) 또는 자궁암(uterine cancer)이다.

[0452] CK1α의 억제가 EGFR-돌연변이 비소세포 폐암(EGFR-mutant non-small cell lung cancer)에서의 에를로티닙에 대한 후천성 내성을 예방한다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 참고예, Lantermann et al. Cancer Res. 2015, 75(22), 4937-4948. 따라서, 일 구체예에서, 본원에서는, 대상체에 본원에서 제공된 화합물 또는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 EGFR-돌연변이 비소세포 폐암에서의 에를로티닙에 대한 후천성 내성을 예방하는 방법이 제공된다.

[0453] **VII.제2 활성제와의 병용 치료법**

[0454] 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 또한 암 및 자가면역 질환을 포함한 증식성 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 다른 치료제와 조합되거나 그와 병용될 수 있다.

[0455] 일 구체예에서, 본원에서는, 증식성 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법으로서, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체를 하나 이상의 제2 활성제와 조합하여 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0456] 본원에서 사용되는 용어 "조합하여"는 하나 초과의 치료법(예, 하나 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 포함한다. 그러나, 용어 "조합하여"의 사용은 치료법(예, 예방제 및/또는 치료제)이 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 제1 치료법(예, 예방제 또는 치료제, 예컨대, 본원에서 제공된 화합물, 본원에서 제공된 화합물, 예를 들어, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 유도체)는 대상체에 제2 치료법(예, 예방제 또는 치료제)의 투여 전에(예, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주일, 2 주일, 3 주일, 4 주일, 5 주일, 6 주일, 8 주일, 또는 12 주일 전에), 그와 동시에, 또는 그 후에(예, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주일, 2 주일, 3 주일, 4 주일, 5 주일, 6 주

일, 8 주일, 또는 12 주일 후에) 투여될 수 있다. 삼중 치료법이 또한 본원에서 고려될 수 있다.

[0457] 대상체에게의 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체 및 하나 이상의 제2 활성제의 투여는 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해서 동시에 또는 순차적으로 이루어질 수 있다. 특정 활성제에 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예, 그것이 혈류에 들어가기 전에 분해되지 않으면서 경구 투여될 수 있는지 여부) 및 치료되는 질환 또는 장애에 좌우된다.

[0458] 본 명세서에 제공된 화합물 또는 이의 유도체의 투여 경로는 제2 치료제의 투여 경로와 무관하다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 경구로 투여된다. 다른 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 정맥 내로 투여된다. 따라서, 이들 양태에 따르면, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 유도체는 경구 또는 정맥내 투여되고, 제2 치료제는 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 동맥내, 경피, 설하, 근육내, 직장, 협측, 비강내, 리포솜, 흡입을 통해, 질내, 안구내, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달, 피하, 지방내, 관절내, 척추강내 또는 서방형 투여형으로 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물, 또는 이의 유도체, 및 제2 치료제는 동일한 투여 방식, 즉, 경구 또는 IV로 투여된다. 또 다른 구체예에서, 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체는 한 가지 투여 방식, 예를 들어, IV에 의해서 투여되는 반면, 제2 작용제는 또 다른 투여 방식에 의해서, 예를 들어, 경구 투여된다.

[0459] 일 구체예에서, 제2 활성제는 정맥내 또는 피하로 하루에 한 번 또는 두 번 약 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 투여된다. 제2 활성제의 구체적인 양은 사용된 구체적인 작용제, 치료 또는 관리되는 질환의 유형, 질환의 중증도 및 단계, 및 본원에서 제공되는 화합물 또는 이의 유도체의 양, 그리고 대상체에게 동시에 투여되는 어떠한 임의의 추가의 활성제에 좌우될 것이다.

[0460] 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 작용제는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 유도체와 함께 본원에 제공된 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 제2 활성제는 대형 분자(예, 단백질) 또는 소형 분자(예, 합성 무기, 유기 금속 또는 유기 분자)일 수 있다.

[0461] 대형 분자 활성제의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 조혈 성장 인자, 사이토카인, 모노클로날 및 폴리클로날 항체, 특히, 암 항원에 대한 치료 항체를 포함한다. 전형적인 대형 분자 활성제는 생물학적 분자, 예컨대, 천연 또는 합성 또는 재조합 단백질이다.

[0462] CBM 복합체를 표적하는 것은 조절 T-세포가 면역 관문 치료를 위해 종양을 준비시킨다는 것이 본 기술분야에서 공지되어 있다. 또한, MALT1 활성이 조절 T-세포 면역 억제에 핵심적인 것으로 알려져 있다. 따라서, 일 구체예에서, 제2 활성제는 면역 관문 억제제, 예컨대, 항-CTLA-4, 항-PD-1 또는 항-PD-L1 항체이다. 또 다른 구체예에서, 제2 활성제는 니볼루맙(nivolumab), 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 피딜리주맙(pidilizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 이필리무맙(ipilimumab), 트라멜리무맙(tramelimumab) 또는 이들의 조합물이다. 이들 구체예에서, 치료될 증식성 질환은 절제 불가능하거나 전이성 흑색종을 포함한 흑색종, BRAF 600 돌연변이 양성 및 림프절 침범이 있는 흑색종을 포함한 암; 전이성 비소세포 폐암을 포함한 비소세포 폐암; 신세포 암종(renal cell carcinoma); 재발/난치성 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma)을 포함한 호지킨 림프종; 전이성 질환을 포함한 두경부의 편평세포 암종(squamous cell carcinoma); 전이성 질환을 포함한 요로 상피 세포 암종(urothelial carcinoma); 전이성 질환을 포함한 대장암; 또는 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)이다.

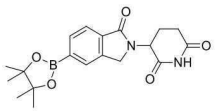
[0463] 일 구체예에서, 본원에서 제공된 화합물 또는 이의 유도체는 약 0.1 내지 약 150mg, 약 1 내지 약 25mg, 또는 약 2 내지 약 10mg의 범위의 양으로 단독으로 매일 경구 투여되거나, 제2 활성제와 조합하여 통상적인 치료법의 사용 전, 사용 중 또는 사용 후에 투여될 수 있다.

[0464] **VIII.실시예**

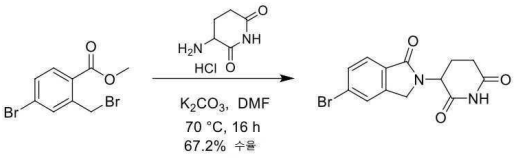
[0465] 이하 실시예는 본원에서 제공된 특정의 구체예를 예시하고자 하며, 본 개시으 범위를 제한하는 것이 아니다.

[0466] **중간 실시예 1**

[0467] **3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0468] 

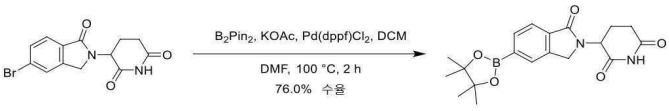
[0469] 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0470]

[0471] DMF(170 mL) 중의 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(20.0 g, 64.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-아미노피페리딘-2,6-디온(11.8 g, 71.4 mmol, 1.10 eq, HCl) 및 K_2CO_3(26.9 g, 194 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 70℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 생성되는 잔류물에, 500 mL의 물을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 생성되는 고형물을 여과하고, 200 ml의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 고형물을 진공 여과 하에 건조시켜 표제 화합물(14.3 g, 43.6 mmol, 67.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 - 11.15 (m, 8H), 7.89 (s, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 5.10 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.49 (m, 2H), 2.61 - 2.89 (m, 1H), 2.56 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 2.36 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 322.7 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{11}BrN_2O_3$).

[0472] 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조:

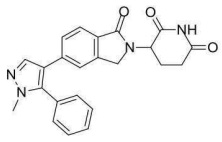


[0473]

[0474] 밀봉된 튜브 내의 DMF(60.0 mL) 중의 3-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(10.0 g, 31.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 비스(피나콜레이토)디보론(BPD)(8.64 g, 34.0 mmol, 1.10 eq), KOAc(9.11 g, 92.8 mmol, 3.00 eq), 및 Pd(dppf)Cl_2(1.36 g, 1.86 mmol, 0.06 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 가열하였다. 200 mL의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 25℃에서 0.25 시간 동안 교반시켰다. 고형물을 침전시키고, 여과하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(8.90 g, 23.5 mmol, 76.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 5.15 (dd, J = 18.4, 8.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 2H), 2.88 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.86 (m, 1H), 2.35 - 2.38 (m, 1H), 2.01 - 2.33 (m, 1H), 1.32 (s, 12H). (ESI$^+$) m/z: 370.9 $(M+H)^+$, ($C_{19}H_{23}BN_2O_5$).

[0475] **실시예 1**

[0476] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



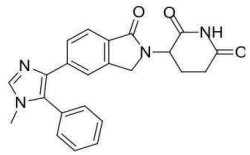
[0477]

[0478] **A. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(1.25 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(93.7 mg, 253 μmol, 1.20 eq), 4-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-피라졸(50.0 mg, 211 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(89.5 mg, 422 μmol, 2.00 eq)의 용액에, (2-(2-아미노페닐)페닐)-메틸설포닐옥시-팔라듐; 디사이클로헥실-(2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐)포스판(17.6 mg, 21.1 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 20.0 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜 40℃에서 잔류물을 얻었다. 혼합물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate(150 mm x 25 mm, 5 μm) 및 25 mL/min의 유량에 8 분에 걸친 0.05% HCl을 함유하는 물 중의 13-43% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(11.1 mg, 26.0 μmol, 12.3% 수율)을 황색 고형물

로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 4H), 7.52 - 7.51 (m, 3H), 7.39 - 7.22 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2 Hz, J = 13.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 401.3 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0479] **실시예 2**

[0480] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0481] 

[0482] **A. DMF(40.0 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: 메탄아민 하이드로클로라이드(5.19 g, 76.8 mmol, 2.00 eq)의 용액에, 벤즈알데하이드(4.08 g, 38.4 mmol, 3.89 mL, 1.00 eq) 및 DIEA (9.93 g, 76.8 mmol, 13.4 mL, 2.00 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, K_2CO_3(7.96 g, 57.63 mmol, 1.5 eq) 및 1-((이소시아노메틸)-설포닐)-4-메틸벤젠(9.00 g, 46.1 mmol, 1.20 eq)을 혼합물에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 32 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(50.0 mL) 및 염수(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 = 10/1 내지 디클로로메탄 : 메탄올 = 30/1)에 의해서 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 13.9 mmol, 36.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 3.69 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 158.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

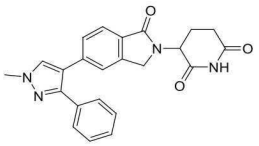
[0483] **B. 4-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(20.0 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(530 mg, 3.34 mmol, 99.7% 순도, 1.00 eq)의 용액에, NBS(624 mg, 3.51 mmol, 1.05 eq)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 40℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트 : 석유 에테르 = 8 /1 내지 1/5)에 의해서 정제하였다. 이어서, 잔류물을 DCM(20.0 mL)에 용해시키고, 물(3 x 15.0 mL)로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물(270 mg, 1.13 mmol, 33.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.5% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 5H), 3.60 (s, 3H).. (ESI$^+$) m/z: 237.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9BrN_2$).

[0484] **C. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(224 mg, 604 μmol, 1.20 eq), 4-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(120 mg, 504 μmol, 99.5% 순도, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(214 mg, 1.01 mmol, 2.00 eq)의 용액에, [2-(2-아미노페닐)페닐]-메틸설포닐옥시-팔라듐;디사이클로헥실-[2-(2,6-디이소프로폭시페닐)페닐]포스판(42.1 mg, 50.4 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 x 2.00 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축시켜 40℃에서 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Ultimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25 mL/min의 유량에서 10 분에 걸친 0.1% FA를 함유하는 물 중의 0-30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(40.4 mg, 99.3 μmol, 19.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.4% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 4.8 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H),

3.74 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0485] **실시예 3**

[0486] **3-(5-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온의 합성**

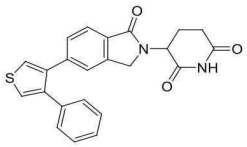


[0487]

[0488] **A. 3-(5-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온**: DMF(1.00 mL) 중의 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 309 μmol, 1.00 eq), 1-메틸-3-페닐-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(114 mg, 402 μmol, 1.30 eq)의 용액에, Pd(dppf)Cl_2(50.5 mg, 61.9 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(131 mg, 619 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 여액을 수집하고, 분취용-TLC(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 = 0/1, Rf = 0.3)에 의해서 정제하여 표제 화합물(50.4 mg, 125 μmol, 20.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 6H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0489] **실시예 4**

[0490] **3-(1-옥소-5-(4-페닐티오펜-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

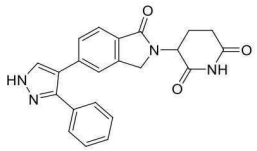


[0491]

[0492] **3-(1-옥소-5-(4-페닐티오펜-3-일) 이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 제조**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(158 mg, 418 μmol, 97.8% 순도, 1.00 eq), 3-브로모-4-페닐-티오펜(100 mg, 418.18 μmol, 1.00 eq), K_3PO_4(176 mg, 836 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(70.0 mg, 83.6 μmol, 0.20 eq)를 반응 혼합물에 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 여액을 수집하고, 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량에서 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 38-68% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(73.9 mg, 179 μmol, 42.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.986 (s, 1H), 7.767 - 7.759 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.692 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.319 - 7.301 (m, 1H), 7.296 (s, 1H), 7.186 - 7.182 (m, 3H), 7.166 - 7.163 (m, 3H), 5.067 - 4.98 (m, 1H), 4.425 - 4.382 (m, 1H), 4.294 - 4.240 (m, 1H), 2.944 - 2.880 (m, 1H), 2.619 - 2.608 (m, 1H), 2.413 - 2.381 (m, 1H), 2.022 - 2.005 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 403.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}N_2O_3S$).

[0493] **실시예 5**

[0494] **3-(1-옥소-5-(3-페닐-1H-피라졸-4-일) 이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온의 합성**

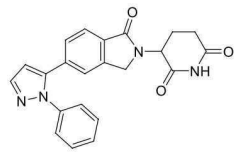


[0495]

[0496] **A. 3-(1-옥소-5-(3-페닐-1H-피라졸-4-일) 이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.40 mL) 중의 4-브로모-3-페닐-1H-피라졸(100 mg, 448 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(174 mg, 471 μmol, 1.05 eq), $(A\text{-}taphos)_2PdCl_2$(63.5 mg, 90.0 μmol, 63.5 μL, 0.20 eq)의 용액에, K_3PO_4(190 mg, 897 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 여액을 수집하고, 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 18 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 15 - 45% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(5.91 mg, 15.2 μmol, 3.39% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.4% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 7.503 - 7.484 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.412 - 7.278 (m, 7H), 5.12 -5.080 (m, 1H), 4.427 - 4.248 (m, 2H), 2.943 - 2. 878 (m, 1H), 2.617 - 2.612 (m, 1H), 2.410 - 2.381 (m, 1H), 2.010 - 1.984 (m, 2H). (ESI^+) m/z: 387.0 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0497] **실시예 6**

[0498] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

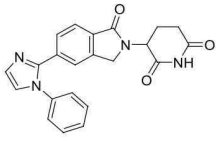


[0499]

[0500] **A. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: N_2 하에 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(50.0 mg, 154 μmol, 1.00 eq), 1-페닐-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(54.3 mg, 201 μmol, 1.30 eq)의 용액에, $(A\text{-}taphos)_2PdCl_2$(25.8 mg, 30.9 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(65.6 mg, 309 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 분취용-HPLC(Phenomenex Luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 63 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 22-42% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(15.0 mg, 38.5 μmol, 24.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 3H), 6.76 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 5.11 (dd, J = 13.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 4.26-4.44 (m, 2 H), 2.85-2.95 (m, 1 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 2.36-2.44 (m, 1 H), 1.96-2.03 (m, 1 H). (ESI^+) m/z: 387.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0501] **실시예 7**

[0502] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0503]

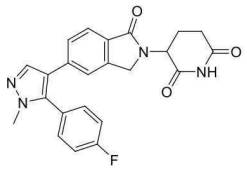
[0504] **A. 2-아이오도-1-페닐-1H-이미다졸**: THF(95.0 mL) 중의 1-페닐이미다졸(1.90 g, 13.1 mmol, 1.00 eq)의 용액을

-65 ~ -60℃로 냉각시켰다. n-BuLi(2.50 M, 7.04 mL, 1.33 eq)를 N_2 하에 -65 ~ -60℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -60℃에서 for 1.5 시간 동안 교반시켰다. THF(100 mL) 중의 아이오딘(10.0 g, 39.5 mmol, 7.96 mL, 3.00 eq)의 용액을 혼합물에 -65 ~ -60℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(200 mL) 내에 붓고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 유기층을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 5/1, TLC: 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, Rf =0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 8.15 mmol, 61.8% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.36 - 7.34 (m, 2H), 7.21 (s, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 271.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_7IN_2$).

[0505] **B. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 2-아이오도-1-페닐-이미다졸(100 mg, 370. μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(137 mg, 370 μmol, 1.00 eq)의 용액에, $(A\text{-}taphos)_2PdCl_2$(61.9 mg, 74.0 μmol, 0.20 eq) 및 K_3PO_4(157 mg, 740 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 20.0 mL)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분 동안 0.05% FA를 함유하는 물 중의 42.0% - 72.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(6.84 mg, 17.3 μmol, 4.68% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.35 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H),4.43 - 4.38 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.60 (br, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 387.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0506] **실시예 8**

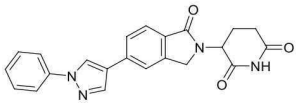
[0507] **3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0508] 

[0509] **A. 3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(1.00 mL) 중의 3-[5-(5-브로모-1-메틸-피라졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(39.8 mg, 90.8 μmol, 91.9% 순도, 1.00 eq)의 용액에, 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란(201 mg, 908 μmol, 10.0 eq), K_2CO_3(50.2 mg, 363 μmol, 4.00 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$(21.0 mg, 18.1 μmol, 0.200 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 x 25mm x 5μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15분 동안 0.05% HCl을 함유하는 물 중의 15 - 45% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(5.65 mg, 13.5 μmol, 14.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 >99% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 1 H), 7.49 - 7.43 (m, 2 H), 7.40 - 7.33 (m, 3 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 5.08 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 403.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}FN_4O_3$).

[0510] **실시예 9**

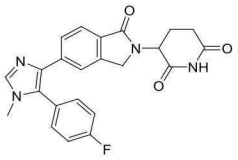
[0511] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0512] 

[0513] **A. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 270 μmol, 1.00 eq) 및 4-브로모-1-페닐-피라졸(72.3 mg, 324 μmol, 1.20 eq)의 용액에, K_3PO_4(114 mg, 540 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(22.6 mg, 27.0 μmol, 0.10 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용 TLC(SiO_2, 디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, Rf = 0.40) 및 분취용 HPLC(Welch Xtimate C18 150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 HCl을 함유하는 물 중의 21%-51% 아세토니트릴(0.10 mol/L, 9 min)의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(15.2 mg, 39.1 μmol, 14.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, J = 5.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 387.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0514] **실시예 10**

[0515] **3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0516] 

[0517] **A. 3-(5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 마이크로파 바이알(microwave vial)에 DMF(4.00 mL) 중의 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(400 mg, 1.24 mmol, 1.00 eq), 1-메틸-4-(트리부틸스타닐)-1H-이미다졸(597 mg, 1.61 mmol, 1.30 eq)을 N_2 하에 충전시키고, N_2로 10 분 동안 탈기시켰다. Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(202 mg, 247 μmol, 0.20 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 1.5 시간 동안 마이크로파 중에서 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1, Rf = 0.30)를 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 181 μmol, 7.30% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.0% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 324.0 $(M+H)^+$, ($C_{17}H_{16}N_4O_3$).

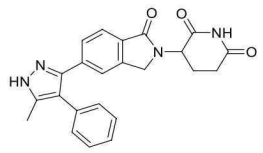
[0518] **B. 3-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** MeOH(3.00 mL) 중의 3-(5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(300 mg, 1.51 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(296 mg, 1.66 mmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, Rf = 0.32)에 의해서 정제하여 표제 화합물(40.0 mg, 98.9 μmol, 50.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.7% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 403.2 $(M+H)^+$, ($C_{17}H_{15}BrN_4O_3$).

[0519] **C. 3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(39.2 mg, 96.9 μmol, 99.7% 순도, 1.00 eq), 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사

보롤란(107 mg, 484 μmol, 5.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(40.2 mg, 290 μmol, 3.00 eq) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(15.8 mg, 19.4 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 3.00% - 33.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.28 mg, 2.93 μmol, 3.00% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 -7.53 (m, 1H), 7.48 - 4.47 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.90 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H). (ESI^+) m/z: 419.3 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}FN_4O_3$).

[0520] **실시예 11**

[0521] **(3-(5-(5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

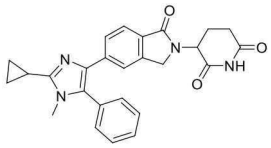
[0522] 

[0523] **A. 3-아이오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸**: THF(0.80 mL) 및 H_2O(0.80 mL) 중의 5-메틸-4-페닐-1H-피라졸(100 mg, 632 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NaI(189 mg, 1.26 mmol, 2.00 eq), I_2(802 mg, 3.16 mmol, 637 μL, 5.00 eq) 및 K_2CO_3(174 mg, 1.26 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 교반시켰다. 합한 혼합물을 Na_2SO_3(10.0%, 35.0 mL)로 켄칭(quenching)시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 여과된 ○액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이어서, 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(114 mg, 399 μmol, 63.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.1 (s, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 2.29 - 2.24 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 284.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9IN_2$).

[0524] **B. 3-(5-(5-메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-아이오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸(80.0 mg, 281 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(114 mg, 309. μmol, 1.10 eq) 및 K_3PO_4(119 mg, 563 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(47.1 mg, 56.3 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 60 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 얻고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 29.0% - 49.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(3.97 mg, 9.71 μmol, 3.45% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 2H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 2.93 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), (ESI^+) *m/z*: 400.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0525] **실시예 12**

[0526] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0527]

[0528] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로프로판카르복스이미다미드**: 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민(3.00 g, 25.2 mmol, 3.24 mL, 1.00 eq) 및 사이클로프로판카르보니트릴(2.11 g, 31.5 mmol, 2.32 mL, 1.25 eq)의 용액에, CuCl(3.12 g, 31.5 mmol, 752 μL, 1.25 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(5.00 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*:186 ($C_9H_{18}N_2O_2$)

[0529] **B. 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸**: MeOH (15.0 mL) 중의 N-(2, 2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로프로판카르복스이미다미드(5.00 g, 26.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 진한 HCl(12.0 M, 2.24 mL, 1.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MTBE(20.0 mL)로 20℃에서 30 분 동안 분쇄하여 표제 화합물(2.00 g, 16.4 μmol, 60.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 123.1 $(M+H)^+$, ($C_7H_{10}N_2$).

[0530] **C. 2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: o-자일렌(40.0 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸(1.00 g, 8.19 mmol, 1.00 eq), PCy_3(229 mg, 819 μmol, 265 μL, 0.10 eq), NaOtBu(2.36 g, 24.5 mmol, 3.00 eq)의 용액에, 클로로벤젠(2.76 g, 24.5 mmol, 2.49 mL, 3.00 eq), $Pd(OAc)_2$(91.9 mg, 409 μmol, 0.05 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 17 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 석유 에테르(100 mL)로 희석시키고, 유기층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 2/1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.33 g, 6.35 mmol, 77.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.0 % 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 199.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{14}N_2$).

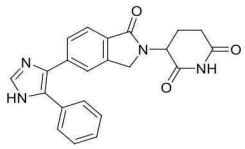
[0531] **D. 4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: MeOH(3.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(300 mg, 1.51 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(296 mg, 1.66 mmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(380 mg, 1.05 mmol, 69.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 76.9% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 277.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{13}BrN_2$).

[0532] **E. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(701 mg, 1.89 mmol, 1.50 eq), 4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(350 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(536 mg, 2.53 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(211 mg, 253 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 2.00% - 32.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(33.1 mg, 72.2 μmol, 5.70% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 5H), 7.39 - 7.36 (m, 3H), 4.99 - 4.98 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.88 - 2.85

(m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.36 - 2.33 (m, 1H), 2.08 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.01 - 0.97 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 441.0 (M+H)$^+$, ($C_{26}H_{24}N_4O_3$).

[0533] **실시예 13**

[0534] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-이미다졸-4-일) 이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 합성**



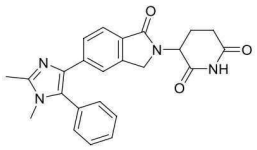
[0535]

[0536] **A. 4-브로모-5-페닐-1H-이미다졸**: MeOH(3.00 mL) 중의 5-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 1.39 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(259 mg, 1.46 mmol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물(98.0 mg, 431 μmol, 31.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.3% 순도)에 의해서 정제하여 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz,$CDCl_3$) δ 12.9 - 12.8 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H),7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.63 - 7.33 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 224.7 (M+H)$^+$, ($C_9H_7BrN_2$).

[0537] **B. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(165 mg, 448 μmol, 2.00 eq) 및 4-브로모-5-페닐-1H-이미다졸(50.0 mg, 224 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(142 mg, 672 μmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G3(18.7 mg, 22.4 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1.00% - 26.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(21.8 mg, 54.9 μmol, 24.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.80 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.46 (m, 1H), 2.19 - 2.18 (m,1H). (ESI$^+$) *m/z*: 387.1 (M+H)$^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0538] **실시예 14**

[0539] **3-(5-(1,2-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0540]

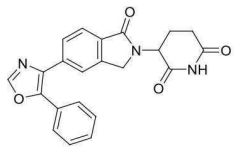
[0541] **A. 1,2-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: o-자일렌(5.00 mL) 및 클로로벤젠(351 mg, 3.12 mmol, 316 μL, 3.00 eq) 중의 1,2-디메틸이미다졸(100 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq), $Pd(OAc)_2$(11.6 mg, 52.0 μmol, 0.05 eq), PCy_3(29.1 mg, 104 μmol, 33.7 μL, 0.10 eq) 및 NaOBu-t(299 mg, 3.12 mmol, 3.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3 회 퍼징시켰다. 이어서, 혼합물을 130℃에서 12 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 수집하고, 진공 하에 건조시켜, 표제 화합물(170 mg, 977 μmol, 50.0% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 172.1 (M+H)$^+$, ($C_{11}H_{12}N_2$).

[0542] **B. 4-브로모-1,2-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: MeCN(8.00 mL) 중의 1,2-디메틸-5-페닐-이미다졸(140 mg, 812 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(144 mg, 812 μmol, 1.00 eq)를 첨가하고, 25℃에서 20 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(150 mg, 597 μmol, 73.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 250.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_2$).

[0543] **C. 3-(5-(1,2-디메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(0.20 g, 540 μmol, 1.00 eq) 및 4-브로모-1,2-디메틸-5-페닐-이미다졸(108 mg, 432 μmol, 0.80 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(45.1 mg, 54.0 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(229 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 20 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 3-33% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(53.0 mg, 249 μmol, 25.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 4H), 7.39 - 7.36 (m, 3H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 415.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0544] **실시예 15**

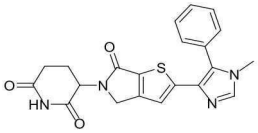
[0545] **3-(1-옥소-5-(5-페닐옥사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0546] 

[0547] **A. 3-(1-옥소-5-(5-페닐옥사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(248 mg, 670 μmol, 1.50 eq), 4-브로모-5-페닐옥사졸(100 mg, 446 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(189 mg, 893 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(74.7 mg, 893 μmol, 0.20 eq)를 N2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 여과된 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 24.0% - 54.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(111 mg, 287 μmol, 64.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.60 - 8.58 (m, 2H), 7.95 - 7.83 (m, 1H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.58 -7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.50 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H), 4.34 - 4.33 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 387.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0548] **실시예 16**

[0549] **3-(2-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-6-옥소-4,6-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피롤-5-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0550] 

[0551] **A. 5-브로모-3-(((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)메틸)티오펜-2-카르복실산**: DCM(80.0 mL) 중의 3차-부틸 5-브로모-3-(((2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노)메틸)티오펜-2-카르복실레이트(2.00 g, 4.96 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TFA(28.2 g, 247 mmol, 18.3 mL, 50.0 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물(3.20 g, 미정제)을 검은색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 348.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_2O_4S$).

[0552] **B. 3-(2-브로모-6-옥소-4,6-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피롤-5-일)피페리딘-2,6-디온**: DMF(120 mL) 중의 5-브로모-3-[[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]메틸]티오펜-2-카르복실산(3.20 g, 9.22 mmol, 1.00 eq)의 용액에, HATU(4.38 g, 11.5 mmol, 1.25 eq) 및 DIEA(2.98 g, 23.0 mmol, 4.01 mL, 2.50 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 진공 하에 제거하여 잔류물을 얻었고, 이를 H_2O(100 mL)로 희석시키고, DCM(2 x 150 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트(10.0 mL)로 0℃에서 2 시간 동안 분쇄하여, 표제 화합물(1.10 g, 3.32 mmol, 36.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 328.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_9BrN_2O_3S$).

[0553] **C. (5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-옥소-5,6-디하이드로-4H-티에노[2,3-c]피롤-2-일)보론산**: 디옥산(4.00 mL) 중의 3-(2-브로모-6-옥소-4H-티에노[2,3-c]피롤-5-일)피페리딘-2,6-디온(0.20 g, 607 μmol, 1.00 eq)의 용액에, BPD(308 mg, 1.22 mmol, 2.00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$(111 mg, 151 μmol, 0.25 eq) 및 KOAc(119 mg, 1.22 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(0.50 g, 미정제)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 295.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BN_2O_5S$).

[0554] **D. 1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: 0℃의 THF(50.0 mL) 중의 5-페닐-1H-이미다졸(2.50 g, 17.3 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaH(832 mg, 20.8 mmol, 60.0% 순도, 1.20 eq)(5개의 배치(batch))을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 N_2 하에 교반시키고, 이어서, MeI(3.45 g, 24.3 mmol, 1.51 mL, 1.40 eq)를 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 100 mL H_2O에 N_2 하에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 및 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 10 : 1 내지 0 : 1, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 0 : 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.78 g, 4.93 mmol, 32.0% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 159.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

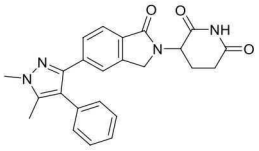
[0555] **E. 4-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(7.00 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-이미다졸(0.74 g, 4.68 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(874 mg, 4.91 mmol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1; TLC, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 1 : 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.73 g, 3.08 mmol, 65.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.21 (m, 6H), 3.58 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 236.6 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9BrN_2$).

[0556] **F. 3-(2-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-6-옥소-4,6-디하이드로-5H-티에노[2,3-c]피롤-5-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-[6-옥소-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-4H-티에노[2,3-c]피롤-5-일]피페리딘-2,6-디온(0.20 g, 531 μmol, 1.00 eq) 및 4-브로모-1-메틸-5-페닐-이미다졸(151 mg, 637 μmol, 1.20 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(88.9 mg, 106 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(225 mg, 1.06 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 40-70% 아세토니트릴의 구배를

사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(16.9 mg, 41.2 μmol, 14.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 3H), 7.51 - 7.49 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.89 - 2.53 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 1.97 - 1.95 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 407.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{18}N_4O_3S$).

[0557] **실시예 17**

[0558] **3-(5-(1,5-디메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

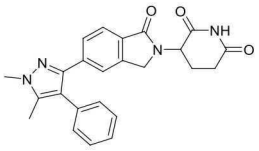
[0559] 

[0560] **A. 3-아이오도-1,5-디메틸-4-페닐-1H-피라졸**: DMF(3.00 mL) 중의 3-아이오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸(300 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(292 mg, 2.11 mmol, 2.00 eq)를 첨가하고, 30 분 동안 0℃에서 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, CH_3I(180 mg, 1.27 mmol, 78.9 μL, 1.20 eq)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 25℃에서 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5 : 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(100 mg, 328 μmol, 31.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 299.3 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}IN_2$).

[0561] **B. 3-(5-(1,5-디메틸-4-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(102 mg, 276 μmol, 1.20 eq) 및 3-아이오도-1,5-디메틸-4-페닐-1H-피라졸(70.0 mg, 229 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(146 mg, 688 μmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G3(19.2 mg, 22.9 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 10 시간 동안 교반시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 25.0% - 55.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(9.40 mg, 22.7 μmol, 9.00% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.31 (m, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.39 - 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 414.9 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0562] **실시예 18**

[0563] **3-(5-(1,3-디메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0564] 

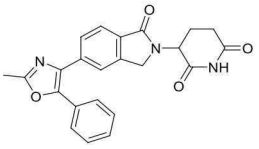
[0565] **A. 5-아이오도-1,3-디메틸-4-페닐-1H-피라졸**: DMF(3.00 mL) 중의 3-아이오도-5-메틸-4-페닐-1H-피라졸(300 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(292 mg, 2.11 mmol, 2.00 eq)을 첨가하고, 30 분 동안 0℃에서 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, CH_3I(180 mg, 1.27 mmol, 78.9 μL, 1.20 eq)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을

3 시간 동안 25℃에서 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(80.0 mg, 258 μmol, 24.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 299.3 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}IN_2$).

[0566] **B. 3-(5-(1,3-디메틸-4-페닐-1H-피라졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(104 mg, 282 μmol, 1.20 eq) 및 5-아이오도-1,3-디메틸-4-페닐-1H-피라졸(73.0 mg, 235 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(150 mg, 704 μmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G3(19.6 mg, 23.5 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 2 시간 동안 교반시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 24.0% - 54.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.14 mg, 2.75 μmol, 1.00% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 - 10.9 (m, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.09 - 7.07 (m, 2H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06 - 1.96 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 415.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0567] **실시예 19**

[0568] **3-(5-(2-메틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0569] 

[0570] **A. N-(2-옥소-2-페닐에틸)아세타미드**: THF(300 mL) 중의 2-아미노-1-페닐-에타논(10.0 g, 58.2 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에, 아세틸 아세테이트(16.1 g, 158 mmol, 14.8 mL, 2.71 eq) 및 TEA(11.7 g, 116 mmol, 16.2 mL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(10.0 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 177.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{11}NO_2$).

[0571] **B. 2-메틸-5-페닐옥사졸**: 화합물 N-펜아실아세타미드(10.0 g, 56.0 mmol, 1.00 eq)를 H_2SO_4(10.0 mL)에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 빙냉수(50.0 mL)에 부었다. 용액을 28% 암모니아 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(0.30 g, 미정제)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 160.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9NO$).

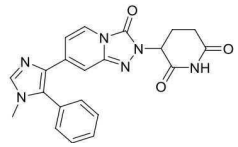
[0572] **C. 4-브로모-2-메틸-5-페닐옥사졸**: ACN(10.0 mL) 중의 2-메틸-5-페닐-옥사졸(0.30 g, 1.90 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.40 g, 8.17 mmol, 1.30 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.30 g, 1.28 mmol, 66.0% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 237.9 $(M+H)^+$,

($C_{10}H_8BrNO$).

[0573] **D. 3-(5-(2-메틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(0.20 g, 540 μmol, 1.00 eq) 및 4-브로모-2-메틸-5-페닐-옥사졸(154 mg, 648 μmol, 1.20 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(90.3 mg, 108 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(229 mg, 1.08 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 20 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 27-57% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 표제 화합물(75.3 mg, 170 μmol, 30.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 90.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.36 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 402.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}N_3O_4$).

[0574] **실시예 20**

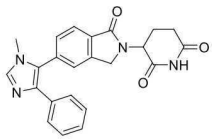
[0575] **의 합성 of 3-(7-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-디온**

[0576] 

[0577] **A. 3-(7-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-3-옥소-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2(3H)-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-(3-옥소-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘-2-일)피페리딘-2,6-디온(미정제, 120 mg, 322 μmol, 1.00 eq), 4-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(91.7 mg, 386 μmol, 1.20 eq) 및 K_3PO_4(136 mg, 644 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(26.9 mg, 32.2 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 역상 HPLC(0.1% HCl 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(12.8 mg, 31.8 μmol, 7.69% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 >99% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.1 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 3H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.35 (dd, J =12.8, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 403.2 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{18}N_6O_3$).

[0578] **실시예 21**

[0579] **3-(5-(1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

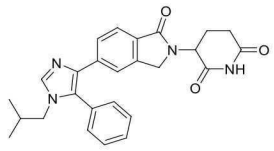
[0580] 

[0581] **A. 3-(5-(1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(0.10 g, 270 μmol, 1.00 eq) 및 5-브로모-1-메틸-4-페닐-이미다졸(76.5 mg, 324 μmol, 1.20 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(22.5 mg, 17.0. μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(114 mg, 540 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가

하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1-31% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(65.0 mg, 81.0 μmol, 60.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.31 - 7.29 (m, 2H), 7.50 - 7.48 (m, 1H),7.39 - 7.37 (m, 2H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.62 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0582] **실시예 22**

[0583] **3-(5-(1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0584] 

[0585] **A. 1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DME(20.0 mL) 중의 (E)-N-(2-페닐-1-토실비닐)포름아미드(2.00 g, 6.63 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TEA(3.35 g, 33.1 mmol, 4.61 mL, 5.00 eq)를 -5℃에서 첨가하였다. 이어서, $POCl_3$(0.81 g, 5.30 mmol, 492 μL, 0.80 eq)를 -5℃에서 적가하였다. 혼합물에 2-메틸프로판-1-아민 (1.03 g, 14.1 mmol, 1.40 mL, 2.00 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0 ℃의 물(100 mL)에 붓고, DCM(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 생성시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.2)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 2.00 mmol, 30.1% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 201.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{16}N_2$).

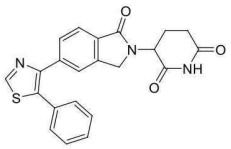
[0586] **B. 4-브로모-1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(20.0 mL) 중의 1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸(400 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(249 mg, 1.40 mmol, 0.70 eq)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여, 여과된 액체를 얻었다. 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.55)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 1.69 mmol, 84.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 5H), 3.79 - 3.77 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 0.64 - 0.61 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{15}BrN_2$).

[0587] **C. 3-(5-(1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-브로모-1-이소부틸-5-페닐-1H-이미다졸(300 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(517 mg, 1.40 mmol, 1.30 eq) 및 K_3PO_4(456 mg, 2.15 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(89.9 mg, 107 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 15.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여, 여과된 액체를 수집하였다. 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼: Welch Xtimate C18 (150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 11.0 % - 41.0 % 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(125 mg, 279 μmol, 25.9 % 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 5H), 7.43 - 7.39 (m, 2H),

5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 6H). (ESI^+) *m/z*: 443.0 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{26}N_4$)

[0588] **실시예 23**

[0589] **3-(1-옥소-5-(5-페닐티아졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



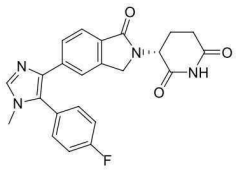
[0590]

[0591] **A. 4-브로모-5-페닐티아졸**: ACN(5.00 mL) 중의 5-페닐티아졸 (0.50 g, 3.10 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(607 mg, 3.41 mmol, 1.10 eq)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(563 mg, 2.34 mmol, 75.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 241.8 $(M+H)^+$, (C_9H_6BrNS).

[0592] **B. 3-(1-옥소-5-(5-페닐티아졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(185 mg, 499 μmol, 1.20 eq) 및 4-브로모-5-페닐티아졸(100 mg, 416 μmol, 1.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(34.8 mg, 41.6 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(176.8 mg, 832 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 7 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 20 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 26.0% - 56.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(102.1 mg, 205 mmol, 60.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 백색 고형물 로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.73 - 7.72 (m, 1H), 7.65 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 5H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.44 - 4.26 (m, 2H),2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 404.0 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_3S$).

[0593] **실시예 24**

[0594] **(R)-3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온의 합성**



[0595]

[0596] **A. (S)-3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: MeCN(231 mL) 중의 3차-부틸 (4S)-4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(14.5 g, 60.6 mmol, 1.00 eq, HCl)의 현탁액에, DIEA(28.0 g, 2171 mmol, 37.7 mL, 3.57 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 15 분 동안 교반시킨 후에, 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)벤조에이트(22.0 g, 71.4 mmol, 1.18 eq)를 상기 혼합물에 여러 분획으로 15 분에 걸쳐서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시키고, 25℃에서 3 시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 가온시킨 후에, 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 50 mL이 물을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 생성되는 고형물을 여과하고, 20 ml의 EtOAc로 세척하였다. 고형물을 진공 여과 하에 건조시켜, 표제

화합물(18.0 g, 45.3 mmol, 74.8% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.88 (s, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H), 7.57 - 7.67 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.71 - 4.44 (m, 2H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). (ESI$^+$) *m/z*: 396.1 $(M+H)^+$, ($C_{17}H_{21}BrNO_4$).

[0597] **B. (S)-3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트**: 디옥산(100 mL) 중의 (S)-3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(10.0 g, 25.2 mmol, 1.00 eq), BPD (7.67 g, 30.2 mmol, 1.20 eq)의 용액에, AcOK(7.41 g, 75.52 mmol, 3.00 eq), Pd(dppf)Cl_2(1.01 g, 1.38 mmol, 0.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(50.0 mL)로 희석시키고, 셀라이트 플러그(plug of celite)를 통해서 여과하고, 추가의 EtOAc(30.0 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물(8.74 g, 14.5 mmol, 57% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 73.8% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 445.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{33}BN_2O_6$).

[0598] **C. 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3차-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트(117 mg, 264 μmol, 1.10 eq) 및 4-아이오도-1-메틸-1H-이미다졸(50.0 mg, 240 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(153 mg, 721 μmol, 3.00 eq) 및 cataCXium A Pd G_3(17.5 mg, 24.0 μmol, 0.1 eq)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 10 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 H_2O(5.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 10 mL)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 유기층 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 40℃에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.0 mg, 72.8 μmol, 32.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 85.0% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 399.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{26}N_4O_4$).

[0599] **D. 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: MeCN(1.00 mL) 중의 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(40.0 mg, 72.1 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(12.8 mg, 72.0 μmol, 1.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(15.0 mg, 30.9 μmol, 53.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.6% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 - 8.08 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.75 - 7.23 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.97 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). (ESI$^+$) *m/z*: 476.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{25}BrN_4O_4$).

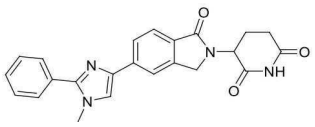
[0600] **E. 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(1.00 mL) 중의 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(15.0 mg, 30.9 μmol, 1.00 eq), 2-(4-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(8.67 mg, 61.9 μmol, 2.00 eq) 및 K_2CO_3(8.56 mg, 61.9 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Pd(dppf)Cl_2(7.16 mg, 6.20 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(6.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 10.0 mL)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 40℃에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄 : 메탄올 = 10 : 1, R_f = 0.15)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(10.0 mg, 19.8 μmol, 60.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 493.3

$(M+H)^+$, ($C_{27}H_{29}FN_4O_4$).

[0601] **F. (R)-3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온**: MeCN(1.00 mL) 중의 3차-부틸 (S)-5-아미노-4-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(10.0 mg, 19.8 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(17.0 mg, 98.9 μmol, 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 um) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 4 - 34% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.57 mg, 5.96 μmol, 29.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.9 - 10.8 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.47(m, 1H), 7.46 - 7.45 (m, 3H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.95 - 2.86 (m,1H), 2.55 - 2.54 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 1.90 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 418.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}FN_4O_3$).

[0602] **실시예 25**

[0603] **3-(5-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0604] 

[0605] **A. 4,5-디브로모-2-페닐-1H-이미다졸**: DMF(100 mL) 중의 2-페닐-1H-이미다졸(10.0 g, 69.3 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(24.6 g, 138 mmol, 2.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물에, H_2O(100 mL)를 첨가하고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_3 포화 수용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기층을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(6.00 g, 미정제)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 300.8 $(M+H)^+$, ($C_9H_6Br_2N_2$).

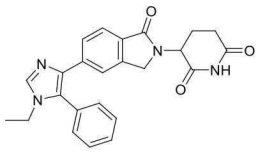
[0606] **B. 4-브로모-2-페닐-1H-이미다졸**: EtOH(50.0 mL) 및 H_2O(50.0 mL) 중의 4,5-디브로모-2-페닐-1H-이미다졸(5.00 g, 16.5 mmol, 1.00 eq)의 용액에, $Na_2S_2O_3$(10.4 g, 66.2 mmol, 4.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 96 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 25℃에서 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.10 g, 4.88 mmol, 25.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 223.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_7BrN_2$).

[0607] **C. 4-브로모-1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸**: 0℃의 THF(10.0 mL) 중의 4-브로모-2-페닐-1H-이미다졸(0.50 g, 2.24 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaH(117 mg, 2.91 mmol, 60.0% 순도, 1.30 eq)(5개의 배치)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 N_2 하에 교반시키고, 이어서, CH_3I(636 mg, 4.48 mmol, 279 μL, 2.00 eq)를 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 100 mL H_2O에 N_2 하에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하고, 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 844 μmol, 37.6% 수율)을 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 236.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9BrN_2$).

[0608] **D. 3-(5-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(131 mg, 354 μmol, 1.20 eq) 및 4-브로모-1-메틸-2-페닐-이미다졸(70.0 mg, 295 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(125 mg, 590 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(49.3 mg, 59.0 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 58분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 3-33% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.8 mg, 42.1 μmol, 14.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 94.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 4H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0609] **실시예 26**

[0610] **3-(5-(1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0611] 

[0612] **A. (E)-N-(2-페닐-1-토실비닐)포름아미드**: THF(80.0 mL) 중의 t-BuOK(6.32 g, 56.3 mmol, 1.10 eq)의 용액을 -40℃로 냉각시켰다. THF(20.0 mL) 중의 2-토실아세토니트릴 ₩(10.0 g, 51.2 mmol, 1.00 eq)의 용액을 -40℃에서 적가하였다. 혼합물을 -40℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. THF(20.0 mL) 중의 벤즈알데하이드(5.71 g, 53.8 mmol, 5.44 mL, 1.05 eq)의 용액을 -40℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 -40℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 빙수(100 mL)에 붓고, 1 N HCl 용액(pH = 7)으로 중화시키고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4에 의해서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 잔류물을 MTBE(2 x 20.0 mL)로 25℃에서 분쇄하여, 표제 화합물(12.0 g, 39.7 mmol, 77.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 302.6 $(M+H)^+$, ($C_{16}H_{15}NO_3S$).

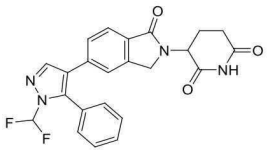
[0613] **B. 1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DME(20.0 mL) 중의 (E)-N-(2-페닐-1-토실비닐) 포름아미드(2.00 g, 6.63 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TEA(3.35 g, 33.1 mmol, 4.61 mL, 5.00 eq)를 -5℃에서 첨가하였다. 이어서, $POCl_3$(0.81 g, 5.30 mmol, 492 μL, 0.80 eq)을 -5℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물에 에틸아민(636 mg, 14.1 mmol, 923 μL, 2.00 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(100 mL)에 0℃에서 붓고, DCM(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 생성시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 10 : 1, R_f = 0.2)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 2.29 mmol, 35.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.5% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 173.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}N_2$).

[0614] **C. 4-브로모-1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸**: MeCN(15.0 mL) 중의 1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸(386 mg, 2.24 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(319 mg, 1.79 mmol, 0.80 eq)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 디클로로메탄(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(250 mg, 995 μmol, 44.4% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 5H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 251.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_2$).

[0615] **D. 3-(5-(1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-에틸-5-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 796 μmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(383 mg, 1.04 mmol, 1.30 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(99.9 mg, 119 μmol, 0.15 eq) 및 K_3PO_4(507 mg, 2.39 mmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 5.00% - 35.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(10.5 mg, 24.9 μmol, 3.14% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 5H), 7.42 - 7.40 (m, 3H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H),2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 1H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 1.97 - 1.96 (m, 1H), 1.17 - 1.13 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 415.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0616] **실시예 27**

[0617] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

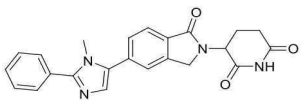
[0618] 

[0619] **A. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸**: ACN(25.0 mL) 중의 4-브로모-5-페닐-1H-피라졸(1.00 g, 4.48 mmol, 1.00 eq) 및 18-크라운-6(646 mg, 1.79 mmol, 0.40 eq)의 용액에. 시약을 무색 용액이 형성될 때까지 교반시키고, 이어서, (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시소듐(1.37 g, 8.97 mmol, 2.00 eq)을 80℃에서 에서 48 시간 동안 가열된 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(0.40 g, 1.26 mmol, 28.0% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 272.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrF_2N_2$).

[0620] **B. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(418 mg, 1.13 mmol, 1.20 eq) 및 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-피라졸(300 mg, 941 μmol, 1.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(157 mg, 188 μmol, 0.20 eq) 및 K_3PO_4(399 mg, 1.88 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 20 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 29-59% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(122 mg, 278 μmol, 29.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 - 7.68 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 6H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.45 - 4.27 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 437.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$).

[0621] **실시예 28**

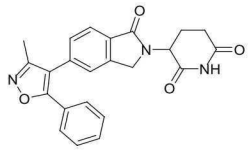
[0622] **3-(5-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0623] 

[0624] **A. 3-(5-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(168 mg, 455 μmol, 1.20 eq) 및 5-브로모-1-메틸-2-페닐-이미다졸(90.0 mg, 379 μmol, 1.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(63.5 mg, 75.9 μmol, 0.20 eq) 및 K_3PO_4(161 mg, 759 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 58 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1-31% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(21.2 mg, 52.4 μmol, 13.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 3H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.05 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 401.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0625] **실시예 29**

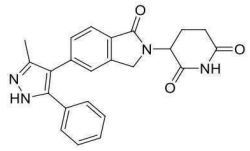
[0626] **3-(5-(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0627] 

[0628] **A. 3-(5-(3-메틸-5-페닐이속사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-아이오도-3-메틸-5-페닐이속사졸 (100 mg, 350 μmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(168 mg, 456 μmol, 1.30 eq)의 용액에, K_3PO_4(223 mg, 1.05 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(58.6 mg, 70.1 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 26.0%-56.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.7 mg, 43.1 μmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 6H), 5.39 - 5.09 (m, 1H), 4.55 - 4.43 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05 - 2.03 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 402.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}N_3O_4$).

[0629] **실시예 30**

[0630] **3-(5-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온의 합성**

[0631] 

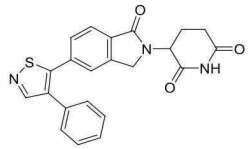
[0632] **A. 4-아이오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸:** DCM(15.0 mL) 중의 I_2(1.28 g, 5.06 mmol, 1.02 mL, 1.00 eq) 및 (디아세톡시아이오도)벤젠(1.63 g, 5.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-메틸-5-페닐-1H-피라졸(800 mg, 5.06 mmol, 1.00 eq)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_3 포화수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 7 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 34.0% - 64.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(548 mg, 1.93mmol, 38.2% 수율, 220 nm

에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 - 8.92 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 3H), 2.21 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 283.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9IN_2$).

[0633] **B. 3-(5-(3-메틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2, 6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 4-아이오도-3-메틸-5-페닐-1H-피라졸(100 mg, 351 μmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(390 mg, 1.06 mmol, 3.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(224 mg, 1.06 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(29.4 mg, 35.2 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 14.0% - 44.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(33.2 mg, 82.4 μmol, 23.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.0 - 12.9 (m, 1H), 10.9 (s, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 7H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.61 (m, 1H), 2.40 - 2.36 (m, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 2.09 - 2.02 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 400.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0634] **실시예 31**

[0635] **3-(1-옥소-5-(4-페닐이소티아졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0636] 

[0637] **A. 5-브로모-4-아이오도이소티아졸**: TFA(10.0 mL) 중의 5-브로모이소티아졸(1.00 g, 6.10 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NIS(1.37 g, 6.10 mmol, 1.00 eq)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.42 g, 4.90 mmol, 80.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.9% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (s, 1H). (ESI^+) *m/z*: 291.7 $(M+H)^+$, ($C_3HBrINS$).

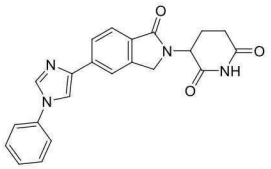
[0638] **B. 5-브로모-4-페닐이소티아졸**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 5-브로모-4-아이오도이소티아졸(300 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq) 및 페닐보론산(113 mg, 931 μmol, 0.90 eq)의 용액에, $Pd(PPh_3)Cl_2$(72.6 mg, 103 μmol, 0.10 eq) 및 $NaHCO_3$(330 mg, 3.93 mmol, 153 μL, 3.80 eq)을 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 24 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 디클로로메탄(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4,상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.70)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(70.0 mg, 291 μmol, 28.1% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 238.9 $(M+H)^+$, (C_9H_6BrNS).

[0639] **C. 3-(1-옥소-5-(4-페닐이소티아졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(501 mg, 1.35 mmol, 2.50 eq) 및 5-브로모-4-페닐이소티아졸(130 mg, 541 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(344 mg, 1.62 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(45.3 mg, 54.1 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물

을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 28.0% - 58.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(30.0 mg, 73.4 μmol, 13.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 6H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.51 - 4.31 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 403.9 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_3S$).

[0640] **실시예 32**

[0641] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

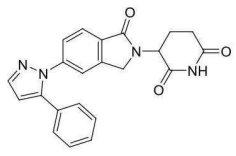
[0642] 

[0643] **A. 4-브로모-1-페닐-1H-이미다졸**: ACN(8.00 mL) 중의 1-페닐-1H-이미다졸(800 mg, 5.55 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(790 mg, 4.44 mmol, 0.80 eq)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 내지 0: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.3)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(330 mg, 1.48 mmol, 26.6% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 224.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_7BrN_2$).

[0644] **B. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(414 mg, 1.12 mmol, 2.50 eq), 4-브로모-1-페닐-1H-이미다졸(100 mg, 448 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(285 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(37.5 mg, 44.8 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1.00% - 31.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(51.0 mg, 127 μmol, 28.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 3H), 7.49 - 7.47 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 4H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 386.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0645] **실시예 33**

[0646] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0647] 

[0648] **A. 3-(5-니트로-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: DMF(10.0 mL) 중의 메틸 2-(브로모메틸)-4-니트로

-벤조에이트(1.00 g, 3.65 mmol, 1.00 eq) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(660 mg, 4.01 mmol, 1.10 eq, HCl)의 용액에, K_2CO_3(1.51 g, 10.9 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 생성되는 잔류물에, 물(10.0 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 생성되는 고형물을 여과하고, EtOAc(2 x 10.0 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(0.80 g, 2.77 mmol, 75.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 - 8.34 (m, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 290.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{11}N_3O_5$).

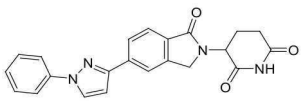
[0649] **B. 3-(5-아미노-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: THF(8.00 mL) 및 MeOH(8.00 mL) 중의 3-(5-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(0.80 g, 2.77 mmol, 1.00 eq)의 용액에, Pd/C(0.30 g, 10% 순도)를 N2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트에 의해서 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(0.20 g, 771 μmol, 27.8% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 1.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 4.26 - 4.08 (m, 2H), 2.90 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.31 (m, 1H), 1.95 - 1.93 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 260.1 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{13}N_3O_3$).

[0650] **C. 3-(5-하이드라지닐-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 진한 HCl(1.00 mL) 중의 3-(5-아미노-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(50.0 mg, 192 μmol, 1.00 eq)의 용액에, H_2O(0.50 mL) 중의 $NaNO_2$(13.3 mg, 192 μmol, 1.00 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 진한 HCl(1.00 mL) 중의 $SnCl_2.2H_2O$(87.0 mg, 385 μmol, 2.00 eq)의 용액을 0.5 시간 후에 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물(0.19 g, 미정제)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 275.1 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{14}N_4O_3$).

[0651] **D. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-피라졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(1.00 mL) 중의 3-(5-하이드라지노-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(151 mg, 553 μmol, 1.20 eq) 및 3-페닐프로프-2-인알(60.0 mg, 461 μmol, 56.2 μL, 1.00 eq)의 용액을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 $Cu(OAc)_2$(8.37 mg, 46.1 μmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 20 mL/min의 유량으로 63 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 20-50% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(13.4 mg, 32.6 μmol, 7.00% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 94.0% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.26 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 387.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0652] **실시예 34**

[0653] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

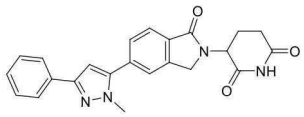
[0654] 

[0655] **A. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 1-페닐-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(100 mg, 370 μmol, 1.00 eq), 3-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(179 mg, 555 μmol, 1.50 eq) 및 K_3PO_4(235 mg, 1.11 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(30.9 mg, 37.0 μmol, 0.100 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서

2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 30.0% - 60.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(15.7 mg, 39.5 μmol, 11.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 8.15 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 8.13 (m, 2H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.86 - 7.84 (m, 1H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.20 - 5.14 (m, 1H), 4.48 - 4.46 (m,1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.49 -2.48 (m, 1H), 2.11 - 2.06 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 386.4 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0656] **실시예 35**

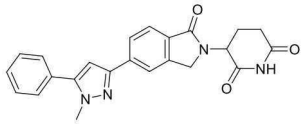
[0657] **3-(5-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0658] 

[0659] **A. 3-(5-(1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-3-페닐-1H-피라졸(100 mg, 421 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(312 mg, 843 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(268 mg, 1.27 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(35.3 mg, 42.2 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼: Welch Xtimate C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 27% - 57.0% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(14.4 mg, 34.4 μmol, 8.40% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.6% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 4H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.18 - 5.13(m, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H),3.99 - 3.95 (m, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 400.4 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0660] **실시예 36**

[0661] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 합성**

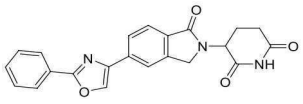
[0662] 

[0663] **A. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2, 6-디온:** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-피라졸(100 mg, 421 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(546 mg, 1.48 mmol, 3.50 eq) 및 K_3PO_4(268 mg, 1.27 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(52.9 mg, 63.2 μmol, 0.15 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 7 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 26.0% - 56.0% 아세토니트릴의 구배를 사용하는 분취용-HPLC에 의해서 정제하여, 표제 화합물(51.3 mg, 125 μmol, 29.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.77 - 8.00 (m, 2H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.95 - 2.89

(m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H).(ESI$^+$) *m/z*: 400.9 (M+H)$^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0664] **실시예 37**

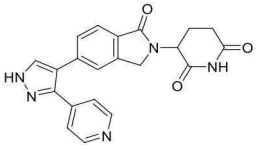
[0665] **3-(1-옥소-5-(2-페닐옥사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0666] 

[0667] **A. 3-(1-옥소-5-(2-페닐옥사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-페닐옥사졸(100 mg, 446 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(495 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(284 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(37.3 mg, 44.6 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 30.0% - 60.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(50.4 mg, 133 μmol, 29.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.1 % 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.89 - 8.88 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 4H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (m, 3H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 388.1 (M+H)$^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0668] **실시예 38**

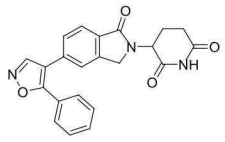
[0669] **3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0670] 

[0671] **A. 3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(100 mg, 446 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(330 mg, 892 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(284 mg, 1.34 mmol, 3.00 eq)의 용액에, cataCXium A Pd G_3(65.0 mg, 89.2 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 18 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 0.00% - 24.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(13.8 mg, 34.1 μmol, 7.63% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.7% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 13.5 - 13.4 (m, 1H), 11.0 (s, 1H), 8.67 - 8.53 (m, 2H), 8.15 - 8.10 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 - 7.39 (m, 3H), 5.13 - 5.09 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 2.49 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.62 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.02 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 387.9 (M+H)$^+$, ($C_{21}H_{17}N_5O_3$).

[0672] **실시예 39**

[0673] **3-(1-옥소-5-(5-페닐이속사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



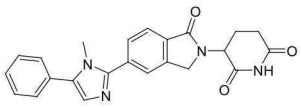
[0674]

[0675] **A. 4-브로모-5-페닐이속사졸**: 아세트산(2.00 mL) 중의 5-페닐이속사졸(150 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq) 및 NBS(183 mg, 1.03 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 혼합물을 50℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.80)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(130 mg, 393 μmol, 79.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 88.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 2H), 7.53 - 7.27 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 223.7 $(M+H)^+$, (C_9H_6BrNO).

[0676] **B. 3-(1-옥소-5-(5-페닐이속사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-브로모-5-페닐이속사졸(175 mg, 781 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(722 mg, 1.95 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(497 mg, 2.34 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(65.3 mg, 78.1 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 28.0% - 48.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(22.5 mg, 57.2 μmol, 7.34% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.5% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 9.01 - 8.98 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.59 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 387.9 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0677] **실시예 40**

[0678] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0679]

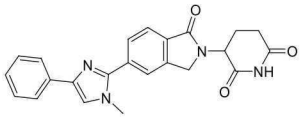
[0680] **A. 2-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 페닐보론산(213 mg, 1.75 mmol, 1.40 eq), 2,5-디브로모-1-메틸-1H-이미다졸(300 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(796 mg, 3.75 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(28.0 mg, 125 μmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감암 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(75.0 mg, 309 μmol, 24.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.7% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 - 7.27 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 236.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9BrN_2$).

[0681] **B. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 2-브로모-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(65.0 mg, 274 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(253 mg, 685 μmol, 2.50

eq) 및 K_3PO_4(174 mg, 822 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(22.9 mg, 27.4 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 0.00% - 30.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(7.85 mg, 18.6 μmol, 6.79% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.0% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.13 - 8.12 (m, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.57 - 7.56 (m, 2H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0682] **실시예 41**

[0683] **3-(5-(1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0684] 

[0685] **A. 1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸**: DMF(30.0 mL) 중의 4-페닐-1H-이미다졸(2.00 g, 13.8 mmol, 1.00 eq), Cs_2CO_3(6.78 g, 20.8 mmol, 1.50 eq)의 용액에, MeI(3.94 g, 27.7 mmol, 1.73 mL, 2.00 eq)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 8 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(70.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 30.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 여과된 액체를 수집하였다. 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1 R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(270 mg, 1.69 mmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.73 -7.71 (m, 2H), 7.61 - 7 .59 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.35 - 7 .31 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 3.67 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 159.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

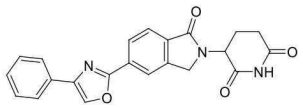
[0686] **B. 2-아이오도-1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸**: THF(1.00 mL) 중의 1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸(150 mg, 948 μmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 758 μL, 2.00 eq)를 -70℃에서 N_2 대기 하에 첨가하고, -70℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, THF(3.00 mL) 중의 I_2(481 mg, 1.90 mmol, 382 μL, 2. 00 eq)를 주사기로부터 첨가하고, 반응 온도를 -50℃ 아래로 유지시켰다. 이어서, 반응이 0℃가 되게 하고, 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_3(10.0%, 3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(188 mg, 633 μmol, 66.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.7% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.81 (s, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.21 - 7.17 (m, 1H), 3.60 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 284.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9IN_2$).

[0687] **C. 3-(5-(1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.50 mL) 및 H_2O(0.12 mL) 중의 2-아이오도-1-메틸-4-페닐-1H-이미다졸(150 mg, 528 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(489 mg, 1.32 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(336 mg, 1.58 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(44.2 mg, 52.8 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻고, 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 4 - 34 % 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(37.4 mg, 91.9 μmol, 17.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서

98.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 8.08 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.50 - 7.46 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.61 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.43 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 401.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[0688] **실시예 42**

[0689] **3-(1-옥소-5-(4-페닐옥사졸-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0690] 

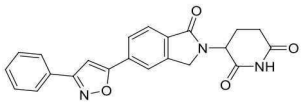
[0691] **A. 4-페닐옥사졸**: HCOOH(50.0 mL) 중의 2-브로모-1-페닐-에탄온(10.0 g, 50.2 mmol, 1.00 eq) 및 $HCOONH_4$(11.0 g, 175 mmol, 3.50 eq)의 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 100 mL의 물로 희석시키고, Na_2CO_3 포화 용액으로 pH = 9로 염기성화시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.60(석유 에테르: EtOAc = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.00 g, 12.9 mmol, 25.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 146.3 $(M+H)^+$, (C_9H_7NO).

[0692] **B. 2-브로모-4-페닐옥사졸**: THF(2.00 mL) 중의 4-페닐옥사졸(200 mg, 1.29 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 568 μL, 1.10 eq)를 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 추가로 0.5 시간 동안 교반시키고, 이어서, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로-에탄(352 mg, 1.36 mmol, 1.05 eq)을 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 10.0 mL의 NH_4Cl 포화용액으로 0℃에서 N_2 하에 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 5: 1, R_f = 0.80)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 669 μmol, 51.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 7.76 - 7.72 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 223.8 $(M+H)^+$, (C_9H_6BrNO).

[0693] **C. 3-(1-옥소-5-(4-페닐옥사졸-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 2-브로모-4-페닐-옥사졸(120 mg, 535 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(396 mg, 1.07 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(44.7 mg, 53.5 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(341 mg, 1.61 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 8 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 32-62% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.2 mg, 41.8 μmol, 7.81% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 회색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 3H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 48.8, 17.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 388.0 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0694] **실시예 43**

[0695] **3-(1-옥소-5-(3-페닐이속사졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0696] 

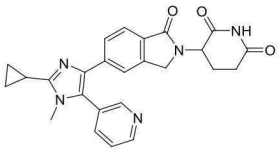
[0697] **A. (2,2-디브로모사이클로프로필)벤젠**: DCM(25.0 mL) 중의 스티렌(5.00 g, 48.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TEBA(349 mg, 1.54 mmol, 0.032 eq) 및 KOH(4.04 g, 72.0 mmol, 1.50 eq)를 40℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물에 $CHBr_3$(15.5 g, 61.4 mmol, 5.38 mL, 1.28 eq)을 40℃에서 N_2 하에 2 시간에 걸쳐서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 0: 1, R_f = 0.50 (에틸 아세테이트 : 석유 에테르 = 0: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(5.00 g, 18.1 mmol, 37.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H). (ESI$^+$) m/z: 274.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_8Br_2$).

[0698] **B. 5-브로모-3-페닐이속사졸**: 건조한 ACN(15.0 mL) 중의 니트리도옥소늄 테트라플루오로보레이트(2.54 g, 21.7 mmol, 1.20 eq)의 용액에, 건조한 ACN(10.0 mL) 중의 (2,2-디브로모사이클로프로필)벤젠(5.00 g, 18.1 mmol, 1.00 eq)의 용액을 25℃에서 N_2 하에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 30.0 mL의 물로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 10: 1, R_f= 0.20(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 1.94 mmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 86.9% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 - 7.84 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.39 (s, 1H). (ESI$^+$) m/z: 223.9 $(M+H)^+$, (C_9H_6BrNO).

[0699] **C. 3-(1-옥소-5-(3-페닐이속사졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 5-브로모-3-페닐-이속사졸(100 mg, 446 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(330 mg, 892 μmol, 2.00 eq), K_3PO_4(189 mg, 892 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(37.3 mg, 44.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 5 - 35% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(19.8 mg, 50.5 μmol, 11.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 3H), 5.16 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 52.4, 17.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.07 (s, 1H). (ESI$^+$) m/z: 388.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0700] **실시예 44**

[0701] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0702] 

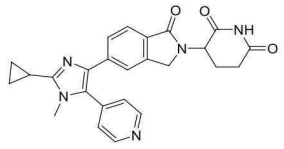
[0703] **A. 3-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: o-자일렌(30.0 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-이미다졸(600 mg, 4.91 mmol, 1.00 eq), PCy_3(138 mg, 491 μmol, 159 μL, 0.10 eq) 및 NaOtBu(1.42 g, 14.7 mmol, 3.00 eq)의 용액에, 3-브로모피리딘(2.33 g, 14.7 mmol, 1.42 mL, 3.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(221 mg, 982 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 N_2 하에 12 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Ultimate XB-SiOH (250 x 50 x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 25 분에 걸쳐서 물 중의 15-45% EtOH + MeOH의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(360 mg, 1.79 mmol, 39.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.66 (s, 1H), 8.55 - 8.53 (m, 1H), 7.89 - 7.86 (m, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 0.948 - 0.942 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 200.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_3$).

[0704] **B. 3-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: ACN(4.50 mL) 중의 3-(2-사이클로프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리딘(360 mg, 1.81 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(354 mg, 1.99 mmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 15.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이어서, 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 1.61 mmol, 89.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 - 8.61 (m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 0.98 - 0.95 (m, 2H), 0.89 - 0.88 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 278.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{12}BrN_3$).

[0705] **C. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 3-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘(300 mg, 1.08 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(799 mg, 2.16 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(458 mg, 2.16 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3, K_3PO_4(180 mg, 216 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 0-21% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(20 nm에서의 HPLC에서 113 mg, 255 μmol, 23.6 % 수율, 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.57 - 8.56 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 3H), 7.35 - 7.33 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.86 - 2.56 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.96 (m, 1H), 1.02 - 0.98 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 442.0 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{23}N_5O_3$).

[0706] **실시예 45**

[0707] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0708] 

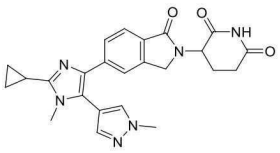
[0709] **A. 4-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: o-자일렌(30.0 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-이미다졸(600 mg, 4.91 mmol, 1.00 eq), PCy_3(138 mg, 491 μmol, 159 μL, 0.10 eq) 및 NaOtBu(1.42 g, 14.7 mmol, 3.00 eq)의 용액에, 4-브로모피리딘(2.33 g, 14.7 mmol, 3.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(221 mg, 982 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.35)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(856 mg, 3.83 mmol, 78.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 89.2% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.58 - 8.56 (m, 2H), 7.47 - 7.46 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 0.95 - 0.93 (m, 2H), 0.86 - 0.84 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 200.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_3$).

[0710] **B. 4-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: MeOH (3.0 mL) 중의 4-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘(300 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 이어서, NBS(255 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 8 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 15.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 이어서, 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 0/1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 1.61 mmol, 72.8 % 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.64 - 8.61 (m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 0.97 - 0.95 (m, 2H), 0.89 - 0.88 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 278.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{12}BrN_3$).

[0711] **C. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.40 mL) 및 H_2O(0.27 mL) 중의 4-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리딘(270 mg, 970 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(719 mg, 1.94 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(412 mg, 1.94 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(162 mg, 194 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하여 여과된 액체를 수집하고, 액체를 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 0-21% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(242 mg, 548 μmol, 56.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 1H), 2.37 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 2.10 (m, 1H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 442.0 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{23}N_5O_3$).

[0712] **실시예 46**

[0713] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0714]

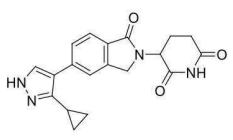
[0715] **A. 4-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-1-메틸-1H-피라졸**: o-자일렌(15.0 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-이미다졸(0.30 g, 2.46 mmol, 1.00 eq) 및 4-브로모-1-메틸-피라졸(1.19 g, 7.37 mmol, 3.00 eq)의 용액에, PCy_3(68.8 mg, 245 μmol, 79.6 μL, 0.10 eq), $Pd(OAc)_2$(27.5 mg, 122 μmol, 0.05 eq) 및 tBuONa(707 mg, 7.37 mmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.40 g, 1.98 mmol, 80.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 203.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{14}N_4$).

[0716] **B. 4-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-1-메틸-1H-피라졸**: ACN(2.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-5-(1-메틸피라졸-4-일)이미다졸(0.30 g, 1.48 mmol, 1.00 eq)의 용액에, ACN(1.00 mL) 중의 NBS(158 mg, 889 μmol, 0.60 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 426 μmol, 28.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 281.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{13}BrN_4$).

[0717] **C. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-5-(1-메틸피라졸-4-일)이미다졸(120 mg, 426 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(189 mg, 512 μmol, 1.20 eq)의 용액에, K_3PO_4(181 mg, 853 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(35.7 mg, 42.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex Luna (200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 1-25% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.3 mg, 86.4 μmol, 20.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.3% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 4H). (ESI+) *m/z*: 445.0 (M+H)+, ($C_{24}H_{24}N_6O_3$).

[0718] **실시예 47**

[0719] **3-(5-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



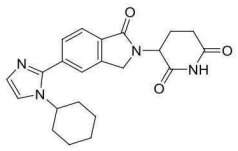
[0720]

[0721] **A. 3-(5-(3-사이클로프로필-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 4-브로모-3-사이클로프로필-1H-피라졸(100 mg, 534 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(395 mg, 1.07 mmol, 2.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(151 mg, 213 μmol, 151 μL, 0.40 eq) 및 K_3PO_4(340 mg, 1.60 mmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하

고, 및 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0: 1, R_f = 0.40) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.1% TFA를 함유하는 물 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(12.6 mg, 35.3 μmol, 3.36% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 53.2, 16.8 Hz, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.82 (s, 2H). (ESI$^+$) m/z: 351.1 $(M+H)^+$, ($C_{19}H_{18}N_4O_3$).

[0722] **실시예 48**

[0723] **3-(5-(1-사이클로헥실-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

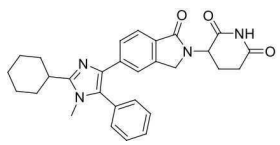
[0724] 

[0725] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-사이클로헥실-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트:** 디옥산(16.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(400 mg, 1.01 mmol, 1.00 eq) 및 1-사이클로헥실-1H-이미다졸(212 mg, 1.41 mmol, 1.40 eq)의 용액에, CuI(384 mg, 2.01 mmol, 2.00 eq), PPh_3(26.4 mg, 101 μmol, 0.10 eq) 및 DBU(307 mg, 2.01 mmol, 304 μL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 $Pd(OAc)_2$(56.5 mg, 252 μmol, 0.25 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 140℃에서 18 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100/1 내지 15/1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 10/1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 380 μmol, 37.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 80.6% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 467.1 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{34}N_4O_4$).

[0726] **B. 3-(5-(1-사이클로헥실-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** ACN(5.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-사이클로헥실-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(220 mg, 380 μmol, 1.00 eq) 및 TsOH(131 mg, 760 μmol, 2.00 eq)의 용액에. 이어서, 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 10.0% - 40.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(47.6 mg, 121 μmol, 22.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.91 - 7.83 (m, 2H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 2H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 2.94 - 2.92 (m, 1H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.68 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 3H). (ESI$^+$) m/z: 393.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{24}N_4O_3$).

[0727] **실시예 49**

[0728] **3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0729] 

[0730] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로헥산카르복스이미드아미드:** 2,2-디메톡시-N-메틸-에탄아민(3.00 g, 25.1 mmol, 3.24 mL, 1.00 eq)을 둥근-바닥 블라스크에 충전시킨 다음, 사이클로헥산카르보니트릴(3.44 g, 31.4 mmol, 3.74 mL, 1.25 eq) 및 CuCl(3.12 g, 31.4 mmol, 1.25 eq)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 85℃에서

12 시간 동안 교반시켜, 표제 화합물(3.00 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 229.1 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{24}N_2O_2$).

[0731] **B. 2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸**: MeOH(15.0 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸-사이클로헥산카르복스아미딘(3.00 g, 13.1 mmol, 1.00 eq)의 용액에 진한 HCl(3.00 mL, 2.74 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 반응 혼합물에, 50% 수성 NaOH(5.00 g)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, TMBE(30.0 mL)를 첨가하고, 20℃에서 5 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 고형물을 얻고, 이를 TMBE(2 x 15.0 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 20: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물((120 mg, 730 μmol, 5.56% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 3H), 1.74 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.63 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 165.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{16}N_2$).

[0732] **C. 2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DMF(1.00 mL) 중의 2-사이클로헥실-1-메틸-이미다졸(120 mg, 730 μmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(344 mg, 2.19 mmol, 230 μL, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(16.4 mg, 73.0 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(33.9 mg, 146 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(201 mg, 1.46 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(55.0 mg, 228 μmol, 31.3% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.47 - 7.42 (m, 4H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 201.1 $(M+H)^+$, ($C_{16}H_{20}N_2$).

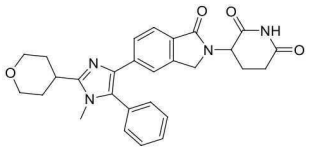
[0733] **D. 4-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(1.00 mL) 중의 NBS(42.7 mg, 240 μmol, 1.05 eq)의 용액을 ACN(1.00 mL) 중의 2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-이미다졸(55.0 mg, 228 μmol, 1.00 eq)의 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(5.00 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 5.00 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(52.0 mg, 162 μmol, 71.1% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 5H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.38 - 1.36 (m, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 1H). (ESI_+) *m/z*: 319.0 $(M+H)^+$, ($C_{16}H_{19}BrN_2$).

[0734] **E. 3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 4-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-5-페닐-이미다졸(50.0 mg, 156 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(86.9 mg, 234 μmol, 1.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(13.1 mg, 15.6 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(66.4 mg, 313 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10분에 걸쳐서 물(TFA) 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(30.3 mg, 62.7 μmol, 40.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 4H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 2.03 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 3H),

1.72 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.30 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 483.2 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{30}N_4O_3$).

[0735] **실시예 50**

[0736] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0737]

[0738] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로헥산카르복스이미드아미드**: 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민(3.00 g, 25.1 mmol, 3.24 mL, 1.00 eq)을 둥근-바닥 플라스크에 충전시킨 다음, 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보니트릴(3.50 g, 31.4 mmol, 1.25 eq) 및 CuCl(3.12 g, 31.4 mmol, 1.25 eq)을 충전시켰다. 반응 혼합물을 85℃에서 12 시간 동안 교반시켜, 표제 화합물(3.00 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 229.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{22}N_2O_3$).

[0739] **B. 1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: MeOH(15.0 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로헥산카르복스이미드아미드(3.00 g, 13.1 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 진한 HCl(3.00 mL, 2.74 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 반응 혼합물에 50% 수성 NaOH(5.00 g)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, TMBE(30.0 mL)를 첨가하고, 20℃에서 5 분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 고형물을 얻고, 이를 TMBE(2 x 15.0 mL)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 2.41 mmol, 18.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 - 2.50 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.80 - 1.77 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 167.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{14}N_2O$).

[0740] **C. 1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: DMF(4.00 mL) 중의 1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(400 mg, 2.41 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(1.13 g, 7.22 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$ (54.3 mg, 240 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(111 mg, 481 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3 (665 mg, 4.81 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 80: 1;TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 825 μmol, 34.3% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.42 (m, 4H), 6.91 (s, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 3.07 - 3.04 (m, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 243.6 $(M+H)^+$, ($C_{15}H_{18}N_2O$).

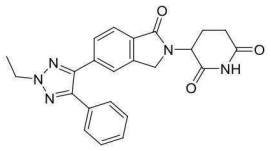
[0741] **D. 4-브로모-1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: ACN(1.00 mL) 중의 NBS(115 mg, 649 μmol, 1.05 eq)의 용액을 ACN(1.00 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(150 mg, 619 μmol, 1.00 eq)의 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(5.00 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 5.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 466 μmol, 75.4% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.50 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.41 (m, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.33 - 3.07 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*:

321.0 $(M+H)^+$, ($C_{15}H_{17}BrN_2O$).

[0742] **E. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-5-페닐-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(150 mg, 466 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(259 mg, 700 μmol, 1.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(39.1 mg, 46.6 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(198 mg, 933 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 물(TFA) 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(88.2 mg, 182 μmol, 39.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 4H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.45 - 4.43 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 5H). (ESI$^+$) m/z: 485.2 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{28}N_4O_4$).

[0743] **실시예 51**

[0744] **3-(5-(2-에틸-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0745]

[0746] **A. 4-아이오도-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸**: MeCN(20.0 mL) 중의 4-페닐-2H-1,2,3-트리아졸(600 mg, 4.13 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NIS(1.21 g, 5.37 mmol, 1.30 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 72 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(25.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 1.82 mmol, 44.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.7% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 271.7 $(M+H)^+$, ($C_8H_6IN_3$).

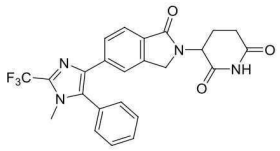
[0747] **B. 2-에틸-4-아이오도-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸**: DMF(10.0 mL) 중의 4-아이오도-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸(440 mg, 1.62 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(112 mg, 811 μmol, 0.50 eq) 및 브로모에탄(194 mg, 1.79 mmol, 133 μL, 1.10 eq)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 30 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.70)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 928 μmol, 57.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.2% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 299.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}IN_3$).

[0748] **C. 3-(5-(2-에틸-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 2-에틸-4-아이오도-5-페닐-2H-1,2,3-트리아졸(200 mg, 660 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(495 mg, 1.34 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(425 mg, 2.01 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(55.9 mg, 66.8 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 30.0% - 60.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(106 mg, 255 μmol, 38.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득

하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 5H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.60 - 1.53 (m, 3H). (ESI^{+}) *m/z*: 416.0 $(M+H)^{+}$, ($C_{23}H_{21}N_5O_3$).

[0749] **실시예 52**

[0750] **3-(5-(1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0751] 

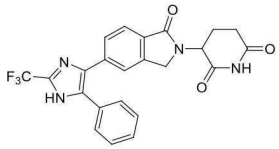
[0752] **A. 1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸**: DCE(1.50 mL) 중의 4-페닐-2H-1,2,3-트리아졸(50 mg, 344 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TFAA(180 mg, 861 μmol, 119 μL, 2.50 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 15 시간 동안 교반시켰다. 이어서, $MeNH_2$(69.7 mg, 1.03 mmol, 3.00 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 MW 중의 140℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(86.0 mg, 356 μmol, 25.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^{+}) *m/z*: 227.0 $(M+H)^{+}$, ($C_{11}H_9F_3N_2$).

[0753] **B. 4-브로모-1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸**: ACN(3.00 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸(110 mg, 486 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(95.2 mg, 534 μmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(86.0 mg, 356 μmol, 70.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.8% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 3H). (ESI^{+}) *m/z*: 303.9 $(M+H)^{+}$, ($C_{11}H_8BrF_3N_2$).

[0754] **C. 3-(5-(1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸(90.0 mg, 294 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(218 mg, 589 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(187 mg, 884 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(24.6 mg, 29.5 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 34.0% - 64.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(59.3 mg, 126 μmol, 42.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 7H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.43 - 4.21 (m, 2H), 3.56 (s 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H). (ESI^{+}) *m/z*: 468.1 $(M+H)^{+}$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

[0755] **실시예 53**

[0756] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0757]

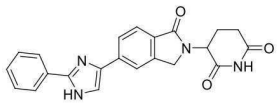
[0758] **A. 5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸**: DCE(7.50 mL) 중의 4-페닐-2H-1,2,3-트리아졸(250 mg, 1.72 mmol, 1.00 eq)의 용액에, TFAA(904 mg, 4.31 mmol, 598 μL, 2.50 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 15 시간 동안 교반시켰다. 이어서, $AcONH_4$(663 mg, 8.61 mmol, 5.00 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 MW의 140℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(287 mg, 1.34mmol, 38.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.0% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 212.9 $(M+H)_+$, ($C_{10}H_7F_3N_2$).

[0759] **B. 4-브로모-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸**: ACN(5.00 mL) 중의 5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸(280 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(323 mg, 1.31 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(314 mg, 1.07 mmol, 82.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.6% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 - 9.89 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 292.7 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6BrF_3N_2$).

[0760] **C. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸(150 mg, 513 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(380 mg, 1.03 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(326 mg, 1.54 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(214 mg, 256 μmol, 0.50 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 24.0% - 54.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(111 mg, 244 μmol, 47.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 - 10.9 (m, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 2H), 7.56 - 7.33 (m, 6H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 455.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{17}F_3N_4O_3$).

[0761] **실시예 54**

[0762] **3-(1-옥소-5-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



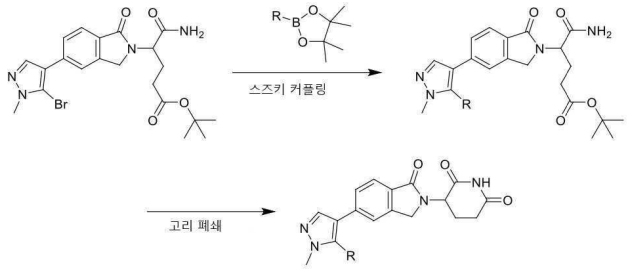
[0763]

[0764] **A. 3-(1-옥소-5-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-2-페닐-1H-이미다졸(150 mg, 672 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(497 mg, 1.34 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(112 mg, 134 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(285 mg, 1.34 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 6-36% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(46.3 mg,

118 μmol, 17.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 3H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 386.9 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

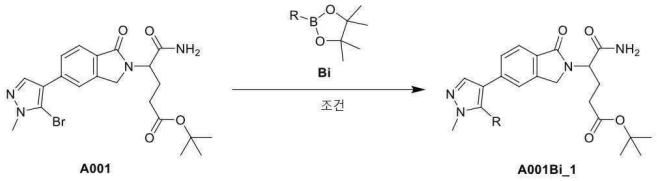
[0765] **실시예 55-116**

[0766] 실시예 55-116의 합물을을 이하 **도식 1**에 따라서 제조하였다:



[0767]

[0768] **단계 1 스즈키 커플링**

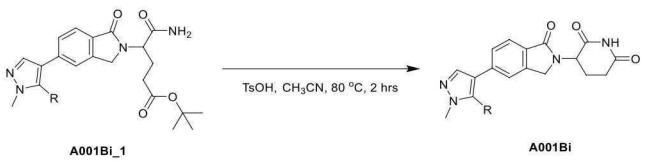


[0769]

[0770] **조건 1**: 디옥산(1.20 mL) 중의 **A001**(150 μmol, 1.00 eq) 및 **Bi**(180 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알(vial)에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.5 M, 450 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(15.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[0771] **조건 2**: 디옥산(1.20 mL) 중의 **A001**(150 μmol, 1.00 eq) 및 **Bi**(180 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.5 M, 450 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(15.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2 시간 동안 마이크로파 하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[0772] **단계 2 고리 폐쇄:**

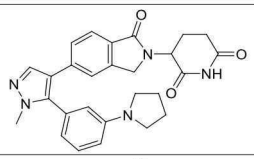
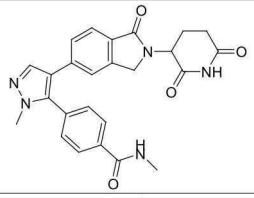
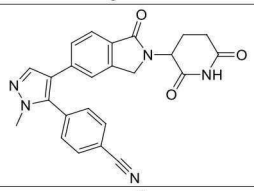
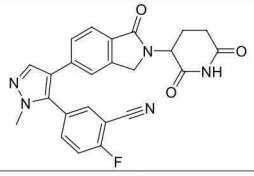
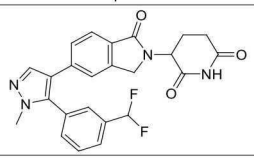


[0773]

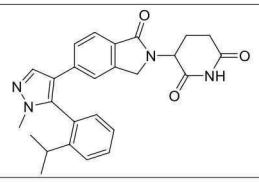
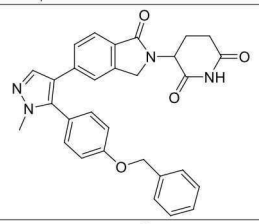
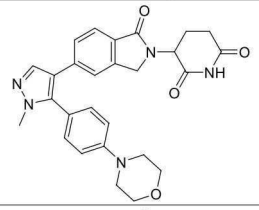
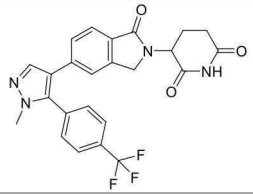
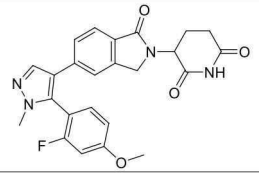
[0774] **조건**: CH_3CN(1.50 mL) 중의 **A001Bi_1**(~150 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, TsOH(1.50 mmol, 10.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[0775] 이하 화합물을 상기 방법에 따라서 합성하였다:

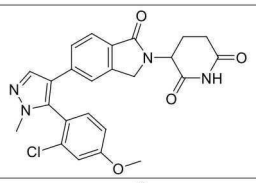
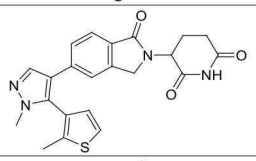
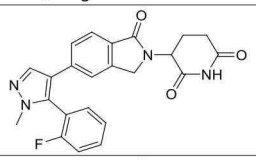
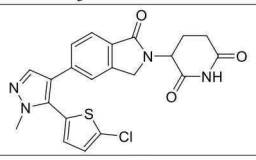
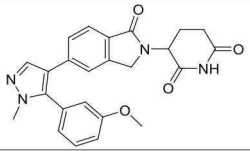
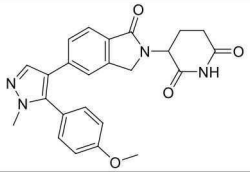
[0776]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
55		470.2	1
56		458.3	1
57		426.2	1
58		444.2	1
59		451.2	1

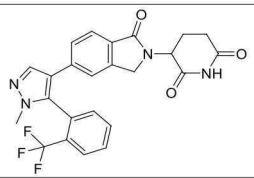
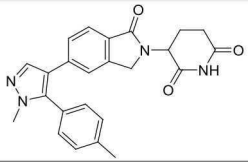
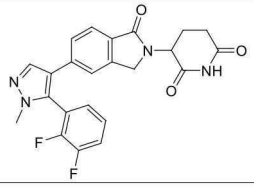
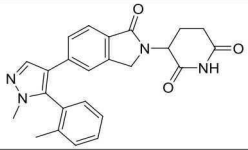
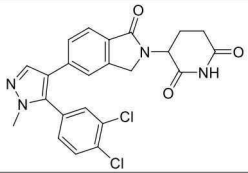
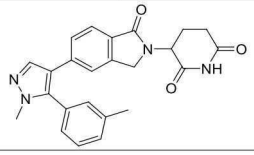
[0777]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
60		443.3	1
61		507.3	1
62		486.3	1
63		469.2	1
64		449.2	1

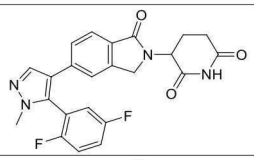
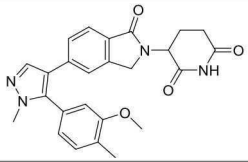
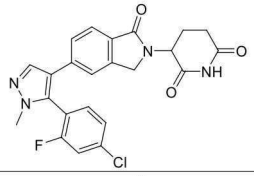
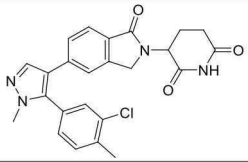
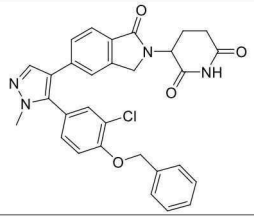
[0778]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
65		465.2	1
66		421.2	1
67		419.2	1
68		441.1	1
69		431.2	1
70		431.2	1

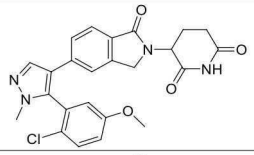
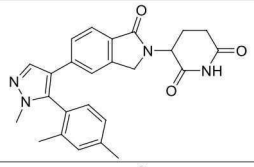
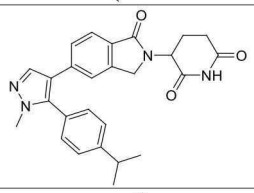
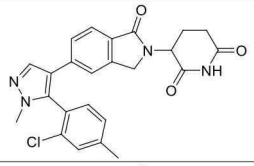
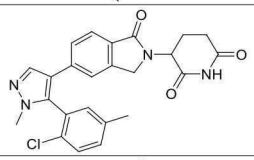
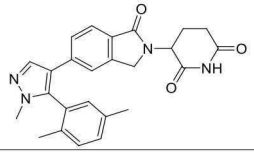
[0779]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
71		469.3	1
72		415.2	1
73		437.2	1
74		415.3	1
75		469.1	1
76		415.3	1

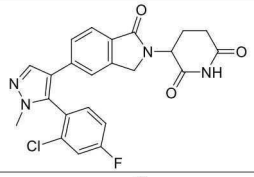
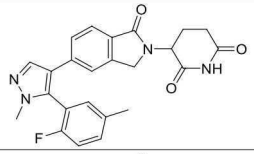
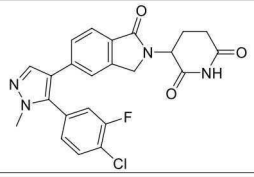
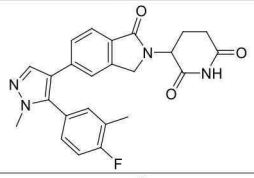
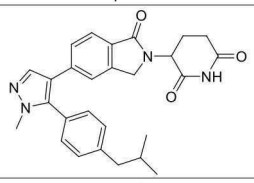
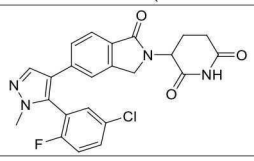
[0780]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
77		437.3	1
78		445.3	1
79		453.2	1
80		449.2	1
81		541.3	1

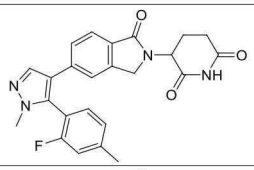
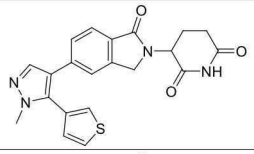
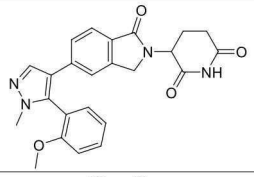
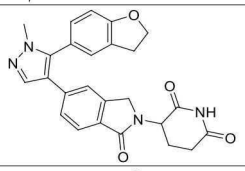
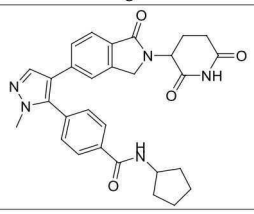
[0781]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
82		465.2	1
83		429.3	1
84		443.3	1
85		449.2	1
86		449.2	1
87		429.3	1

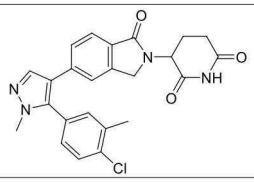
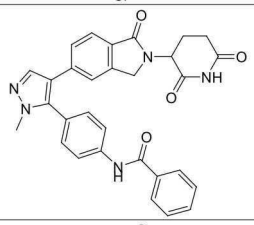
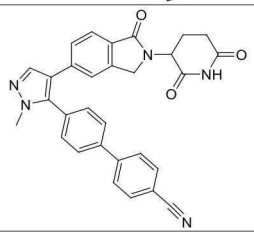
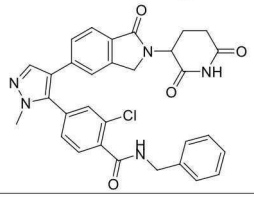
[0782]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
88		453.2	1
89		433.2	1
90		453.2	1
91		433.2	1
92		457.3	1
93		453.2	1

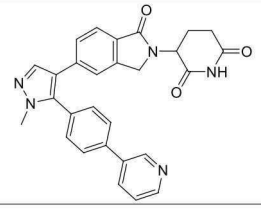
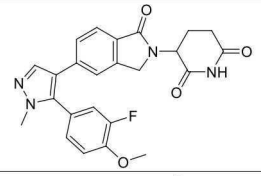
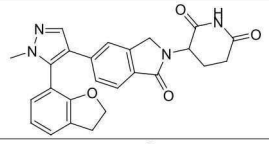
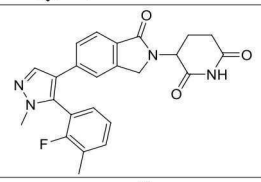
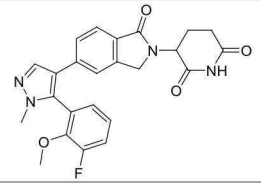
[0783]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
94		433.2	1
95		407.2	1
96		431.2	1
97		443.2	1
98		512.3	1

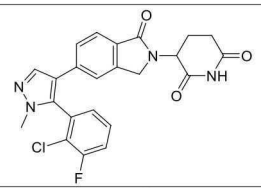
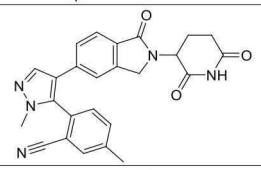
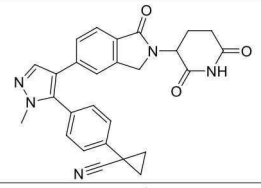
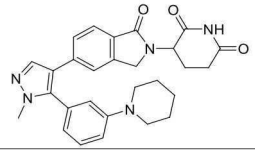
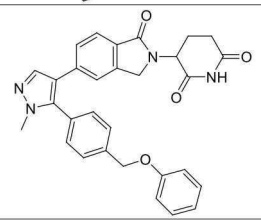
[0784]

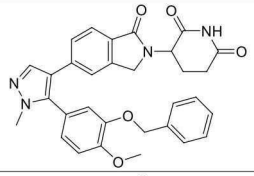
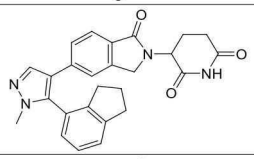
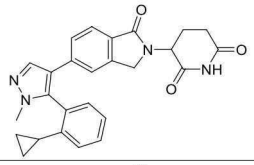
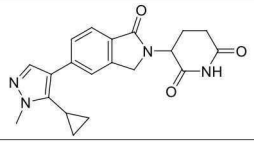
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
99		449.2	1
100		520.3	1
101		502.3	1
102		568.3	1

[0785]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
103		478.3	1
104		449.2	1
105		443.3	1
106		433.2	1
107		449.2	1

[0786]

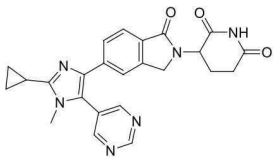
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
108		453.2	1
109		440.3	1
110		466.3	1
111		484.3	1
112		507.3	1

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
113		537.3	1
114		441.3	1
115		441.3	1
116		365.2	1

[0787]

[0788] **실시예 117**

[0789] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0790] 

[0791] **5-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: DMF(2.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-이미다졸(0.30 g, 2.46 mmol, 1.00 eq) 및 5-브로모피리미딘(1.17 g, 7.37 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(55.1 mg, 245 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(114 mg, 491 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(678 mg, 4.91 mmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여 표제 화합물(0.40 g, 2.00 mmol, 81.3% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 0.97 - 0.94 (m, 2H), 0.87 - 0.86 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 201.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}N_4$).

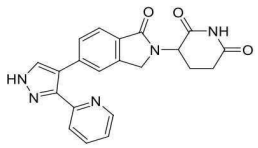
[0792] **B. 5-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: ACN(2.00 mL) 중의 5-(2-사이클로프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘(0.40 g, 2.00 mmol, 1.00 eq)의 용액에, ACN(2.00 mL) 중의 NBS(426 mg, 2.40 mmol, 1.20 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(10.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 메탄올: 디클로로메탄 = 20: 1; TLC, 메탄올: 디클로로메탄 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(245 mg, 877 μmol, 43.9% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_4$).

[0793] **C. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H2O(0.10 mL) 중의 5-(5-브로모-2-사이클로프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘(200 mg, 716 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]

피페리딘-2,6-디온(397 mg, 1.07 mmol, 1.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(119 mg, 143 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(304 mg, 1.43 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 물(TFA) 중의 4-34% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(22.2 mg, 49.5 μmol, 6.92% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.40 - 1.00 (m, 4H). (ESI$^+$) m/z: 443.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_6O_3$).

[0794] **실시예 118**

[0795] **3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0796] 

[0797] **A. 2-(4-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)피리딘**: Tol.(2.00 mL) 및 ACN(2.00 mL) 중의 2-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(400 mg, 1.79 mmol, 1.00 eq), TFA(81.4 mg, 714 μmol, 53.1 μL, 0.40 eq)의 용액에 DHP(1.40 g, 16.6 mmol, 1.52 mL, 9.30 eq)를 여러 부분으로 서서히 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 8 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 20.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트d = 15: 1 내지 8: 1. 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1/1, R_f = 0.35)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(530 mg, 1.49 mmol, 83.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 86.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 309.9 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{14}BrN_3O$).

[0798] **B. 3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.50 mL) 및 H2O(0.13 mL) 중의 2-(4-브로모-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)피리딘(200 mg, 649 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(480 mg, 1.30 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(275 mg, 1.30 mmol, 2.00 eq)의 용액에, cataCXium A Pd G_3(108.6 mg, 130 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 합한 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 0: 1, R_f = 0.10)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(25.0 mg, 41.9 μmol, 6.46% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 79.1% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 472.2 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{25}N_5O_4$).

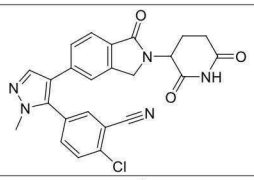
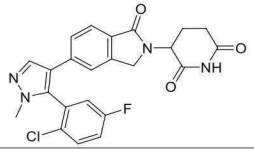
[0799] **C. 3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: DCM(1.00 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(3-(피리딘-2-일)-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(21.0 mg, 44.5 μmol, 1.00 eq)의 용액에, HCl/디옥산(4.00 M, 100 μL, 9.00 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 0% - 30.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(6.00 mg, 14.9 μmol, 33.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.59 - 8.51 (m, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 3H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 1H),7.35 (s, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.45 - 4.24 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.52

(m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 388.2 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{17}N_5O_3$).

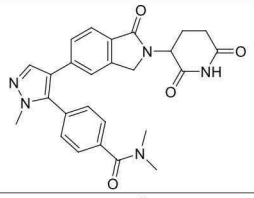
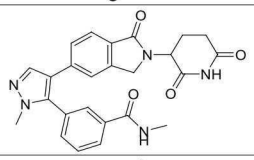
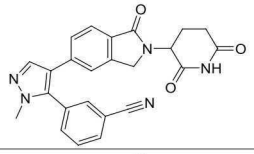
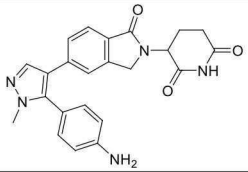
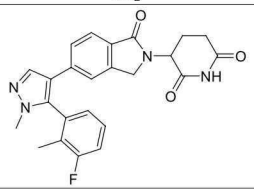
[0800] **실시예 119-160**

[0801] 실시예 119-160의 화합물을 실시예 55-116에 나타낸 바와 같은 도식 1의 방법에 따라서 제조하였다.

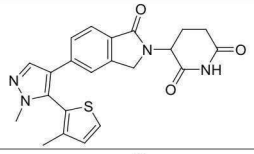
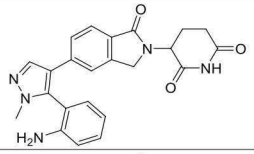
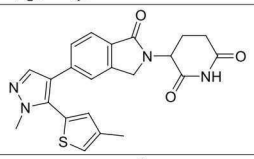
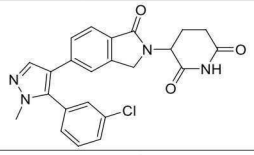
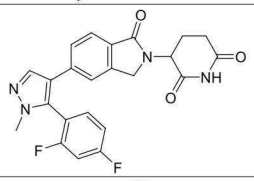
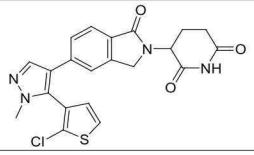
[0802]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
119		460.2	1
120		453.2	1

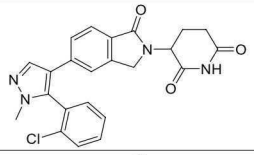
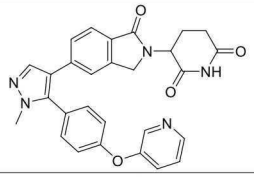
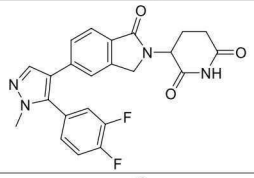
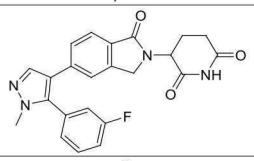
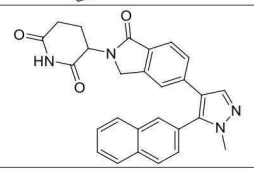
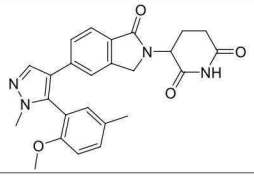
[0803]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
121		472.3	1
122		458.3	1
123		426.2	1
124		416.2	1
125		433.2	1

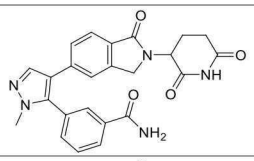
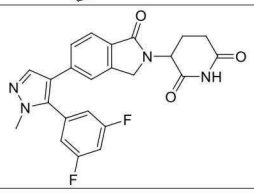
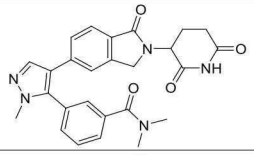
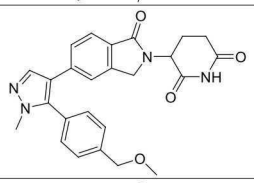
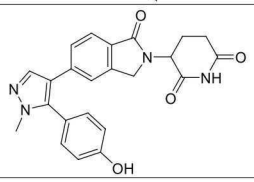
[0804]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
126		421.2	1
127		416.2	1
128		421.2	1
129		435.2	1
130		437.2	1
131		441.1	1

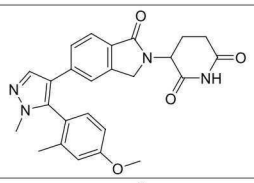
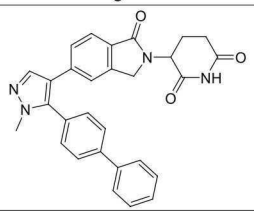
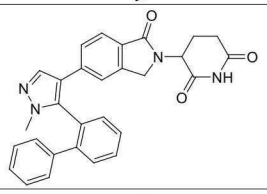
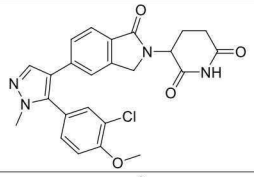
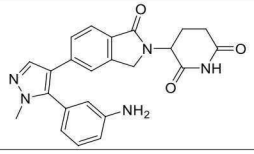
[0805]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
132		435.2	1
133		494.3	1
134		437.2	1
135		419.2	1
136		451.3	1
137		445.3	1

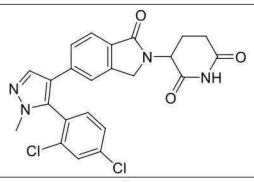
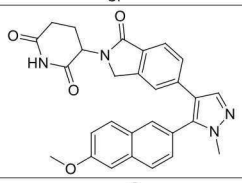
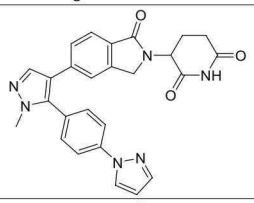
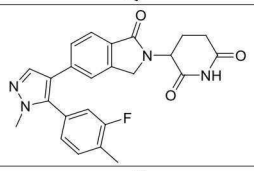
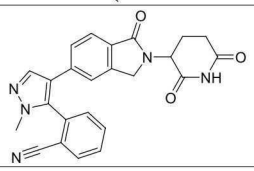
[0806]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
138		444.2	1
139		437.2	1
140		472.3	1
141		445.2	1
142		417.2	1

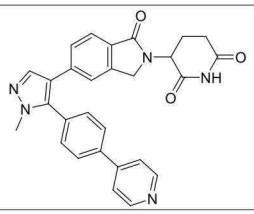
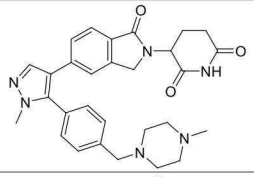
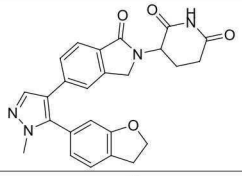
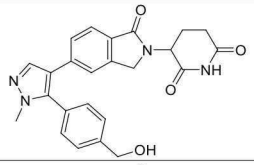
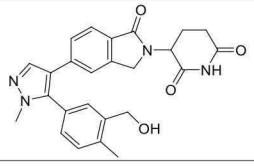
[0807]

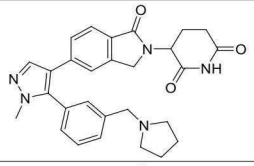
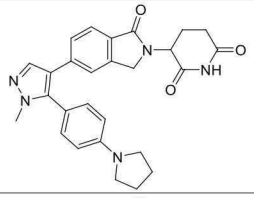
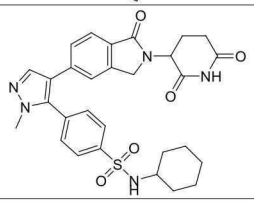
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
143		445.3	1
144		477.3	1
145		477.2	1
146		465.2	1
147		416.2	1

[0808]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
148		469.2	1
149		481.3	1
150		467.3	1
151		433.2	1
152		426.3	1

[0809]

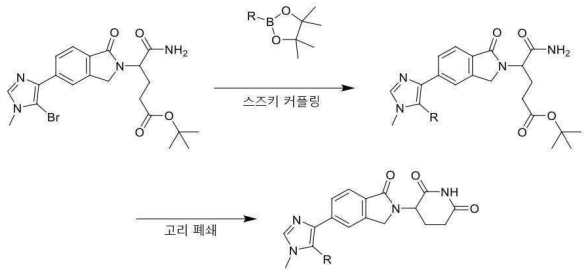
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
153		478.3	1
154		513.4	1
155		443.3	1
156		431.3	1
157		445.3	1

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
158		484.3	1
159		470.3	1
160		562.3	1

[0810]

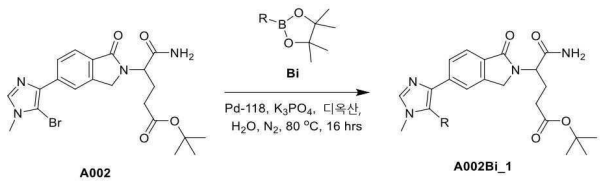
[0811] **실시예 161-204**

[0812] 실시예 161-204의 화합물을 이하 도식 2에 따라서 제조하였다:



[0813]

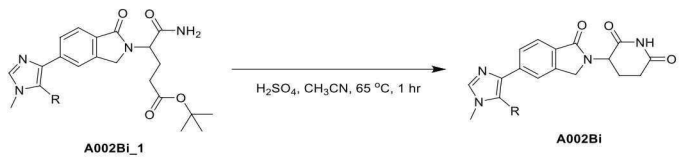
[0814] **단계 1 스즈키 커플링**



[0815]

[0816] **조건**: 디옥산(0.80 mL) 중의 **A002**(100 μmol, 1.00 eq) 및 **Bi**(120 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.5 M, 300 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(10.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

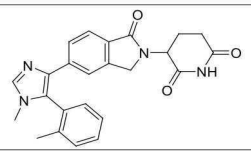
[0817] **단계 2 고리 폐쇄**



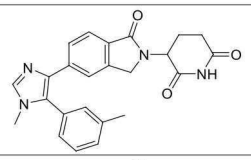
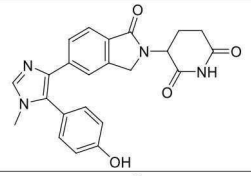
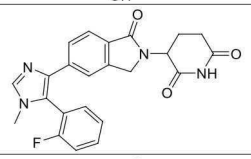
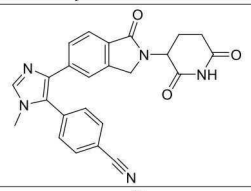
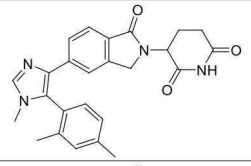
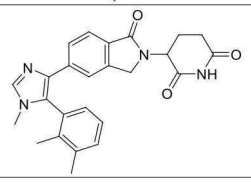
[0818]

[0819] **조건**: CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A002Bi_1**(~100 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, H_2SO_4(100 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

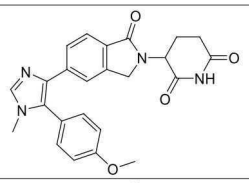
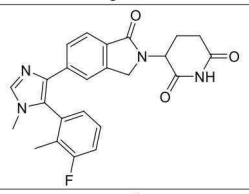
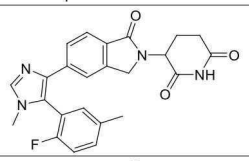
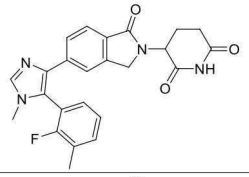
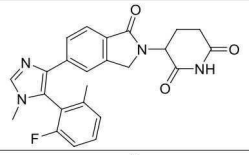
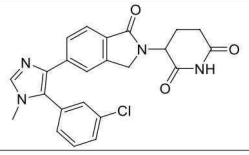
[0820]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
161		415.4

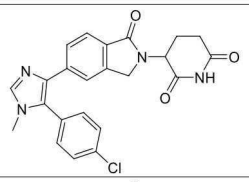
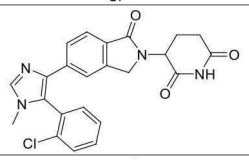
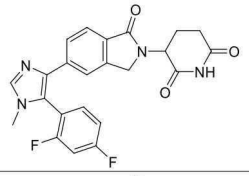
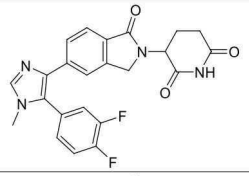
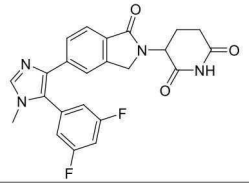
[0821]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
162		415.3
163		417.2
164		419.3
165		426.2
166		429.3
167		429.3

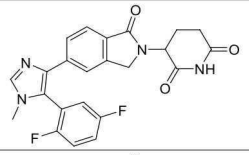
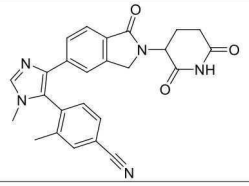
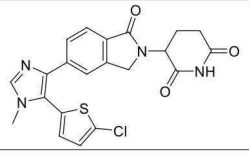
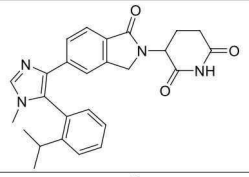
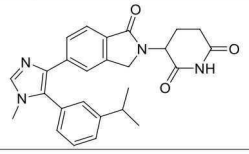
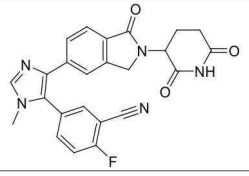
[0822]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
168		431.3
169		433.3
170		433.3
171		433.2
172		433.2
173		435.2

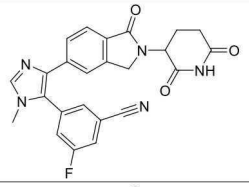
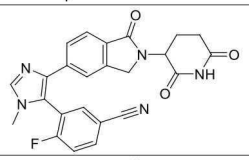
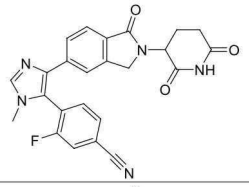
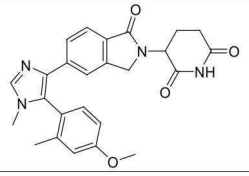
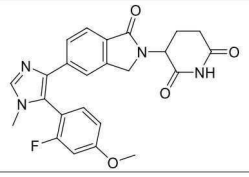
[0823]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
174		435.2
175		435.2
176		437.2
177		437.2
178		437.2

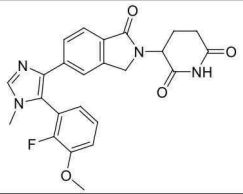
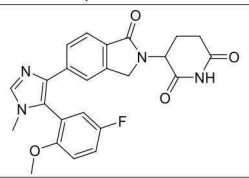
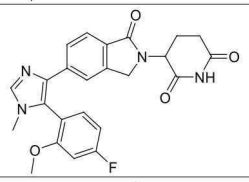
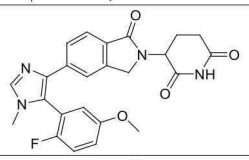
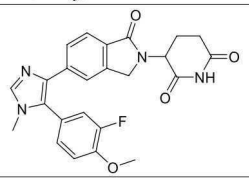
[0824]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
179		437.2
180		440.3
181		441.2
182		443.3
183		443.3
184		444.3

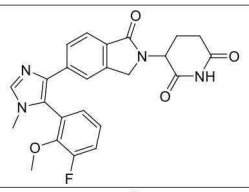
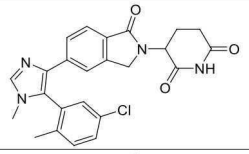
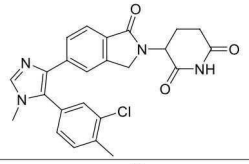
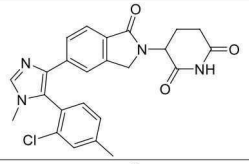
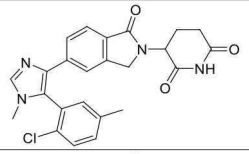
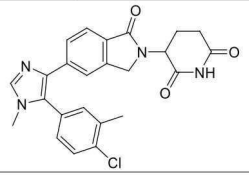
[0825]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
185		444.3
186		444.2
187		444.1
188		445.3
189		449.2

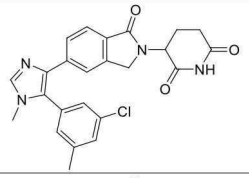
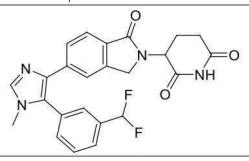
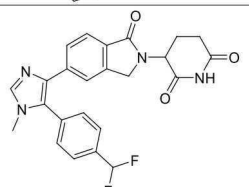
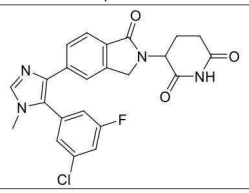
[0826]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
190		449.2
191		449.2
192		449.2
193		449.3
194		449.2

[0827]

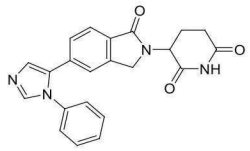
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
195		449.2
196		449.2
197		449.2
198		449.2
199		449.2
200		449.2

[0828]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
201		449.2
202		451.2
203		451.3
204		453.2

[0829] 실시예 205

[0830] **3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0831]

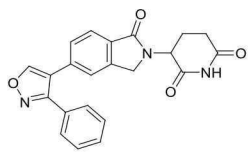
[0832] **A. (1H-이미다졸-4-일)(페닐)-13-아이오다닐 아세테이트**: MeOH(5.00 mL) 중의 $PhI(OAc)_2$(1.18 g, 3.67 mmol, 0.50 eq)의 용액에. 혼합물을 25℃에서 교반시켰다. 이어서, 1H-이미다졸(500 mg, 7.34 mmol, 1.00 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 DCM(5.00 mL) 및 MTBE(5.00 mL)로 25℃에서 20 분 동안 분쇄시켜, 표제 화합물(1.00 g, 3.03 mmol, 41.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.07 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 8.04 (m, 1H), 7.84 - 7.84 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 1.89 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 330.1 $(M+H)^+$, $(C_{11}H_{11}IN_2O_2)$.

[0833] **B. 5-아이오도-1-페닐-1H-이미다졸**: HFIP(4.00 mL) 중의 $Cu(OTf)_2$(33.6 mg, 254 μmol, 0.20 eq) 및 Cs_2CO_3(621 mg, 1.91 mmol, 1.50 eq)의 용액에, N-메틸벤즈이미다졸(23.0 mg, 63.6 μmol, 0.05 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 이어서, (1H-이미다졸-4-일)(페닐)-13-아이오단일 아세테이트(420 mg, 1.27 mmol, 1.00 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 621 μmol, 48.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 89.3.0% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 270.9 $(M+H)^+$, $(C_9H_7IN_2)$.

[0834] **C. 3-(1-옥소-5-(1-페닐-1H-이미다졸-5-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 5-아이오도-1-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 740 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(822 mg, 2.21 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(471 mg, 2.21 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(123 mg, 147 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 43℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% FA를 함유하는 물 중의 5.00% - 35.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(23.6 mg, 61.1 μmol, 7.19% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.99 - 8.96 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 6H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 4.45 - 4.29 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.40 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 387.2 $(M+H)^+$, $(C_{22}H_{18}N_4O_3)$.

[0835] **실시예 206**

[0836] **3-(1-옥소-5-(3-페닐이속사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0837]

[0838] **A. 3-페닐이속사졸**: DCM(24.0 mL) 중의((E)-N-하이드록시벤즈이미도일 클로라이드(2.00 g, 12.8 mmol, 1.00 eq) 및 에티닐트리메틸실란(1.39 g, 14.1 mmol, 1.96 mL, 1.10 eq)의 용액에, TEA(3.25 g, 32.1 mmol, 4.47 mL, 2.50 eq)를 0℃ N_2 하에 첨가하였다. 1.5 시간 동안 50℃에서 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 DCM(3 x 30.0 mL)로 희석시키고, 유기상을 물(30.0 mL) 및 염수(2 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압

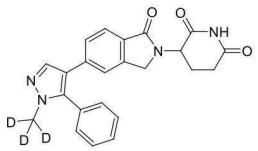
하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 EtOH (50.0 mL)에 용해시키고, CsF(11.7 g, 77.1 mmol, 2.85 mL, 6.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 1.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, DCM(3 x 60.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.20 g, 7.93 mmol, 61.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.9% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 146.0 $(M+H)^+$, (C_9H_7NO).

[0839] **B. 4-아이오도-3-페닐이속사졸**: TFA(4.00 mL) 중의 3-페닐이속사졸(350 mg, 2.41 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NIS(488 mg, 2.17 mmol, 0.90 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 8 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(40.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 10% $Na_2S_2O_3$ 용액(2 x 30.0 mL) 및 염수(2 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1, R_f = 0.35)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(340 mg, 1.13 mmol, 46.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 89.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 272.0 $(M+H)^+$, (C_9H_6INO).

[0840] **C. 3-(1-옥소-5-(3-페닐이속사졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-아이오도-3-페닐이속사졸(270 mg, 996 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(553 mg, 1.49 mmol, 1.50 eq) 및 K_3PO_4(422 mg, 1.99 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(167 mg, 199 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 24-54% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(129 mg, 323 μmol, 32.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.73 - 7.71 (m, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 5H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 388.0 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{17}N_3O_4$).

[0841] **실시예 207**

[0842] **3-(5-(1-(에틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0843] 

[0844] **A. 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸**: THF(60.0 mL) 중의 4-브로모-1H-피라졸(6.00 g, 40.8 mmol, 1.00 eq) 및 트리듀테리오(아이오도)메탄(9.27 g, 65.3 mmol, 3.98 mL, 1.60 eq), t-BuOK (9.16 g, 81.7 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 50.0 mL H_2O에 붓고, EtOAc(3 x 50.0 mL)로 추출하고, 이어서, 농축시켜, 잔류물을 얻어서 표제 화합물(4.00 g, 24.4 mmol, 59.7% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H). (ESI^+) m/z: 162.9 $(M+H)^+$ ($C_4H_2D_3BrN_2$).

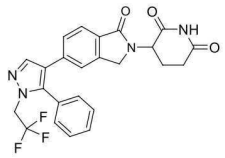
[0845] **B. 4-브로모-1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(4.00 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(400 mg, 2.03 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(956 mg, 6.09 mmol, 642 μL, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(45.6 mg, 203 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(94.3 mg, 406 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(561 mg, 4.06 mmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4에 의해서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔

류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50: 1 내지 10: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(250 mg, 1.04 mmol, 42.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.2% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.55 (s, 1H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 7.43 - 7.41 (m, 2H), (ESI$^+$) *m/z*: 241.7 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6D_3BrN_2$).

[0846] **C. 3-(5-(1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(7.00 mL) 및 H_2O(0.35 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-5-페닐-1H-피라졸(140 mg, 583 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(647 mg, 1.75 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(371.0 mg, 1.75 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(48.7 mg, 58.3 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 22.0% - 52.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(133 mg, 339 μmol, 58.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 4H), 7.42 - 7.38 (m, 3H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 1H). 중수소화된 비율: 96.8%. (ESI$^+$) *m/z*: 404.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{17}D_3N_4O_3$).

[0847] **실시예 208**

[0848] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0849] 

[0850] **A. 4-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸**: DMF(10.0 mL) 중의 4-브로모-1H-피라졸(3.00 g, 20.4 mmol, 1.00 eq) 및 Cs_2CO_3(19.9 g, 61.2 mmol, 3.00 eq)의 용액에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(5.21 g, 22.4 mmol, 1.10 eq)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 5.00 mL의 물로 켄칭시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: EtOAc = 10: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.70 g, 7.42 mmol, 36.3% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.68 (dd, *J* = 16.4, 8.4 Hz, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 228.9 $(M+H)^+$, ($C_5H_4BrF_3N_2$).

[0851] **B. 4-브로모-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸**: NMP(7.50 mL) 중의 4-브로모-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸(500 mg, 2.18 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(342 mg, 2.18 mmol, 229 μL, 1.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(4.90 mg, 21.8 μmol, 0.01 eq), 데이브포스(Davephos)(17.1 mg, 43.6 μmol, 0.02 eq), Bu_4NOAc(1.32 g, 4.37 mmol, 1.33 mL, 2.00 eq) 및 이소부티르산(57.7 mg, 655 μmol, 60.7 μL, 0.30 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 10.0 mL의 염수에 붓고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(360 mg, 821 μmol, 37.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 69.5% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 4.69 (dd, *J* = 16.8, 8.4 Hz, 2H). (ESI$^+$)

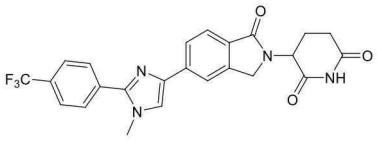
m/z: 304.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrF_3N_2$).

[0852] **C. 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 4-브로모-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸(350 mg, 798 μmol, 1.00 eq) 및 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(532 mg, 1.20 mmol, 1.50 eq)의 용액에, K_3PO_4(508 mg, 2.39 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(133 mg, 159 μmol, 0.20 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 0: 1, R_f = 0.50) 및 이어서 역상 HPLC(0.5% HCl 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 528 μmol, 66.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 4H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 6.47 (br, 1H), 4.94 (br, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.53 - 4.32 (m, 2H), 2.51 - 2.19 (m, 5H), 1.48 (s, 9H). (ESI^+) *m/z*: 543.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$).

[0853] **D. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-[5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]이소인돌린-2-일]펜타노에이트(150 mg, 264 μmol, 1.00 eq) 및 TsOH (455 mg, 2.64 mmol, 10.0 eq)의 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 10.0 mL의 물에 붓고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 100: 1 내지 0: 1, R_f = 0.45(석유 에테르: EtOAc = 0: 1)) 및 이어서 분취용-HPLC(Welch Ultimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 35-55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(28.0 mg, 59.9 μmol, 22.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 4H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.90 (dd, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 57.6, 17.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 469.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

[0854] **실시예 209**

[0855] **3-(5-(1-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0856] 

[0857] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(50.0 mg, 125 μmol, 1.00 eq) 및 1-아이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(40.9 mg, 150 μmol, 22.1 μL, 1.20 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(1.41 mg, 6.27 μmol, 0.05 eq), PPh_3(3.29 mg, 12.5 μmol, 0.10 eq), DBU(38.2 mg, 250 μmol, 37.8 μL, 2.00 eq) 및 CuI(47.8 mg, 250 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 140℃에서 8 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(15.0 mg, 21.1 μmol, 16.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 76.7% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 - 7.81 (m, 4H),

7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.91 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). (ESI^+) m/z: 543.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$).

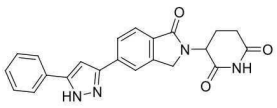
[0858] **B. 3차-부틸 4-(5-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소-5-((4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노)펜타노에이트**: 톨루엔(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(50.0 mg, 125 μmol, 1.00 eq) 및 1-아이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(40.9 mg, 150 μmol, 22.1 μL, 1.20 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(2.82 mg, 12.5 μmol, 0.10 eq), DPPF(3.48 mg, 6.27 μmol, 0.05 eq), CuIXantphos(28.9 mg, 37.6 μmol, 0.30 eq) 및 Cs_2CO_3(122 mg, 376 μmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 125℃에서 8 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.65)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(27.0 mg, 35.0 μmol, 27.9% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 70.5% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 5H), 7.54 - 7.49 (m, 3H), 5.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). (ESI^+) m/z: 543.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$).

[0859] **C. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 톨루엔(8.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(1-메틸이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(200 mg, 501 μmol, 1.00 eq) 및 1-아이오도-4-(트리플루오로메틸)벤젠(273 mg, 1.00 mmol, 147 μL, 2.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(11.2 mg, 50.1 μmol, 0.10 eq), DPPF(55.6 mg, 100 μmol, 0.20 eq), CuTC(38.2 mg, 200 μmol, 0.40 eq), CsOPiv(234 mg, 1.00 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 211 μmol, 42.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.5% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) m/z: 543.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$).

[0860] **D. 3-(5-(1-메틸-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[1-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(104 mg, 184 μmol, 1.00 eq) 및 TsOH (317 mg, 1.84 mmol, 10.0 eq)의 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.1% TFA를 함유하는 물 중의 14-44% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.4 mg, 86.4 μmol, 46.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 4H), 7.98 - 7.95 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H). (ESI^+) m/z: 469.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

[0861] **실시예 210**

[0862] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0863] 

[0864] **A. 5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸**: Tol.(70.0 mL) 중의 5-페닐-1H-피라졸(10.0 g, 69.4

mmol, 1.00 eq)의 용액에, TFA(791 mg, 6.94 mmol, 515 μL, 0.10 eq)를 첨가하였다. 이어서, DHP(6.42 g, 76.3 mmol, 6.98 mL, 1.10 eq)를 혼합물에 80℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 잔류물을 얻었다. 이어서, 잔류물을 H_2O(150 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(14.8 g, 64.8 mmol, 93.4% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 7.91 - 7.79 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.29 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.44 - 5.41 (m, 1H), 3.95 - 3 .92 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 229.29 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{16}N_2O$).

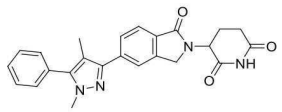
[0865] **B. 3-브로모-5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸**: THF(70.0 mL) 중의 5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(7.00 g, 30.6 mmol, 1.00 eq)의 용액을 -70℃로 냉각시키고, 이어서 n-BuLi(2.5 M, 13.5 mL, 1.10 eq)를 혼합물에 -70℃에서 N_2 하에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 -70℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 그 후에, THF(70.0 mL) 중의 $(CF_2Br)_2$(8.76 g, 33.7 mmol, 1.10 eq)의 용액을 반응 혼합물 -70℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 빙 H_2O(300 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 150 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(3.50 g, 11.4 mmol, 37.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.80 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.38 - 2.35 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.70 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 223.0 $(M-84)^+$, ($C_{14}H_{15}BrN_2O$).

[0866] **C. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(0.50 mL) 3-브로모-5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(500 mg, 1.63 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.51 g, 4.07 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(691 mg, 3.26 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(272 mg, 325 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM: MeOH = 10: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 666 μmol, 40.9% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 69.7% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 387.1 $(M-84)^+$, ($C_{27}H_{26}N_4O_4$).

[0867] **D. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: DCM(6.00 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(450 mg, 956 μmol, 1.00 eq)의 용액에, HCl/디옥산(4.0 M, 239 μL, 1.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 6 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 20-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(357 mg, 906 μmol, 94.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.1% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 3H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 5.18 - 5.11 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 386.9 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[0868] **실시예 211**

[0869] **3-(5-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0870] 

[0871] **A. 5-브로모-1,4-디메틸-1H-피라졸**: $CHCl_3$(150 mL) 중의 1,4-디메틸피라졸(5.00 g, 52.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(11.1 g, 62.4 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.60(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.00 g, 11.4 mmol, 21.9% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 175.0 $(M+H)^+$, ($C_5H_7BrN_2$).

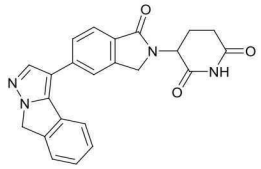
[0872] **B. 1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸**: 디옥산(20.0 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중의 5-브로모-1,4-디메틸-피라졸(1.00 g, 5.71 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 페닐보론산(835 mg, 6.86 mmol, 1.20 eq), K_3PO_4(3.64 g, 17.1 mmol, 3.00 eq) 및 Pd(dppf)Cl_2(418 mg, 571 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(850 mg, 4.61 mmol, 80.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.5% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 173.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}N_2$).

[0873] **C. 3-브로모-1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸**: ACN(10.0 mL) 중의 1,4-디메틸-5-페닐-피라졸(850 mg, 4.61 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(862 mg, 4.85 mmol, 1.05 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 내지 3: 1, R_f = 0.60(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(940 mg, 3.74 mmol, 77.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.96 (s, 3H). (ESI^+) m/z: 251.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_2$).

[0874] **D. 3-(5-(1,4-디메틸-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(8.00 mL) 및 H_2O(0.40 mL) 중의 3-브로모-1,4-디메틸-5-페닐-피라졸(200 mg, 796 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(737 mg, 1.99 mmol, 2.50 eq), K_3PO_4(338 mg, 1.59 mmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(66.6 mg, 79.6 μmol, 0.10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.1% TFA를 함유하는 물 중의 25 - 55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(77.7 mg, 186 μmol, 23.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 5.14 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 52.8, 17.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 2.00 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 415.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0875] **실시예 212**

[0876] **3-(1-옥소-5-(8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0877] 

[0878] **A. 1-(2-아이오도벤질)-1H-피라졸**: THF(25.0 mL) 중의 1H-피라졸(1.38 g, 20.2 mmol, 1.20 eq)의 용액에, NaH(1.01 g, 25.2 mmol, 60.0% 순도, 1.50 eq)를 분량으로(portion-wise) 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 1-(브로모메틸)-2-아이오도벤젠(5.00 g, 16.8 mmol, 1.00 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 25.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 25.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감암 하에 농축시켜, 표제 화합물(4.00 g, 13.7 mmol, 81.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.6% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 - 8.29 (m, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.87 - 7.85 (m, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.02 (m, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.93 (s, 2H). (ESI^+) *m/z*: 284.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9IN_2$).

[0879] **B. 8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌**: DMA(20.0 mL) 중의 1-(2-아이오도벤질)-1H-피라졸(3.00 g, 10.5 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(2.92 g, 21.1 mmol, 2.00 eq), LiCl(1.34 g, 31.6 mmol, 649 µL, 3.00 eq) 및 PivOH(323 mg, 3.17 mmol, 363 µL, 0.30 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(355 mg, 1.58 mmol, 0.15 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 145℃에서 14 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4에 의해서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감암 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(330 mg, 1.81mmol, 17.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.48 - 6.36 (m, 1H) 5.18 - 5.11 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 157.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8N_2$).

[0880] C. 3-브로모-8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌: ACN(6.00 mL) 중의 8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌(150 mg, 902 µmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(176 mg, 993 µmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감암 하에 농축시켜, 표제 화합물(200 mg, 816 µmol, 90.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.0% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.83 (m, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 5.24 (s, 2H) (ESI^+) *m/z*: 234.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrN_2$).

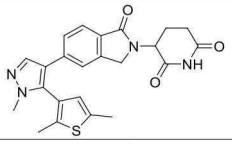
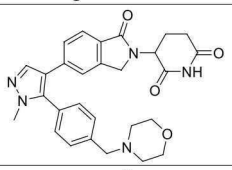
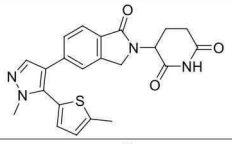
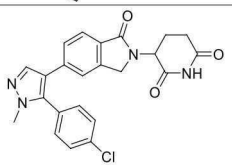
[0881] **D. 3-(1-옥소-5-(8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-8H-피라졸로[5,1-a]이소인돌(150 mg, 627 µmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(812 mg, 2.20 mmol, 3.50 eq) 및 K_3PO_4(399 mg, 1.88 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(52.4 mg, 62.7 µmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 µm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 18.00% - 48.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(115 mg, 284 µmol, 45.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득

하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 - 11.0 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 4H), 7.65 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 5.32 - 5.17 (m, 2H), 5.16 - 5.13 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.41 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H). (ESI^{+}) *m/z*: 399.0 $(M+H)^{+}$, ($C_{23}H_{18}N_4O_3$).

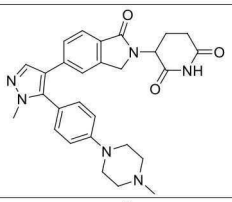
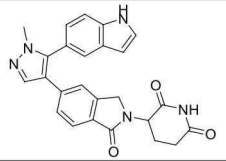
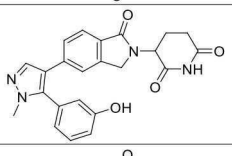
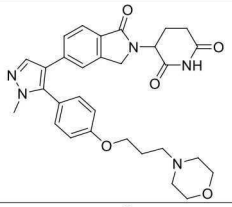
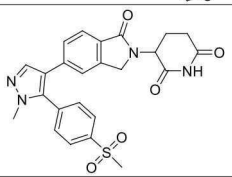
[0882] **실시예 213-225**

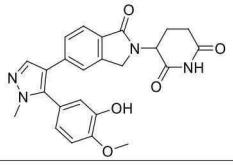
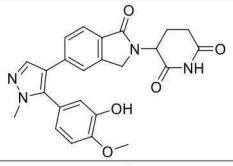
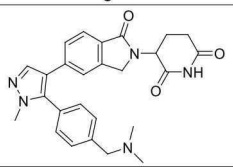
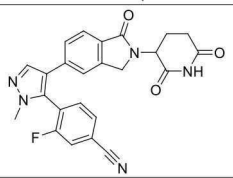
[0883] 실시예 213-225의 화합물을 실시예 55-116에 나타낸 바와 같은 도식 1의 절차에 따라서 제조하였다.

[0884]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
213		435.2	1
214		500.3	1
215		421.2	1
216		435.1	1

[0885]

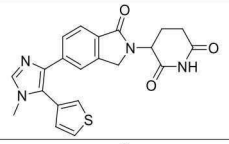
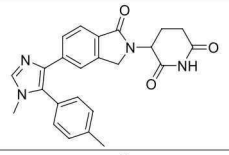
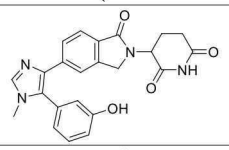
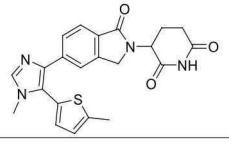
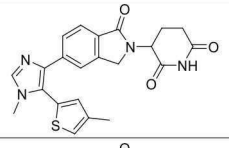
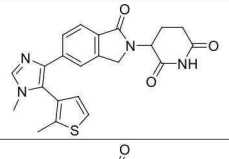
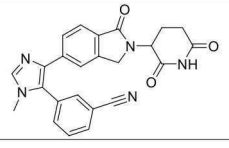
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
217		499.3	1
218		440.3	1
219		417.3	1
220		544.4	1
221		479.2	1

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
222		447.2	1
223		513.3	1
224		458.3	1
225		444.2	1

[0886]

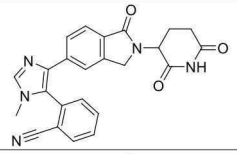
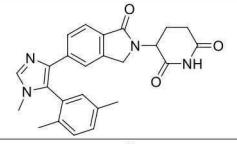
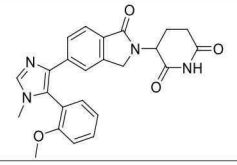
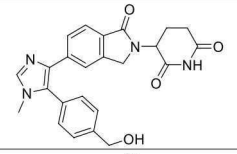
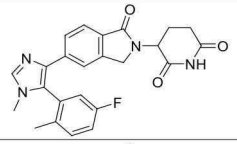
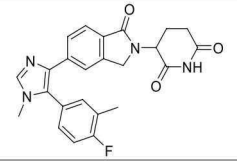
[0887] **실시예 226-316**

[0888] 실시예 226-316의 화합물을 실시예 161-204에 나타낸 바와 같은 도식 2의 절차에 따라서 제조하였다.

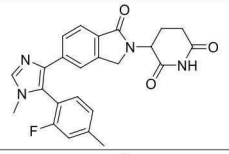
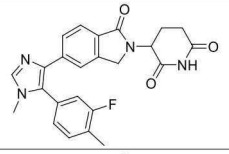
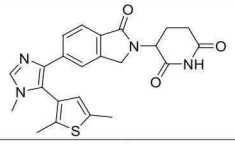
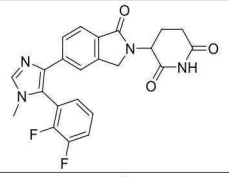
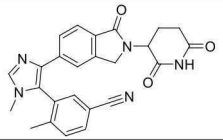
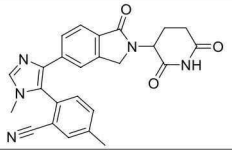
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
226		407.2
227		415.3
228		417.2
229		421.2
230		421.2
231		421.2
232		426.3

[0889]

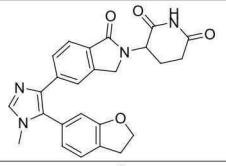
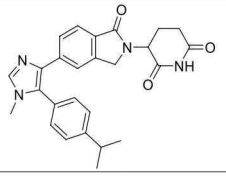
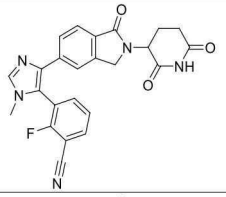
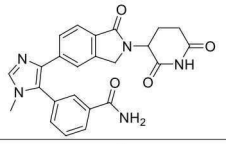
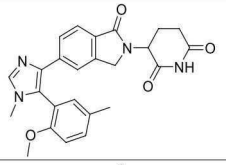
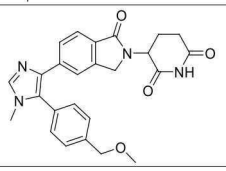
[0890]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
233		426.2
234		429.3
235		431.3
236		431.2
237		433.2
238		433.3

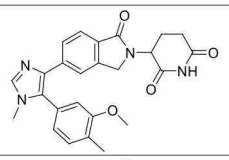
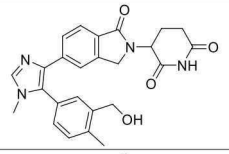
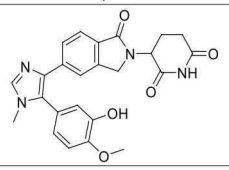
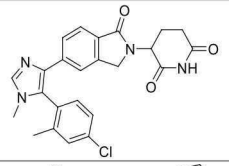
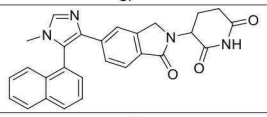
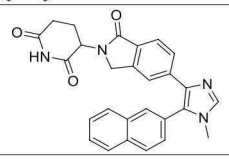
[0891]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
239		433.2
240		433.3
241		435.2
242		437.2
243		440.3
244		440.3

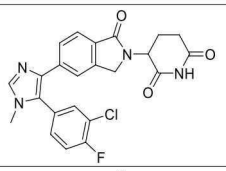
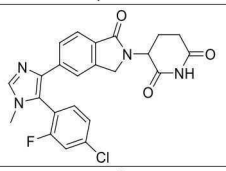
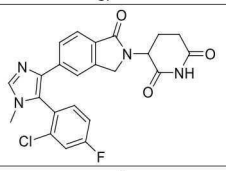
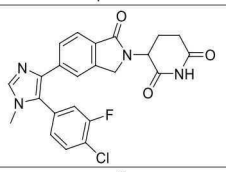
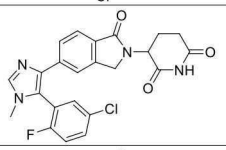
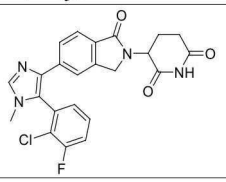
[0892]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
245		443.2
246		443.3
247		444.2
248		444.3
249		445.3
250		445.3

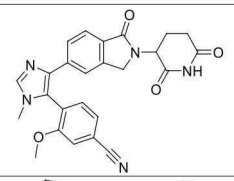
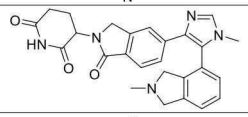
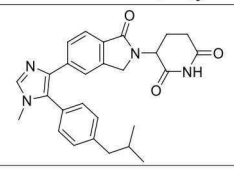
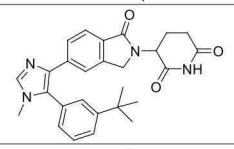
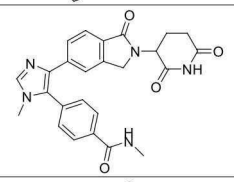
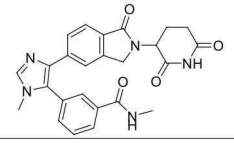
[0893]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
251		445.3
252		445.3
253		447.3
254		449.2
255		451.3
256		451.3

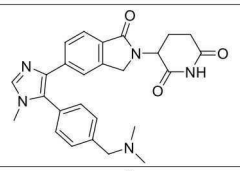
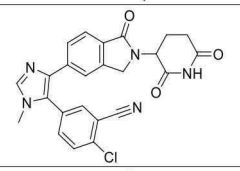
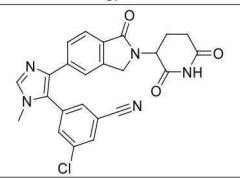
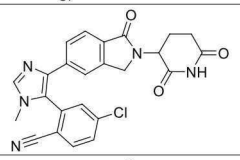
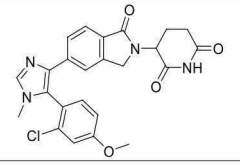
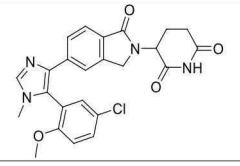
[0894]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
257		453.2
258		453.2
259		453.2
260		453.2
261		453.2
262		453.2

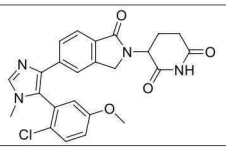
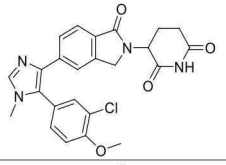
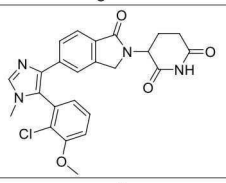
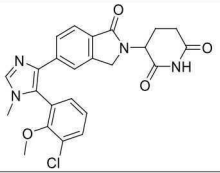
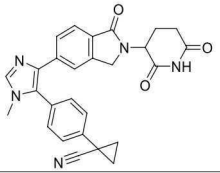
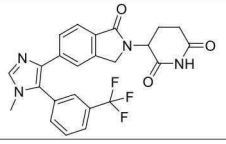
[0895]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
263		456.2
264		456.3
265		457.3
266		457.3
267		458.3
268		458.3

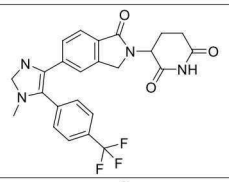
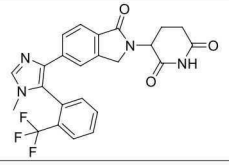
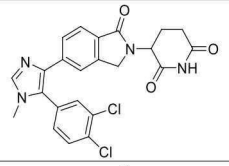
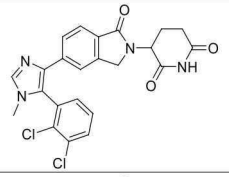
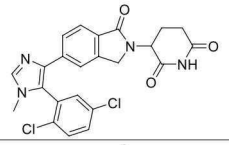
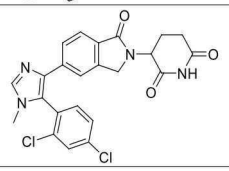
[0896]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
269		458.3
270		460.2
271		460.2
272		460.2
273		465.2
274		465.2

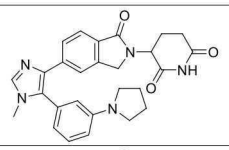
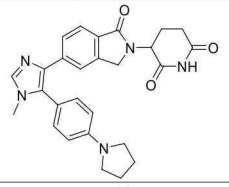
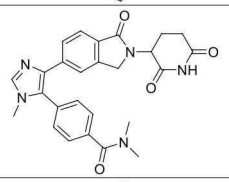
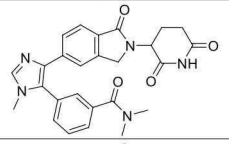
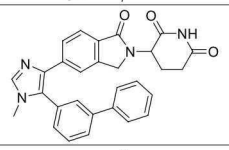
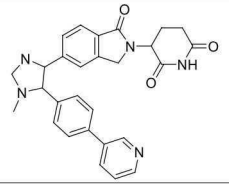
[0897]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
275		465.2
276		465.3
277		465.2
278		465.2
279		466.3
280		469.2

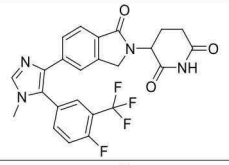
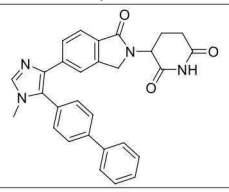
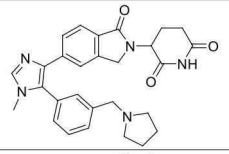
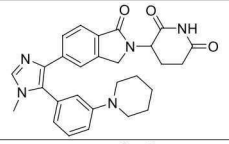
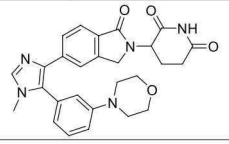
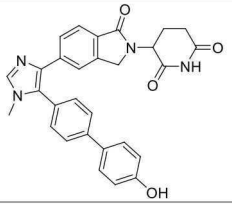
[0898]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
281		469.2
282		469.2
283		469.2
284		469.2
285		469.2
286		469.2

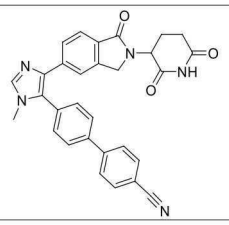
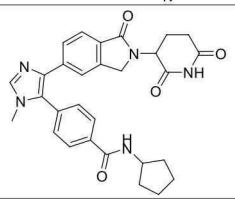
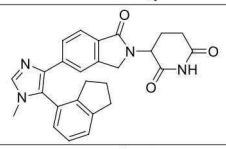
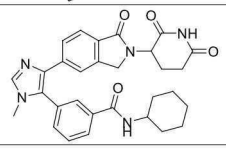
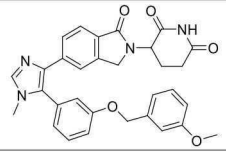
[0899]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
287		470.3
288		470.3
289		472.3
290		472.3
291		477.3
292		478.3

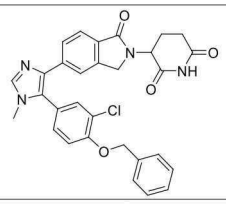
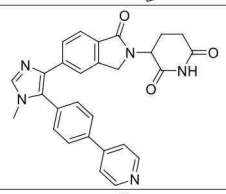
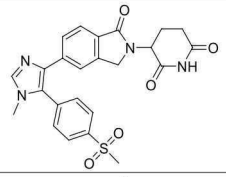
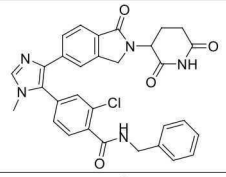
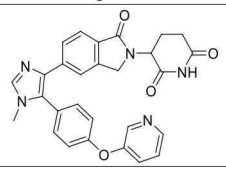
[0900]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
293		487.2
294		477.3
295		484.3
296		484.3
297		486.3
298		493.3

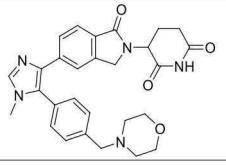
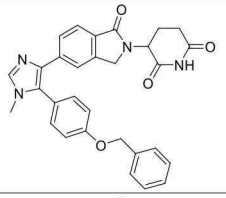
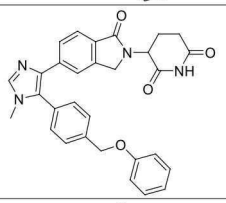
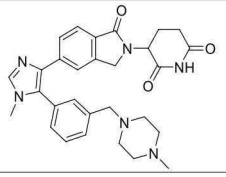
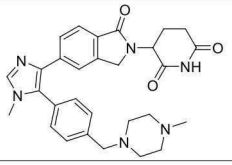
[0901]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
299		502.3
300		512.3
301		441.3
302		526.3
303		537.3

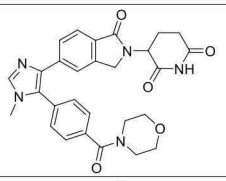
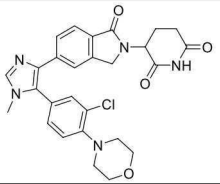
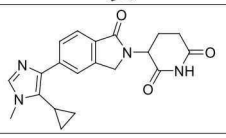
[0902]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
304		541.3
305		478.3
306		479.2
307		568.3
308		494.3

[0903]

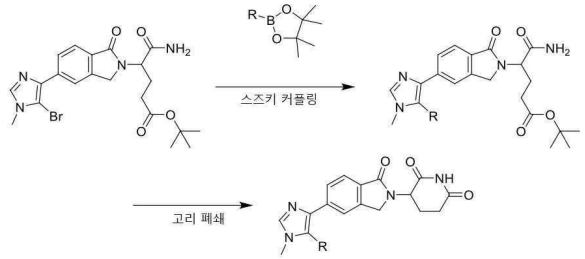
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
309		500.4
310		507.3
311		507.3
312		513.4
313		513.4

[0904]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
314		514.3
315		520.3
316		365.2

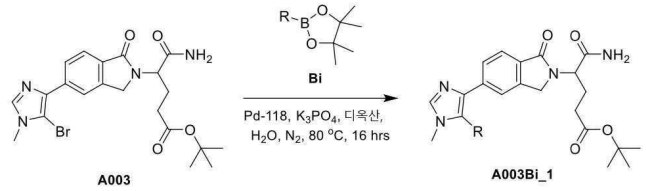
[0905] 실시예 317-332

[0906] 실시예 317-332의 화합물을 이하 **도식 3**에 따라서 제조하였다:



[0907]

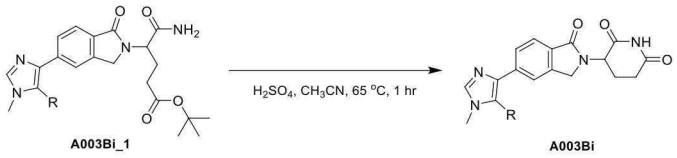
[0908] **단계 1 스즈키 커플링**



[0909]

[0910] **조건**: 디옥산(1.50 mL) 중의 **A003**(150 μmol, 1.00 eq) 및 **Bi**(180 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.2 M, 450 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(15.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[0911] **단계 2 고리 폐쇄**

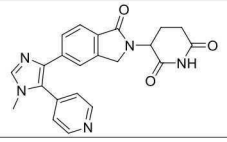


[0912]

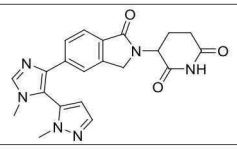
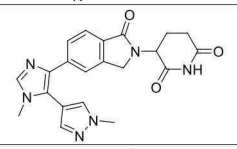
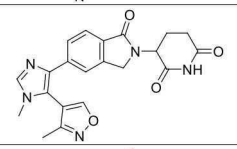
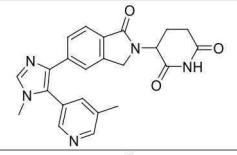
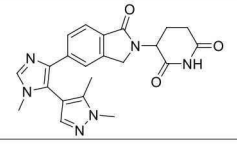
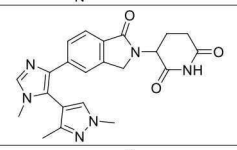
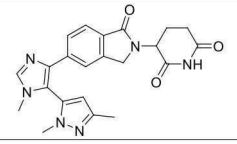
[0913] **조건**: ACN(1.50 mL) 중의 **A003Bi_1**(~150 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, H_2SO_4(150 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[0914] 이하 화합물을 상기 방법에 따라서 합성하였다.

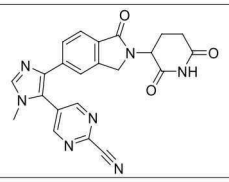
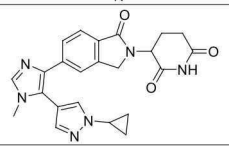
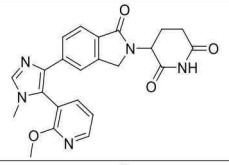
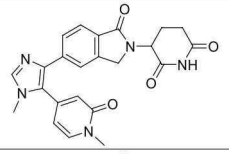
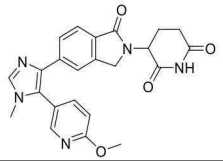
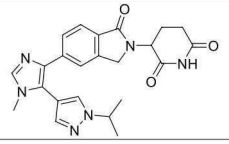
[0915]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
317		402.2

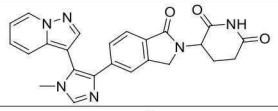
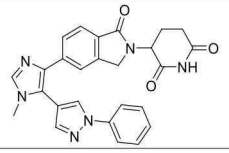
[0916]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
318		405.2
319		405.3
320		406.2
321		416.2
322		419.3
323		419.3
324		419.2

[0917]

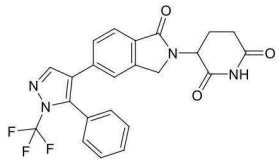
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
325		428.2
326		431.3
327		432.2
328		432.3
329		432.3
330		433.3

[0918]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
331		441.2
332		467.3

[0919] **실시예 333**

[0920] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0921] 

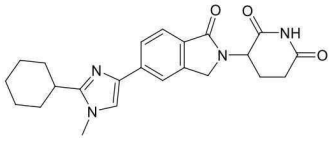
[0922] **A. 4-브로모-5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸**: DMF(6.00 mL) 중의 4-브로모-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(400 mg, 1.86 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(1.75 g, 11.1 mmol, 1.18 mL, 6.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(514 mg, 3.72 mmol, 2.00 eq), P(옥솔)$_3$(86.40 mg, 372 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(125 mg, 558 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에

틸 아세테이트 = 1: 0, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(130 mg, 393 μmol, 21.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 88.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 290.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6BrF_3N_2$).

[0923] **B. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-페닐-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(100 mg, 343 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(317 mg, 858 μmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(218 mg, 1.03 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(28.7 mg, 34.3 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 37.0% - 67.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(109 mg, 239 μmol, 69.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 4H), 7.46 - 7.45 (m, 3H), 7.28 - 7.26 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 455.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{17}F_3N_4O_3$).

[0924] **실시예 334**

[0925] **3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0926] 

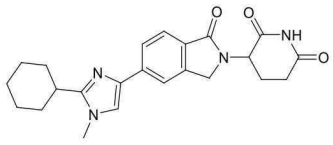
[0927] **A. 5-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸:** ACN(1.00 mL) 중의 2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸(0.10 g, 608 μmol, 1.00 eq)의 용액에, ACN(1.00 mL) 중의 NBS(113 mg, 639 μmol, 1.05 eq)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(3.00 mL)에 첨가하고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 493 μmol, 81.0% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{15}BrN_2$).

[0928] **B. 3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 5-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸(100 mg, 411 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(228 mg, 616 μmol, 1.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(68.8 mg, 82.2 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(174 mg, 822 μmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 7-37% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(96.6 mg, 241 μmol, 58.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.44 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.22 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m , 2H), 1.98 - 1.82 (m, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.49 - 1.46 (m, 2H), 1.46 - 1.27 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 407.1

$(M+H)^+$, ($C_{23}H_{26}N_4O_3$).

[0929] **실시예 335**

[0930] **3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0931] 

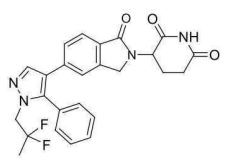
[0932] **A. 4,5-디브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸**: DMF(3.00 mL) 중의 2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸(0.25 g, 1.50 mmol, 1.00 eq) 및 NBS(0.55 g, 3.15 mmol, 2.10 eq)의 용액을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(5.00 mL)에 붓고, 이어서, EtOAc(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 유기층들을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.26 g, 0.80 mmol, 72.0% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 320.2 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{14}Br_2N_2$).

[0933] **B. 4-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸**: THF(5.00 mL) 중의 4,5-디브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸(0.26 g, 0.80 mmol, 1.00 eq)의 용액에, EtMgBr(0.20 g, 1.60 mmol, 2.00 eq, THF 중의 1.00 M)을 -20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(5.00 mL) 및 H_2O(3.00 mL)의 포화용액으로 켄칭시켰다. 수성상을 EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(110 mg, 0.45 mmol, 57.7% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.40 - 1.34 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 243.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{15}BrN_2$).

[0934] **C. 3-(5-(2-사이클로헥실-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 4-브로모-2-사이클로헥실-1-메틸-이미다졸(70.0 mg, 287 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(319 mg, 863 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(48.1 mg, 57.5 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(122 mg, 575 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 13-33% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(26.8 mg, 64.4 μmol, 22.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 1.96 - 1.93 (m, 3H), 1.85 - 1.82 (m , 2H), 1.73 - 1.66 (m, 3H), 1.49 - 1.46 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 407.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{26}N_4O_3$).

[0935] **실시예 336**

[0936] **3-(5-(1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0937] 

[0938] **A. 1-(4-브로모-1H-피라졸-1-일)프로판-2-온**: 아세톤(200 mL) 중의 4-브로모-1H-피라졸(10.0 g, 68.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 1-클로로프로판-2-온(7.12 g, 76.9 mmol, 1.13 eq) 및 K_2CO_3(28.2 g, 204 mmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 H_2O(300 mL)로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 역상 HPLC (0.1% TFA 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(7.80 g, 38.4 mmol, 56.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에 의해서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 202.9 $(M+H)^+$, ($C_6H_7BrN_2O$).

[0939] **B. 4-브로모-1-(2,2-디플루오로프로필)-1H-피라졸**: DCM(80.0 mL) 중의 1-(4-브로모피라졸-1-일)프로판-2-온(7.80 g, 38.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, DAST (24.7 g, 153 mmol, 20.3 mL, 4.00 eq)를 -78℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 H_2O(200 mL)에 붓고, DCM(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(7.70 g, 32.3 mmol, 84.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에 의해서 94.5% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.64 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 19.2 Hz, 3H). (ESI$^+$) m/z: 224.9 $(M+H)^+$, ($C_6H_7BrF_2N_2$).

[0940] **C. 4-브로모-1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(40.0 mL) 중의 4-브로모-1-(2,2-디플루오로프로필)피라졸(2.00 g, 8.89 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 브로모벤젠(8.37 g, 53.3 mmol, 5.62 mL, 6.00 eq), P(옥솔)$_3$(412 mg, 1.78 mmol, 0.20 eq), K_2CO_3(2.46 g, 17.7 mmol, 2.00 eq) 및 Pd(OAc)$_2$(199 mg, 888 μmol, 0.10 eq)를 N2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1 내지 5: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.10 g, 2.22 mmol, 25.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에 의해서 60.9% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 301.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{11}BrF_2N_2$).

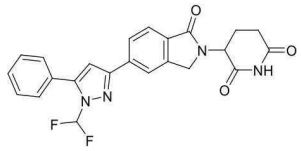
[0941] **D. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.250 mL) 중의 4-브로모-1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-피라졸(300 mg, 996 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(885 mg, 1.99 mmol, 2.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(83.3 mg, 99.6 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(422 mg, 1.99 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 276 μmol, 27.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에 의해서 87.5% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 539.2 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{32}F_2N_4O_4$).

[0942] **E. 3-(5-(1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[1-(2,2-디플루오로프로필)-5-페닐-피라졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(170 mg, 276 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(475 mg, 2.76 mmol, 10.0 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합

물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.39) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 26 - 56% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(35.9 mg, 77.4 μmol, 28.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에 의해서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 4H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 58.4, 17.2 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H), 1.59 (t, J = 19.2 Hz, 3H). (ESI$^+$) m/z: 465.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{22}F_2N_4O_3$).

[0943] **실시예 337**

[0944] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0945] 

[0946] **A. 3-브로모-5-페닐-1H-피라졸**: 25℃의 HCl/디옥산(4 M, 5.00 mL, 6.14 eq) 중의 3-브로모-5-페닐-1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸(1.00 g, 3.26 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 혼합물을 25℃에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 40℃에서 얻었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (60.0 mL)에 용해시켰다. 합한 유기층을 $NaHCO_3$ 포화용액(3 x 60.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 40: 1 내지 10: 1, TLC : 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 3.06 mmol, 94.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 222.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_7BrN_2$).

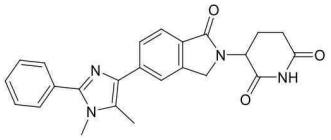
[0947] **B. 3-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸)**: ACN(4.00 mL) 중의 3-브로모-5-페닐-1H-피라졸(110 mg, 491 μmol, 1.00 eq) 및 KF (57.3 mg, 986 μmol, 23.1 μL, 2.00 eq)의 용액에, 혼합물을 무색 오일이 형성될 때까지 교반시켰다. 이어서, 디에틸 (브로모디플루오로메틸) 포스포네이트(131 mg, 493 μmol, 1.00 eq)를 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 43℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(130 mg, 476 μmol, 19.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도, 배치 5)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 5H), 6.88 (s, 1H). (ESI$^+$) m/z: 272.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrF_2N_2$)

[0948] **C. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸(130 mg, 476 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(352 mg, 952 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(303 mg, 1.43 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(39.8 mg, 47.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 34.0% - 64.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(89.1 mg, 204 μmol, 42.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.9% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 437.0

$(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$).

[0949] **실시예 338**

[0950] **3-(5-(1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0951] 

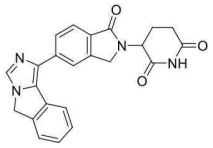
[0952] **A. 1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸**: THF(50.0 mL) 중의 5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸(5.00 g, 31.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 18-크라운-6(83.5 mg, 316 μmol, 0.01 eq) 및 t-BuOK(3.55 g, 31.6 mmol, 1.00 eq)를 25℃에서 첨가하였다. THF(90.0 mL) 중의 CH_3I(4.49 g, 31.6 mmol, 1.97 mL, 1.00 eq)의 용액을 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, DCM(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4에 의해서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 100: 1, TLC: 디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 100: 1 , R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(360 mg, 2.09 mmol, 6.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) (ESI$^+$) *m/z*: 173 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}N_2$).

[0953] **B. 4-아이오도-1, 5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸**: H_2O(5.00 mL) 중의 H_2SO_4(8.00 mL)의 용액에, I_2(760 mg, 2.99 mmol, 603 μL, 5.16 e-1.00 eq), 아세트산(8.40 g, 140 mmol, 8.01 mL, 24.1 eq), 요오드산(260 mg, 1.48 mmol, 2.55e-1 eq) 및 1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸(1.00 g, 5.81 mmol, 1.00 eq)을 25℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaOH 수용액으로 중화시키고, 소듐 티오설페이트 포화용액(3 x 100 mL)에 붓고, 클로로포름(100 mL)으로 추출하고, 유기층을 분리하였다. 합한 유기층들을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 40: 1, TLC: 디클로로메탄: 에틸 아세테이트 = 40: 1, R_f = 0.70)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 630 μmol, 10.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 3.62 - 3.60 (m, 3H), 2.14 (s, 3H) (ESI$^+$) *m/z*: 299.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}IN_2$).

[0954] **C. 3-(5-(1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-아이오도-1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸(180 mg, 603 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(670 mg, 1.81 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(384 mg, 1.81 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(50.5 mg, 60.3 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 3 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 8.00% - 38.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(22.1 mg, 52.0 μmol, 8.64% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 7.91 - 7.81 (m, 5H), 7.72 - 7.62 (m, 3H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H),2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H),. (ESI$^+$) *m/z*: 415.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[0955] **실시예 339**

[0956] **3-(5-(5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0957] 

[0958] **A. 1-(2-아이오도벤질)-1H-이미다졸**: THF(50.0 mL) 중의 NaH(1.35 g, 33.6 mmol, 13.4 mL, 60.0% 순도, 2.00 eq)의 용액에, 이미다졸(1.15 g, 16.8 mmol, 1.00 eq)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 수소의 발생이 중단된 후에, 1-(브로모메틸)-2-아이오도-벤젠(5.00 g, 16.8 mmol, 1.00 eq)을 첨가하고, 25℃에서 11 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 100 mL의 NH_4Cl 포화용액의 혼합물에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 =10: 1, R_f = 0.50(디클로로메탄: 메탄올 =10: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.00 g, 6.92 mmol, 41.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), (ESI$^+$) m/z: 284.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9IN_2$).

[0959] **B. 5H-이미다조[5,1-a]이소인돌**: DMSO(50.0 mL) 중의 1-[(2-아이오도페닐)메틸]-이미다졸(2.00 g, 7.04 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(1.95 g, 14.0 mmol, 2.00 eq), PPh_3(184 mg, 703 μmol, 0.10 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(79.0 mg, 351 μmol, 0.05 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(3 x 30.0 mL), H_2O(2 x 30.0 mL) 및 메탄올(30.0 mL)로 세척하였다. 이어서, 여액을 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물(500 mg, 3.20 mmol, 45.4% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 157.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8N_2$).

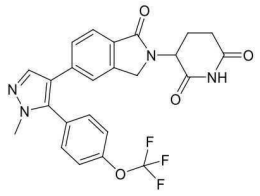
[0960] **C. 1-브로모-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌**: ACN(2.00 mL) 중의 5H-이미다조[5,1-a]이소인돌(100 mg, 640 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(119 mg, 672 μmol, 1.05 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(125 mg, 531 μmol, 83.0% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H). (ESI$^+$) m/z: 234.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrN_2$).

[0961] **D. 3-(5-(5H-이미다조[5,1-a]이소인돌-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 1-브로모-5H-이미다조[5,1-a]이소인돌(100 mg, 425 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(393 mg, 1.06 mmol, 2.50 eq), K_3PO_4(180 mg, 850 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(35.5 mg, 42.5 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, Rf = 0.40) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 8 - 38% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.3 mg, 41.0 μmol, 9.64% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.85 - 8.75 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.17 (dd, J = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 53.6, 17.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.07 - 2.05

(m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 399.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}N_4O_3$).

[0962] **실시예 340**

[0963] **3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

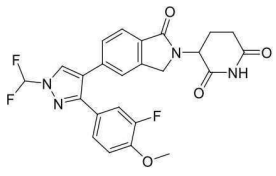
[0964] 

[0965] **A. 4-아이오도-1-메틸-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸**: DMF(10.0 mL) 중의 4-아이오도-1-메틸-피라졸(500 mg, 2.40 mmol, 1.00 eq) 및 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(1.74 g, 7.21 mmol, 1.07 mL, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(53.9 mg, 240 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(111 mg, 480 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(664 mg, 4.81 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 30.0 mL의 물에 붓고, EtOAc(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCl 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(50.0 mg, 113 μmol, 4.74% 수율, 220 nm에서의 LCMS에 의해서 83.9% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 368.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8F_3IN_2O$).

[0966] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-아이오도-1-메틸-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피라졸(50.0 mg, 135 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(125 mg, 339 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(11.3 mg, 13.5 μmol, 0.100 eq) 및 K_3PO_4(57.6 mg, 271 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 32 - 62% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(21.8 mg, 44.7 μmol, 32.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에 의해서 99.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 55.6, 17.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.38 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 484.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_4$).

[0967] **실시예 341**

[0968] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0969] 

[0970] **A. 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: 디옥산(50.0 mL) 및 H_2O(5.0 mL) 중의 5-브로모-1H-피라졸(5.00 g,

34.0 mmol, 1.00 eq), (3-플루오로-4-메톡시페닐)보론산(6.36 g, 37.4 mmol, 1.10 eq) 및 K_3PO_4(14.4 g, 68.0 mmol, 2.00 eq)의 용액에, $PdCl_2$(dtbpf)(2.22 g, 3.40 mmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N2 하에 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 액체를 H_2O(100 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 2, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(4.60 g, 20.2 mmol, 59.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 84.6% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 193.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9FN_2O$).

[0971] **B. 4-브로모-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: DMF(20.0 mL) 중의 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸(2.00 g, 10.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.85 g, 10.41 mmol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2 시간 동안 교반시켰다.

[0972] 이어서, 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 80.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.30 g, 8.48 mmol, 76.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 270.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8BrFN_2O$).

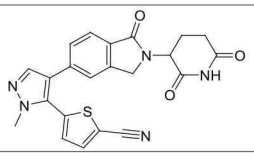
[0973] **C. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: ACN(13.0 mL) 중의 4-브로모-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸(500 mg, 1.84 mmol, 1.00 eq) 및 KF(214 mg, 3.69 mmol, 86.4 μL, 2.00 eq)의 용액을 무색 오일이 형성될 때까지 교반시키고, 후속하여, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(492 mg, 1.84 mmol, 1.00 eq)를 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(360 mg, 986 μmol, 53.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 88% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.60 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 320.7 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrF_3N_2O$).

[0974] **D. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(346 mg, 934 μmol, 2.00 eq), 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸(150 mg, 467 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(198 mg, 934 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(78.1 mg, 93.4 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 35%-65% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(64.3 mg, 131 μmol, 28.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 485.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_4$).

[0975] **실시예 342**

[0976] 이하 화합물을 실시예 55-116에서 나타낸 바와 같은 도식 1의 절차에 따라서 합성하였다.

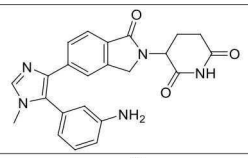
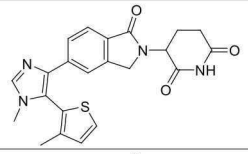
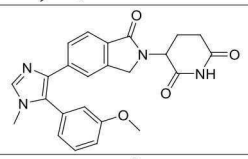
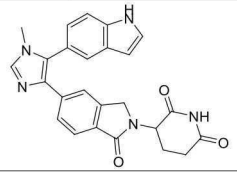
[0977]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
342		432.2	2

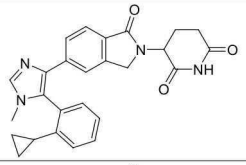
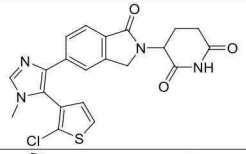
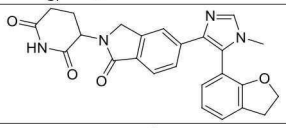
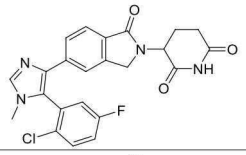
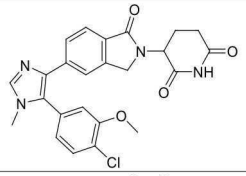
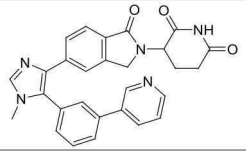
[0978] **실시예 343-359**

[0979] 이하 화합물을 실시예 161-204에서 나타낸 바와 같은 도식 2의 절차에 따라서 합성하였다.

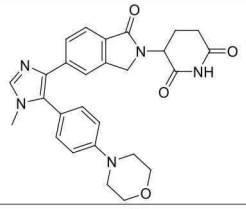
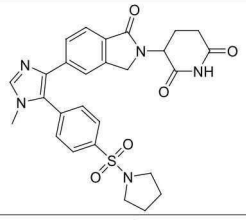
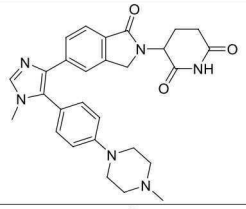
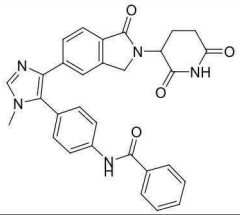
[0980]

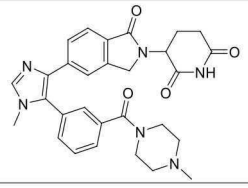
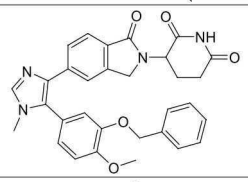
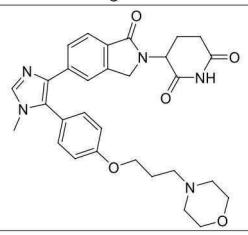
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
343		416.2
344		421.2
345		431.3
346		440.2

[0981]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
347		441.3
348		441.2
349		443.3
350		453.2
351		465.2
352		478.3

[0982]

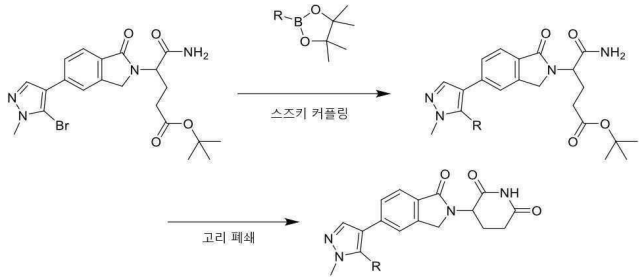
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
353		486.3
354		534.3
355		499.4
356		520.3

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
357		527.3
358		537.3
359		544.4

[0983]

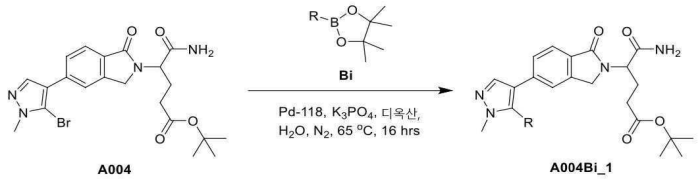
[0984] **실시예 360-396**

[0985] 실시예 360-396의 화합물을 이하 도식 4에 따라서 제조하였다.



[0986]

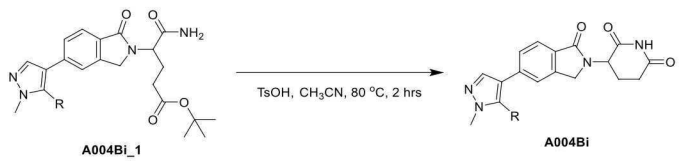
[0987] **단계 1: 스즈키 커플링**



[0988]

[0989] **조건**: 디옥산(1.00 mL) 중의 **A004**(100 μmol, 1.00 eq) 및 **Bi**(120 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.2 M, 300 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(10.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[0990] **단계 2: 고리 폐쇄**

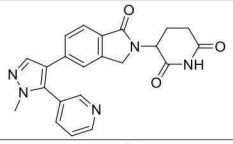
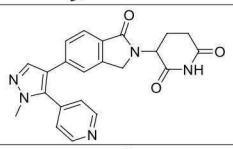
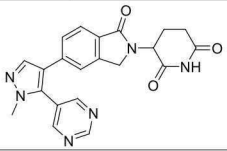
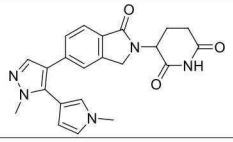
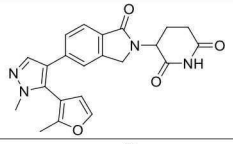
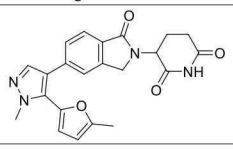


[0991]

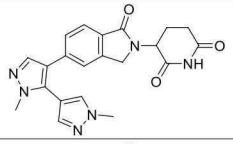
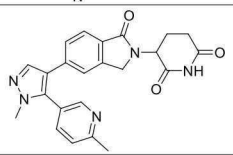
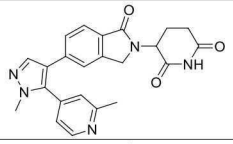
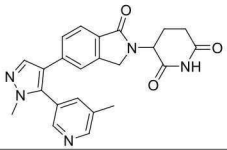
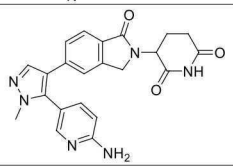
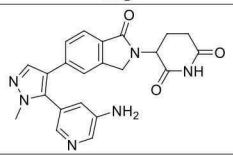
[0992] **조건**: ACN(1.00 mL) 중의 **A004Bi_1**(~100 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, TsOH(1.00 mmol, 10.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에

의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

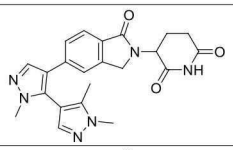
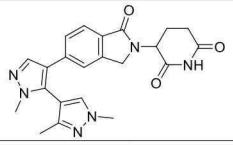
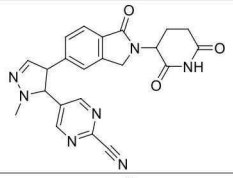
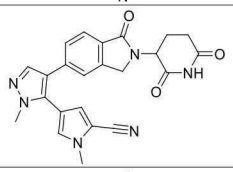
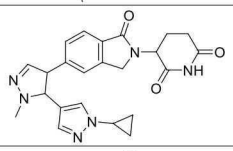
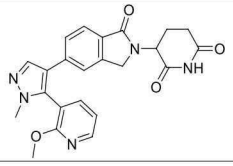
[0993]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
360		402.2
361		402.2
362		403.2
363		404.2
364		405.2
365		405.2

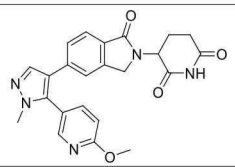
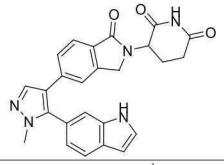
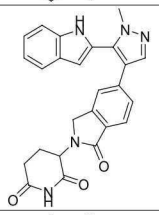
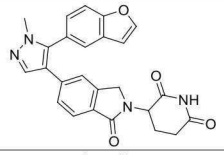
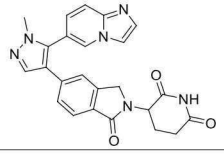
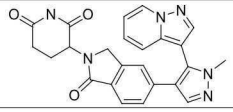
[0994]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
366		405.2
367		416.2
368		416.2
369		416.2
370		417.2
371		417.2

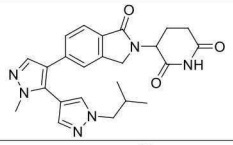
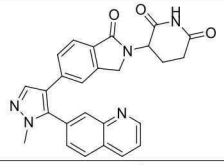
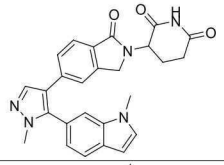
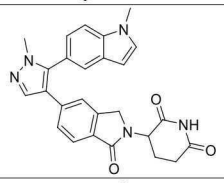
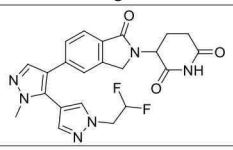
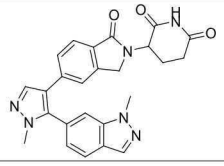
[0995]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
372		419.2
373		419.3
374		428.2
375		429.2
376		431.2
377		432.2

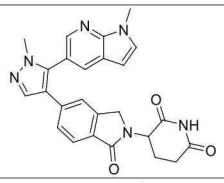
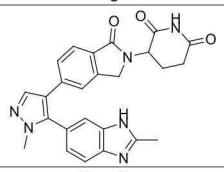
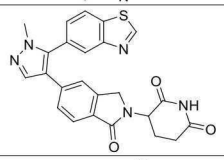
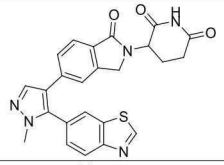
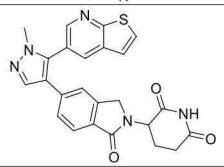
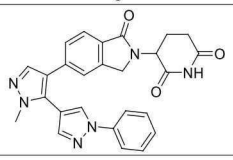
[0996]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
378		432.2
379		440.2
380		440.3
381		441.2
382		441.2
383		441.2

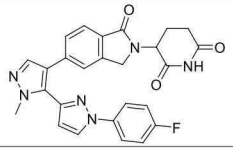
[0997]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
384		447.3
385		452.3
386		454.2
387		454.3
388		455.2
389		455.3

[0998]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
390		455.3
391		455.3
392		458.2
393		458.2
394		458.2
395		467.3

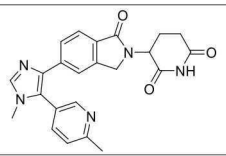
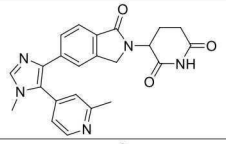
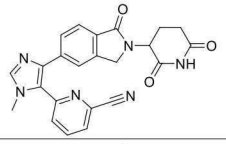
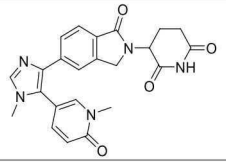
[0999]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
396		485.3

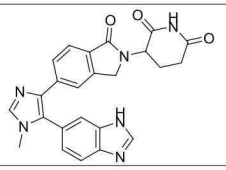
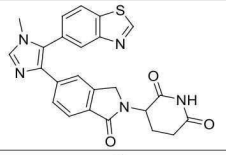
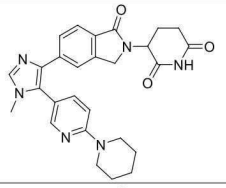
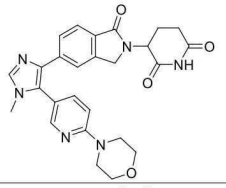
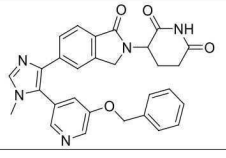
[1000] 실시예 397-407

[1001] 이하 화합물을 실시예 317-332에 나타낸 바와 같은 도식 3의 절차에 따라서 합성하였다.

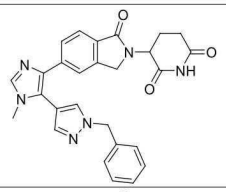
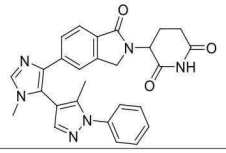
[1002]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
397		416.3
398		416.2
399		427.2
400		432.2

[1003]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
401		441.2
402		458.2
403		485.3
404		487.3
405		508.3

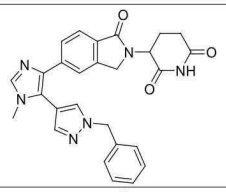
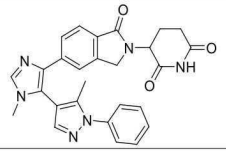
[1004]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
406		481.3
407		481.3

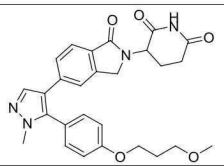
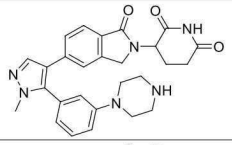
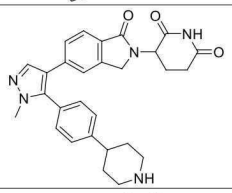
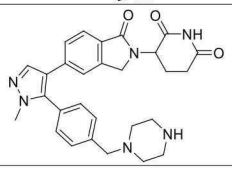
[1005] 실시예 408-414

[1006] 이하 화합물 실시예 55-116에 나타낸 바와 같은 도식 1의 절차에 따라서 합성하였다.

[1007]

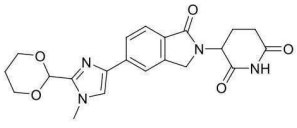
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
406		481.3
407		481.3

[1008]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
411		489.3	1
412		485.3	1
413		484.3	1
414		499.3	1

[1009] 실시예 415

[1010] 3-(5-(2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

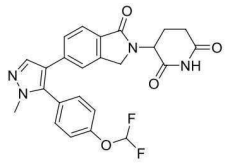
[1011] 

[1012] **A. 4-브로모-2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸**: 톨루엔(15.0 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-이미다졸-2-카르브알데하이드(500 mg, 2.65 mmol, 1.00 eq) 및 프로판-1,3-디올(402 mg, 5.29 mmol, 382 μL, 2.00 eq)의 용액에, TsOH(136 mg, 793 μmol, 0.30 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치(Dean-Stark trap apparatus) 내의 110℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% FA 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(290 mg, 1.03 mmol, 39.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 88.0% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 247.0 (M+H)$^+$, ($C_8H_{11}BrN_2O_2$).

[1013] **B. 3-(5-(2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(3HCl)** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-이미다졸(140 mg, 498 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(369 mg, 997 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(41.7 mg, 49.8 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(211 mg, 997 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.70) 및 이어서 분취용-HPLC(Welch Ultimate XB-SiOH(250 mm x 50 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 16 분에 걸쳐서 n-헥산 중의 25-55% EtOH + MeOH(4 : 1, 중성)의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(20.0 mg, 46.7 μmol, 33.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (br, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 54.0, 17.6 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 2H), 3.95 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H) , 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.31 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 411.1 (M+H)$^+$, ($C_{21}H_{22}N_4O_5$).

[1014] **실시예 416**

[1015] **3-(5-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1016] 

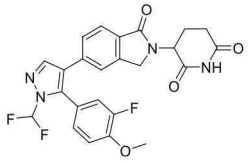
[1017] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.50 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(5-브로모-1-메틸-피라졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(200 mg, 418 μmol, 1.00 eq) 및 [4-(디플루오로메톡시)페닐]보론산(94.4 mg, 502 μmol, 1.20 eq)의 용액에, Pd(dppf)Cl_2 (34.2 mg, 41.9 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(266 mg, 1.26 mmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.70)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(160 mg, 224 μmol, 53.6% 수율, 220 n메서 75.9% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 541.1 (M+H)$^+$, ($C_{28}H_{30}F_2N_4O_5$).

[1018] **B. 3-(5-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온** ACN(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-메틸-피라졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(160 mg, 224 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(386 mg, 2.25 mmol, 10.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60) 및 이어서 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 3 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 26 - 56% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.0 mg, 83.8 μmol, 32.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 56.0, 17.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 466.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{20}F_2N_4O_4$).

[1019] **실시예 417**

[1020] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

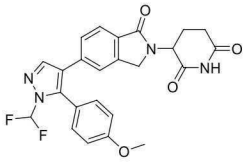
[1021] 

[1022] **A. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: DMF(3.00 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(200 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq), 4-브로모-2-플루오로-1-메톡시벤젠(1.25 g, 6.09 mmol, 6.00 eq) 및 K_2CO_3(281 mg, 2.03 mmol, 2.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(47.2mg, 203 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(68.4 mg, 304 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(40.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 50.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 481 μmol, 47.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 91.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.65 - 7.39 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 3.92 (s, 3H). ESI$^+$ m/z: 320.7 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrF_3N_2O$).

[1023] **B. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H2O(0.25 mL) 중의 4-4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸(150 mg, 467 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(346 mg, 934 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(198 mg, 934 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(78.1 mg, 93.4 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(168 mg, 344 μmol, 73.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.72 - 7.49 (m, 3H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 485.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_4$).

[1024] **실시예 418**

[1025] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

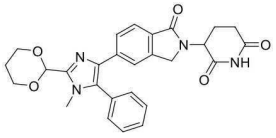
[1026] 

[1027] **A. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: DMF(4.50 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(300 mg, 1.52 mmol, 1.00 eq), 1-브로모-4-메톡시벤젠(1.71 g, 9.14 mmol, 1.14 mL, 6.00 eq) 및 K_2CO_3(421 mg, 3.05 mmol, 2.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(70.7 mg, 304 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(68.4 mg, 304 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(40.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(180 mg, 579. μmol, 38.0% 수율, 97.5% 순도) 을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 1H), 7.75 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 303.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_9BrF_2N_2O$).

[1028] **B. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸(180 mg, 594 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(439 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(252 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(99.3 mg, 118 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 25-55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(206 mg, 440 μmol, 74.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 - 7.42 (m, 3H), 7.33 - 7.27 (m, 3H), 7.09 - 7.07 (m, 2H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.91 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 1.97 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 467.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{20}F_2N_4O_4$).

[1029] **실시예 419**

[1030] **3-(5-(2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1031] 

[1032] **A. 1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DMF(45.0 mL) 중의 벤즈알데하이드(4.50 g, 42.4 mmol, 4.29 mL, 1.00 eq), DIEA(10.9 g, 84.8 mmol, 14.7 mL, 2.00 eq) 및 $MeNH_2 \cdot HCl$(5.73 g, 84.8 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 이어서, K_2CO_3(8.79 g, 63.6 mmol, 1.50 eq) 및 TosMIC(9.93 g, 50.8 mmol, 1.20 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 32 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM: 메탄올 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.60 (DCM: 메탄올 = 10: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(4.00 g, 23.6 mmol, 55.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.7% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 3.67 (s, 3H). (ESI+) *m/z*: 159.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

[1033] **B. 1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-카르브알데하이드**: THF(25.0 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-이미다졸(2.00 g, 11.8 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 7.11 mL, 1.50 eq)를 -78℃ N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, DMF(1.73 g, 23.6 mmol, 1.82 mL, 2.00 eq)를 적가하고, 반응 혼합물

을 25℃로 가온하고, 24 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 20.0 mL의 NH_4Cl 포화용액으로 켄칭시키고, EtOAc(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.20 g, 6.34 mmol, 53.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.4% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 187.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{10}N_2O$).

[1034] **C. 2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: 톨루엔(18.0 mL) 중의 1-메틸-5-페닐-이미다졸-2-카르브알데하이드(600 mg, 3.17 mmol, 1.00 eq) 및 프로판-1,3-디올(482 mg, 6.34 mmol, 458 µL, 2.00 eq)의 용액에, TsOH(163 mg, 951 µmol, 0.30 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 딘-스타크 트랩 장치 내의 110℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 10.0 mL의 EtOAc로 희석시키고, 물(2 x 10.0 mL) 및 염수(10.0 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물(600 mg, 2.42 mmol, 76.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.6% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다.

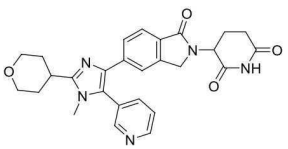
[0001]1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 245.1 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{16}N_2O_2$).

[1035] **D. 4-브로모-2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(2.00 mL) 중의 2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-이미다졸(200 mg, 807 µmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(158 mg, 888 µmol, 1.10 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 10.0 mL의 EtOAc으로 희석시키고, 물(2 x 10.0 mL) 및 염수(10.0 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공 중에서 농축시켜 표제 화합물(250 mg, 736 µmol, 91.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.1% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.43 (m, 5H), 5.69 (s, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 323.0 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{15}BrN_2O_2$).

[1036] **E. 3-(5-(2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-(1,3-디옥산-2-일)-1-메틸-5-페닐-이미다졸(231 mg, 680 µmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(504 mg, 1.36 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(56.9 mg, 68.0 µmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(289 mg, 1.36 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Ultimate XB-SiOH(250 mm x 50 mm 10 µm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 16 분에 걸쳐서 n-헥산 중의 20-50% EtOH + MeOH(4: 1, 중성)의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(91.9 mg, 181 µmol, 26.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H) , 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 487.2 $(M+H)^+$, ($C_{27}H_{26}N_4O_5$).

[1037] **실시예 420**

[1038] **3-(5-(1-메틸-5-(피리딘-3-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1039]

[1040] **A. 5-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: ACN(5.00 mL) 중의 1-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸(1.00 g, 6.02 mmol, 1.00 eq)의 용액에, ACN(5.00 mL) 중의 NBS(1.12 g, 6.32 mmol, 1.05 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 15.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 메탄올: 디클로로메탄 = 100: 1 내지 20: 1; TLC, 메탄올: 디클로로메탄 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.00 g, 4.08 mmol, 67.8% 수율). ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.95 (s, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.53 - 3.48 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 246.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{13}BrN_2O$).

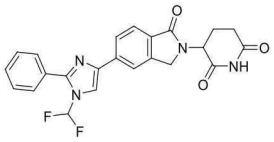
[1041] **B. 3-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸(0.10 g, 407 μmol, 1.00 eq) 및 3-피리딜보론산(100 mg, 815 μmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(173 mg, 815 μmol, 2.00 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$(47.1 mg, 40.8 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.22 g, 904 μmol, 55.4% 수율)을 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 244.1 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{17}N_3O$).

[1042] **C. 3-(4-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘**: DMF(2.00 mL) 중의 3-(3-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸-4-일)피리딘(0.22 g, 745 μmol, 1.00 eq)의 용액에, DMF(2.00 mL) 중의 NBS(159 mg, 894 μmol, 1.20 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 10 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.20 g, 611 μmol, 82.0% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 - 8.61 (m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 1H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.32 - 3.31 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 323.8 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{16}BrN_3O$).

[1043] **D. 3-(5-(1-메틸-5-(피리딘-3-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 3-(5-브로모-3-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸-4-일)피리딘(150 mg, 465 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(344 mg, 931 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(38.9 mg, 46.5 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(197 mg, 931 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 2-32% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(82.9 mg, 169 μmol, 36.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.76 - 8.74 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.83 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.78 (m, 1H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 5H). (ESI^+) *m/z*: 486.3 $(M+H)^+$, ($C_{27}H_{27}N_5O_4$).

[1044] **실시예 421**

[1045] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1046] 

[1047] **A. 1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸**: ACN(100 mL) 중의 2-페닐-1H-이미다졸(5.00 g, 34.6 mmol, 1.00 eq) 및 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄(9.26 g, 34.6 mmol, 1.00 eq)의 용액에, KF(4.03 g, 69.3 mmol, 1.62 mL, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, H_2O(2 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(6.50 g, 24.1 mmol, 69.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 72% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 195.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8F_2N_2$).

[1048] **B. 5-브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸**: ACN(20.0 mL) 중의 1-(디플루오로메틸)-2-페닐-이미다졸(1.00 g, 3.71 mmol, 1.00 eq) 및 NBS(1.98 g, 11.1 mmol, 3.00 eq)의 용액을 50℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.60 g, 2.20 mmol, 59.2% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 274.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrF_2N_2$).

[1049] **C. 4,5-디브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸**: DMF(10.0 mL) 중의 5-브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-이미다졸(0.50 g, 1.83 mmol, 1.00 eq) 및 NBS(651 mg, 3.66 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.30 g, 842 μmol, 46.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 352.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6Br_2F_2N_2$).

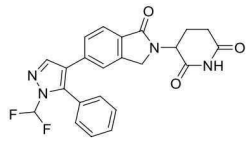
[1050] **D. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸**: THF(4.00 mL) 중의 4,5-디브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-이미다졸(0.20 g, 568 μmol, 1.00 eq)의 용액에, EtMgBr(3.00 M, 625 μL, 3.30 eq)을 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화용액(3.00 mL) 및 H_2O(3.00 mL)로 켄칭시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 표제 화합물(0.30 g, 842 μmol, 64.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 272.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7Br_2F_2N_2$).

[1051] **E. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-2-페닐-이미다졸(0.10 g, 366 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(271 mg, 732 μmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(155 mg, 732 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(30.6 mg, 36.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex Luna(200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25 mL/min

의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 27-57% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(61.8 mg, 141 μmol, 38.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 - 7.64 (m, 4H), 7.61 - 7.58 (m, 3H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 437.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$).

[1052] **실시예 422**

[1053] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

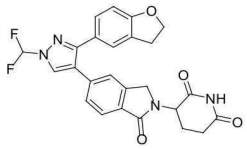
[1054] 

[1055] **A. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(4.00 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)피라졸(200 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 브로모벤젠(956 mg, 6.09 mmol, 641 μL, 6.00 eq), P(옥솔)$_3$(47.1 mg, 203 μmol, 0.20 eq), K_2CO_3(280 mg, 2.03 mmol, 2.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(68.3 mg, 304 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.50 (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1)) 및 분취용-TLC(디클로로메탄: 석유 에테르 = 2: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 413 μmol, 40.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.65 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 3.6 Hz, 3H), 7.46 (dd, J = 6.8, 3.2 Hz, 2H). (ESI$^+$) m/z: 272.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrF_2N_2$).

[1056] **B. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-피라졸(110 mg, 378 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(350 mg, 946 μmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(31.6 mg, 37.8 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(160 mg, 757 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 이어서 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 27 - 57% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(122 mg, 272 μmol, 71.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 5H), 7.46 - 7.39 (m, 3H), 7.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 58.0, 17.6 Hz, 2H), 2.91 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 437.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}F_2N_4O_3$).

[1057] **실시예 423**

[1058] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1059]

[1060] **A. 5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(1.00 mL) 중의 5-브로모-1H-피라졸(1.00 g, 6.80 mmol, 1.00 eq), (2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)보론산(1.34 g, 8.16 mmol, 1.20 eq) 및 K_3PO_4(2.89 g, 13.6 mmol, 2.00 eq)의 용액에, $PdCl_2$(dtbpf)(443 mg, 680 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 40: 1 내지 1: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(478 mg, 2.53 mmol, 37.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 187.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{10}N_2O$).

[1061] **B. 4-브로모-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸**: DMF(3.00 mL) 중의 5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸(200 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(191 mg, 1.07 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(170 mg, 641 μmol, 59.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (t, 2H), 3.27 - 3.22 (t, 2H). (ESI^+) *m/z*: 265.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_9BrN_2O$).

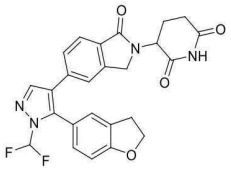
[1062] **C. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸**: ACN(3.00 mL) 중의 4-브로모-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸(100 mg, 377 μmol, 1.00 eq) 및 KF(43.8 mg, 754 μmol, 17.8 μL, 2.00 eq)의 용액에. 혼합물을 무색 오일이 형성될 때까지 교반시켰다. 이어서, 디에틸 (브로모디플루오로메틸) 포스포네이트(110 mg, 415 μmol, 1.10 eq)를 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 40℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.5)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(130 mg, 360 μmol, 95.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 87.3% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.02 - 7.68 (m, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 6.95 - 6.83 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (t, 2H), 3.27 - 3.22 (t, 2H). (ESI^+) *m/z*: 316.9 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_9BrF_2N_2O$).

[1063] **D. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-3-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸(110 mg, 349 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(258 mg, 698 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(222 mg, 1.05 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(43.8 mg, 52.4 μmol, 0.15 eq)을 N2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 18 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 21.0% - 35.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(18.1 mg, 37.9 μmol, 11.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 - 7.88 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.58 - 4.54 (t, 2H), 4.43 - 4.29 (q, 2H), 3.20 - 3.15 (t, 2H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.60 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 2.00

(m, 1H). (ESI+) m/z: 479.2 (M+H)+, ($C_{25}H_{20}F_2N_4O_4$).

[1064] **실시예 424**

[1065] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

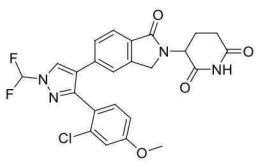
[1066] 

[1067] **A. 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸**: DMF(7.00 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(300 mg, 1.52 mmol, 1.00 eq) 및 5-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란(1.82 g, 9.14 mmol, 6.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(490 mg, 3.05 mmol, 2.00 eq), P(옥솔)$_3$(70.7 mg, 304 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(102 mg, 456 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(60.0 mg, 193 μmol, 12.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.4% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 - 8.00 (m, 1H), 7.73 - 7.42 (m, 1H), 7.30 - 7.15 (m, 2H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 317.0 (M+H)$^+$, ($C_{12}H_9BrF_2N_2O$).

[1068] **B. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-피라졸(60.0 mg, 190 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(140 mg, 380 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(121 mg, 571 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(15.9 mg, 19.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 28.0% - 58.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(49.1 mg, 102 μmol, 53.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69 - 7.51 (m, 3H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.90 - 6.88 (m, 1H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 2.87 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 479.2 (M+H)$^+$, ($C_{25}H_{20}F_2N_4O_4$).

[1069] **실시예 425**

[1070] **3-(5-(3-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1071] 

[1072] **A. 5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(1.00 mL) 중의 5-브로모-1H-피라졸(0.65 g, 4.42 mmol, 1.00 eq), 2-(2-클로로-4-메톡시페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(1.19 g, 4.42 mmol,

1.00 eq) 및 K_3PO_4(1.88 g, 8.85 mmol, 2.00 eq)의 용액에, $PdCl_2$(dtbpf)(432 mg, 663 μmol, 0.15 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 1: 1, R_f= 0.30(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(550 mg, 2.94 mmol, 16.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 암갈색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 209.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9ClN_2O$).

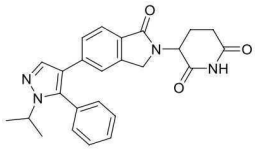
[1073] **B. 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1H-피라졸**: DMF(4.00 mL) 중의 5-(2-클로로-4-메톡시-페닐)-1H-피라졸(300 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(255 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 2: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(190 mg, 628 μmol, 43.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 286.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8BrClN_2O$).

[1074] **C. 4-브로모-3-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸**: ACN(5.00 mL) 중의 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시-페닐)-1H-피라졸(190 mg, 628 μmol, 1.00 eq) 및 KF(73.0 mg, 1.26 mmol, 29.4 μL, 2.00 eq)의 용액에, 1-[[브로모(디플루오로)메틸]-에톡시-포스포릴]옥시에탄(184 mg, 691 μmol, 1.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, Rf = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(80.0 mg, 236 μmol, 37.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 58.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 336.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrClF_2N_2O$).

[1075] **D. 3-(5-(3-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-3-(2-클로로-4-메톡시-페닐)-1-(디플루오로메틸)피라졸(70.0 mg, 207 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(84.4 mg, 228 μmol, 1.10 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(17.3 mg, 20.7 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(88.0 mg, 414 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30 - 60% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.5 mg, 32.9 μmol, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 59.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 57.6, 17.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 501.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}ClF_2N_4O_4$).

[1076] **실시예 426**

[1077] **3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



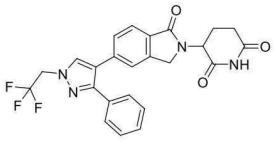
[1078]

[1079] **A. 4-브로모-1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(4.00 mL) 중의 4-브로모-1-이소프로필-피라졸(200 mg, 1.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 브로모벤젠(996 mg, 6.35 mmol, 668 μL, 6.00 eq), P(옥솔)$_3$(49.1 mg, 211 μmol, 0.20 eq), K_2CO_3(292 mg, 2.12 mmol, 2.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(23.7 mg, 105 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(70.0 mg, 193 μmol, 18.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 73.3% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 3H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 265.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}BrN_2$).

[1080] **B. 3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-1-이소프로필-5-페닐-피라졸(70.0 mg, 193 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(179 mg, 483 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(16.1 mg, 19.3 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(82.1 mg, 387 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 이어서 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30 - 60% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(31.1 mg, 72.4 μmol, 37.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 4H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.15 (m, 3H), 2.91 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.99 - 1.94 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 429.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}N_4O_3$).

[1081] **실시예 427**

[1082] **3-(1-옥소-5-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1083]

[1084] **A. 4-브로모-3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸**: DMF(4.00 mL) 중의 4-브로모-5-페닐-1H-피라졸(200mg, 896 μmol, 1.00 eq) 및 Cs2CO3(876 mg, 2.69 mmol, 3.00 eq)의 용액에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(228 mg, 986 μmol, 1.10 eq)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 5.00 mL의 물로 켄칭시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(230 mg, 753 μmol, 84.0% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 5.20 (dd, J = 18.4, 9.2 Hz, 2H),

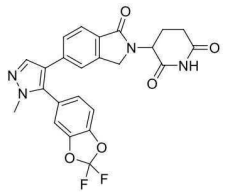
(ESI$^+$) *m/z*: 304.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrF_3N_2$).

[1085] **B. 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 4-브로모-3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸(180 mg, 589 μmol, 1.00 eq) 및 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(393 mg, 884 μmol, 1.50 eq)의 용액에, K_3PO_4(375 mg, 1.77 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(98.6 mg, 118 μmol, 0.20 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 531 μmol, 90.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 543.3 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{29}F_3N_4O_4$).

[1086] **C. 3-(1-옥소-5-(3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-[3-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-일]이소인돌린-2-일]펜타노에이트(300 mg, 531 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(916 mg, 5.32 mmol, 10.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 5.00 mL의 물에 붓고, EtOAc(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(5.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, DCM: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60) 및 이어서 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 30 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 30-60% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(96.8 mg, 200 μmol, 37.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (br, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 6H), 5.24 (dd, *J* = 18.0, 9.2 Hz, 2H), 5.11 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 52.8, 17.2 Hz, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 469.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

[1087] **실시예 428**

[1088] **3-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1089]

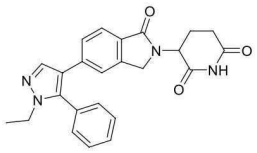
[1090] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(2.50 mL) 중의 (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)보론산(159 mg, 785 μmol, 1.50 eq), 3차-부틸5-아미노-4-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(250 mg, 523 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(333 mg, 1.57 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Pd(dtbpf)Cl_2(34.1 mg, 52.3 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 765 μmol, 73.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.21 - 1.90 (m, 4H), 1.33 (m, 9H). (ESI$^+$) *m/z*: 555.2

$(M+H)^+$, ($C_{28}H_{28}F2N_4O_6$).

[1091] **B. 3-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(10.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(200 mg, 360 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(248 mg, 1.44 mmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 12-42% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(82.2 mg, 163 μmol, 47.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H),7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 481.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{18}F_2N_4O_5$).

[1092] **실시예 429**

[1093] **3-(5-(1-에틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

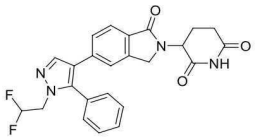
[1094] 

[1095] **A. 4-브로모-1-에틸-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(15.0 mL) 중의 4-브로모-1-에틸-1H-피라졸(1.00 g, 5.71 mmol, 1.00 eq), 브로모벤젠(4.49 g, 28.5 mmol, 3.01 mL, 5.00 eq), K_2CO_3(1.58 g, 11.43 mmol, 2.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(265 mg, 1.14 mmol, 0.20 eq) 및 Pd(OAc)$_2$(256 mg, 1.14 mmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(4 x 50.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, Rf = 0.45) 및 분취용-TLC(디클로로메탄: 석유 에테르 = 2: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(700 mg, 2.76 mmol, 23.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 5H), 4.06 - 4.01 (m, 2H), 1.24 - 1.21 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 253.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_2$).

[1096] **B. 3-(5-(1-에틸-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-에틸-5-페닐-1H-피라졸(200 mg, 796 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(589 mg, 1.59 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(338 mg, 1.59 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G$_3$(133 mg, 159 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 22-52% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(295 mg, 708 μmol, 89.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 3H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 4.35 - 4.16 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 2.90 - 2. 86 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 415.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$).

[1097] **실시예 430**

[1098] **3-(5-(1-(2,2-디플루오로에틸)-5-페닐-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1099] 

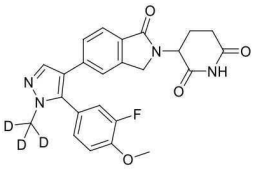
[1100] **A. 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-1H-피라졸**: DMF(100 mL) 중의 4-브로모-1H-피라졸(5.00 g, 34.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 1,1-디플루오로-2-아이오도-에탄(7.84 g, 40.8 mmol, 1.20 eq) 및 K_2CO_3(9.40 g, 68.0 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 여액을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(6.00 g, 28.0 mmol, 82.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.8% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.49 - 6.20 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H). (ESI$^+$) m/z: 210.9 $(M+H)^+$, ($C_5H_5BrF_2N_2$).

[1101] **B. 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-5-페닐-1H-피라졸**: NMP(15.0 mL) 중의 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)피라졸(1.00 g, 4.68 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(735 mg, 4.68 mmol, 493 µL, 1.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(10.5 mg, 46.8 µmol, 0.01 eq), DavePhos(36.8 mg, 93.6 µmol, 0.02 eq), Bu_4NOAc(2.82 g, 9.36 mmol, 2.85 mL, 2.00 eq) 및 이소부티르산(123 mg, 1.40 mmol, 130 µL, 0.30 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)에 의해서 정제하여 표제 화합물(220 mg, 736 µmol, 15.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 3H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 6.45 - 6.15 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H). (ESI$^+$) m/z: 286.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_9BrF_2N_2$).

[1102] **C. 3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 4-브로모-1-(2,2-디플루오로에틸)-5-페닐-피라졸(200 mg, 669 µmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(619 mg, 1.67 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(55.9 mg, 66.9 µmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(284 mg, 1.34 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(250 mm x 50 mm x 10 µm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 25 - 55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(193 mg, 426 µmol, 64.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 4H), 7.39 - 7.36 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.50 - 6.20 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.37 (dd, J = 23.2, 17.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.94 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 451.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{20}F_2N_4O_3$).

[1103] **실시예 431**

[1104] **3-(5-(5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



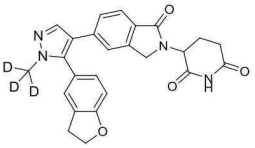
[1105]

[1106] **A. 4-브로모-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸**: DMF(7.50 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(500 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq), 4-브로모-2-플루오로-1-메톡시벤젠(2.50 g, 12.2 mmol, 4.00 eq) 및 K_2CO_3(843 mg, 6.10 mmol, 2.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(142 mg, 610 μmol, 0.20 eq), $Pd(OAc)_2$ (205 mg, 914 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(70.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(4 x 50.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여 표제 화합물(300 mg, 1.04 mmol, 34.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 85.6% 순도)을 암갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 (s, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 290.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_7D_3BrFN_2O$).

[1107] **B. 3-(5-(5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(120 mg, 416 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(308 mg, 832 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(177 mg, 833 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(69.7 mg, 83.3 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 25-55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(132 mg, 288 μmol, 69.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.91 - 2. 60 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H). 중수소화된 비율: 98.6%. (ESI$^+$) *m/z*: 452.3 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{18}D_3FN_4O_4$).

[1108] **실시예 432**

[1109] **3-(5-(5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1110]

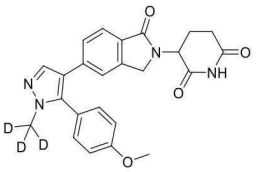
[1111] **A. 4-브로모-5-(2, 3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸**: DMF(7.50 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(500 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq) 및 5-브로모-2,3-디하이드로벤조푸란(2.43 g, 12.2 mmol, 4.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(842 mg, 6.10 mmol, 2.00 eq), P(옥솔)$_3$(141 mg, 609 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(205 mg, 914 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 40 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감암 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 50: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 823 μmol, 27.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 83.0% 순

도)을 암갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 6.92 - 6.90 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 283.7 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_8D_3BrN_2O$).

[1112] **B. 3-(5-(5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(150 mg, 531 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(590 mg, 1.59 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(338 mg, 1.59 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(44.4 mg, 53.1 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 21.0% - 51.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(46.4 mg, 104 μmol, 19.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.86 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 2H), 4.38 - 4.52 (m, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 1H). Deuterated ratio: 96.5%. (ESI$^+$) *m/z*: 446.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{19}D_3N_4O_4$).

[1113] **실시예 433**

[1114] **3-(5-(5-(4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1115] 

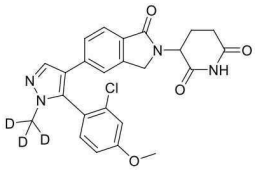
[1116] **A. 4-브로모-5-(4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸**: DMF(7.50 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(500 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq), 4-브로모-2-플루오로-1-메톡시벤젠(2.28 g, 12.2 mmol, 1.53 mL, 4.00 eq) 및 K_2CO_3(843 mg, 6.10 mmol, 2.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(142 mg, 610 μmol, 0.20 eq), $Pd(OAc)_2$(205 mg, 914 μmol, 0.30 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(70.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(4 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 1.11 mmol, 36.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.1% 순도)을 암갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 7.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). 중수소화된 비율: 97.2%. (ESI$^+$) *m/z*: 270.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8D_3BrN_2O$).

[1117] **B. 3-(5-(5-(4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-(4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(120 mg, 444 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(328 mg, 888 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(188 mg, 888 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(74.3 mg, 88.8 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 54-84% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(79.0 mg, 181 μmol, 40.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에

서 99.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.22 (m, 1H), 7.07 - 7.05 (m, 2H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 - 2. 86 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 1H). 중수소화된 비율 (ESI$^+$) *m/z*: 434.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}D_3N_4O_4$)

[1118] **실시예 434**

[1119] **3-(5-(5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

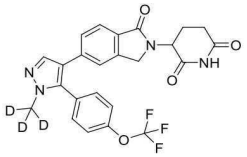
[1120] 

[1121] **A. 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸**: DMF(7.50 mL) 중의 4-브로모-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(500 mg, 3.05 mmol, 1.00 eq) 및 1-브로모-2-클로로-4-메톡시벤젠(2.70 g, 12.2 mmol, 4.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(842 mg, 6.10 mmol, 2.00 eq), P(옥솔)$_3$(141 mg, 609 μmol, 0.20 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(136 mg, 609 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 72 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 디클로로메탄 = 1: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 367 μmol, 12.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.3% 순도)을 암갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.25 (m, 1H), 7.09 - 7.06 (m, 1H), 3.85 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 305.7 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_7D_3BrClN_2O$).

[1122] **B. 3-(5-(5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸(100 mg, 328 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(425 mg, 1.15 mmol, 3.50 eq) 및 K_3PO_4(209 mg, 984 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(54.9 mg, 65.6 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 3 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 29.0% - 54.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여,표제 화합물(17.1 mg, 36.3 μmol, 11.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 1H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.28 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.38 - 2.32 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H). 중수소화된 비율: 98.4%. (ESI$^+$) *m/z*: 468.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{18}D_3ClN_4O_4$)

[1123] **실시예 435**

[1124] **3-(5-(1-(메틸-d3)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



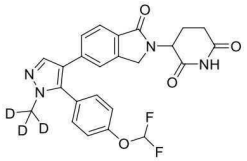
[1125]

[1126] **A. 4-브로모-1-(메틸-d3)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸**: DMF(20 mL) 중의 4-브로모-1-(트리듀테리오메틸)피라졸(1.00 g, 6.10 mmol, 1.00 eq) 및 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(4.41 g, 18.2 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(136 mg, 0.61 mmol, 0.10 eq), K_2CO_3(1.68 g, 12.2 mmol, 2.00 eq) 및 P(옥솔)$_3$(283 mg, 1.22 mmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 50 mL의 물에 붓고, EtOAc(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 10: 1 내지 5: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: EtOAc = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 1.99 mmol, 32.3% 수율, 220nm에서의 LCMS에 의해서 80.5% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 323.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_5D_3F_3BrN_2O$).

[1127] **B. 3-(5-(1-(메틸-d3)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 4-브로모-1-(트리듀테리오메틸)-5-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]피라졸(100 mg, 248 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(229 mg, 620 μmol, 2.50 eq), K_3PO_4(105 mg, 496 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(20.7 mg, 24.8 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 26-56% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(20.0 mg, 40.7 μmol, 16.3% 수율, 220nm에서의 HPLC에 의해서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 55.6, 17.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 488.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{16}D_3F_3N_4O_4$).

[1128] **실시예 436**

[1129] **3-(5-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1130]

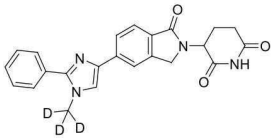
[1131] **A. 4-아이오도-1-(메틸-d3)-5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-피라졸**: DMF(20.0 mL) 중의 4-아이오도-1-(트리듀테리오메틸)피라졸(1.00 g, 4.80 mmol, 1.00 eq) 및 1-브로모-4-(디플루오로메톡시)벤젠(3.16 g, 14.1 mmol, 1.93 mL, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(105 mg, 472 μmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(218 mg, 944 μmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(1.30 g, 9.44 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 50 mL의 물에 붓고, EtOAc(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 10: 1 내지 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(180 mg, 472 μmol, 10.0% 수율, 220n메서 LCMS에 의해서 92.7% 순도)을 갈색 고형물로

서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 353.9 (M + H)$^+$, ($C_{11}H_6D_3F_2IN_2O$).

[1132] **B. 3-(5-(5-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(메틸-d3)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 5-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-4-아이오도-1-(트리듀테리오메틸)피라졸(180 mg, 472 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(437 mg, 1.18 mmol, 2.5 eq), RuPhos-Pd-G_3(39.5 mg, 47.2 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(200 mg, 945 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.60) 및 분취용-HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;이동상: [물(TFA)-ACN];구배:26%-56% B over min)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(20.0 mg, 42.5 μmol, 30.1% 수율, 220nm에서의 HPLC에 의해서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 74.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 56.0, 17.6 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 470.2 (M + H)$^+$, ($C_{24}H_{17}D_3F_2N_4O_4$).

[1133] **실시예 437**

[1134] **3-(5-(1-(메틸-d3)-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

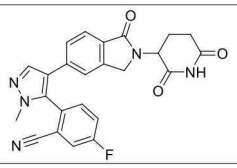
[1135] 

[1136] **A. 4-브로모-1-(메틸-d3)-2-페닐-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 NaH(80.6 mg, 2.02 mmol, 60% 순도, 1.50 eq)의 용액에, 4-브로모-2-페닐-1H-이미다졸(0.30 g, 1.34 mmol, 1.00 eq)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물에 CD_3I(51.2 mg, 2.69 mmol, 2.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 50.0 mL H_2O에 N_2 하에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하고, 염수(50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(메탄올: 디클로로메탄 = 100: 1, R_f = 0.20)에 정제하여 표제 화합물(0.14 g, 583 μmol, 43.3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.42 (m, 3H), 6.94 (s, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 240.1 (M+H)$^+$, ($C_{10}H_6D_3BrN_2$).

[1137] **B. 3-(5-(1-(메틸-d3)-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 4-브로모-2-페닐-1-(트리듀테리오메틸)이미다졸(0.10 g, 416 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(308 mg, 832 μmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(176 mg, 832 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(34.8 mg, 41.6 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1-31% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(43.6 mg, 107 μmol, 25.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 3H), 7.62 (s, 3H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 404.2 (M+H)$^+$, ($C_{23}H_{17}D_3N_4O_3$).

[1138] **실시예 438**

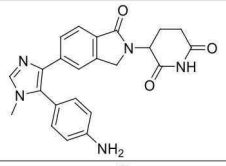
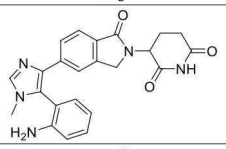
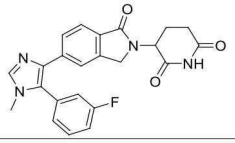
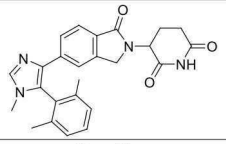
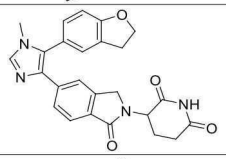
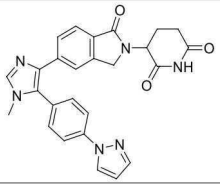
[1139] 실시예 438의 화합물을 실시예 55-116에서 나타낸 바와 같은 도식 1의 절차에 따라서 제조하였다.

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
438		444.2	2

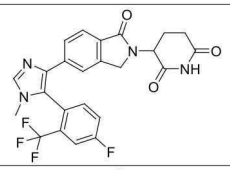
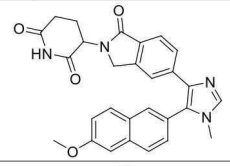
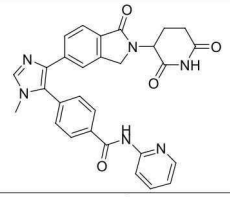
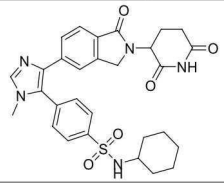
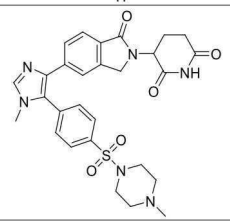
[1140]

[1141] **실시예 439-449**

[1142] 실시예 439-449의 화합물을 실시예 161-204에서 나타낸 바와 같은 도식 2의 절차에 따라서 제조하였다.

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
439		416.2
440		416.2
441		419.2
442		429.3
443		443.2
444		467.3

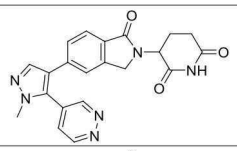
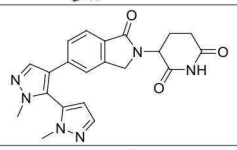
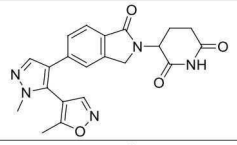
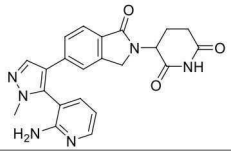
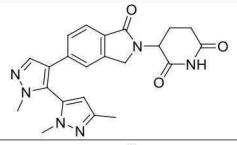
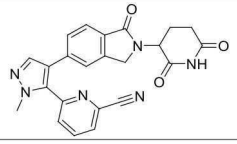
[1143]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
445		487.3
446		481.3
447		521.3
448		562.3
449		563.3

[1144]

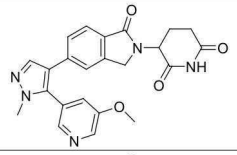
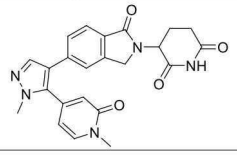
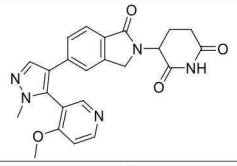
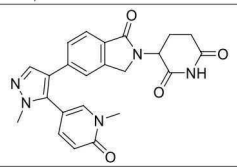
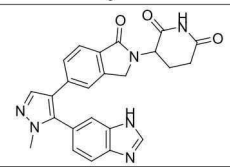
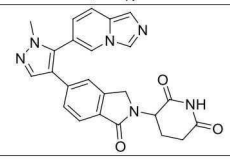
[1145] 실시예 450-481

[1146] 실시예 450-481의 화합물을 실시예 360-396에서 나타낸 바와 같은 도식 4의 절차에 따라서 제조하였다.

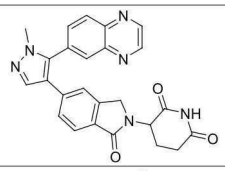
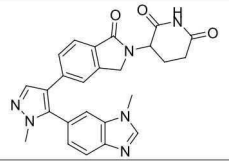
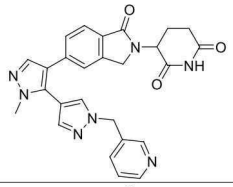
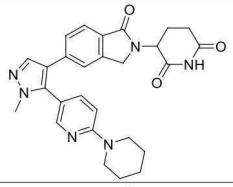
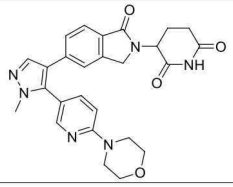
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
450		403.3
451		405.2
452		406.2
452		417.2
454		419.2
455		427.2

[1147]

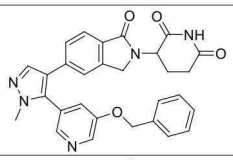
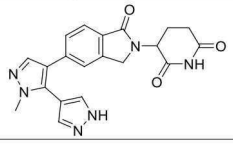
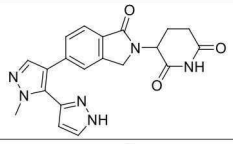
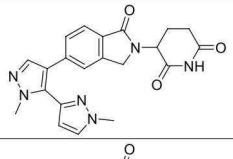
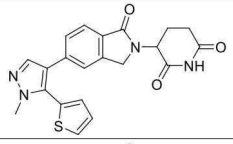
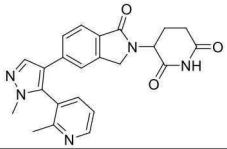
[1148]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
456		432.2
457		432.3
458		432.3
459		432.2
460		441.3
461		441.2

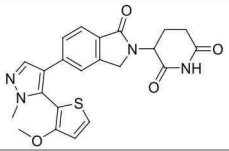
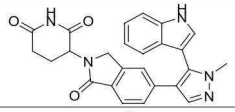
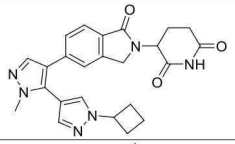
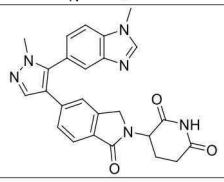
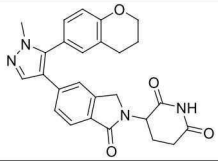
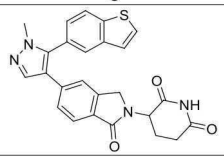
[1149]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
462		453.3
463		455.3
464		482.3
465		485.3
466		487.3

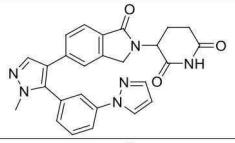
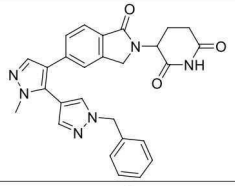
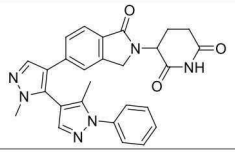
[1150]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
467		508.3
468		391.2
469		391.2
470		405.2
471		407.2
472		416.2

[1151]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
473		437.2
474		440.3
475		445.3
476		455.3
477		457.3
478		457.2

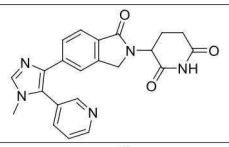
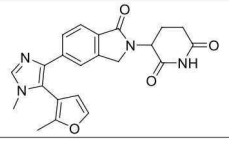
[1152]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
479		467.2
480		481.3
481		481.3

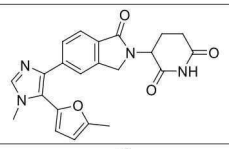
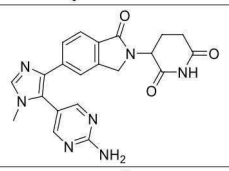
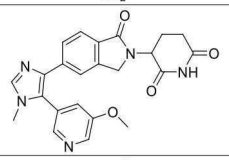
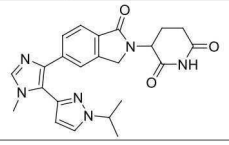
[1153] 실시예 482-487

[1154] 실시예 482-487의 화합물을 실시예 317-332에 나타낸 도식 3의 절차에 따라서 제조하였다.

[1155]

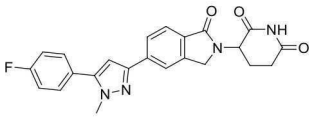
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
482		402.2
483		405.2

[1156]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
484		405.2
485		418.3
486		432.2
487		433.3

[1157] **실시예 488**

[1158] **3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1159] 

[1160] **A. 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸**: 디옥산(8.00 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-피라졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), (4-플루오로페닐)보론산(376 mg, 2.69 mmol, 1.29 eq) 및 K_2CO_3(864 mg, 6.25 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(170 mg, 208 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 10 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 물(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 50: 1 내지 3: 1, TLC: 에틸 아세테이트: 석유 에테르 = 8: 1 R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 582 μmol, 14.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), (ESI^+) *m/z*: 271.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8BrFN_2$).

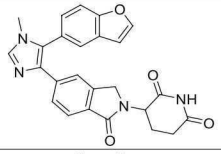
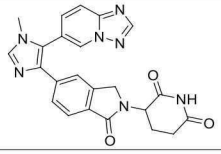
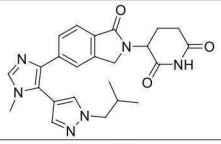
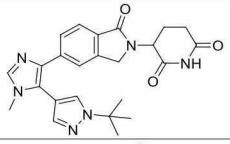
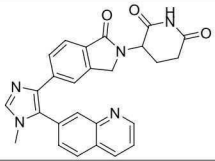
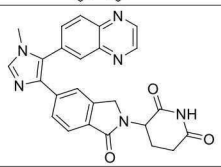
[1161] **B. 3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온**: 디옥산

(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-피라졸(115 mg, 451 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(500 mg, 1.35 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(287 mg, 1.35 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(75.4 mg, 90.2 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 24% - 54% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(26.1 mg, 62.2 μmol, 13.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H),7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.02 - 1.99 (m, 1H). (ESI+) m/z: 419.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}FN_4O_3$).

[1162] **실시예 489-494**

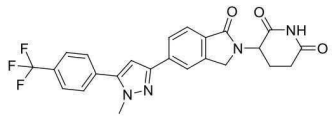
[1163] 실시예 489-494의 화합물을 실시예 317-332에 나타낸 도식 3의 절차에 따라서 제조하였다.

[1164]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
489		441.3
490		442.3
491		447.3
492		447.3
493		452.3
494		453.2

[1165] **실시예 495**

[1166] **3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1167] 

[1168] **A. 3-옥소-3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)프로판니트릴**: THF(750 mL) 중의 메틸 4-(트리플루오로메틸)벤조에이트(50.0 g, 244 mmol, 39.4 mL, 1.00 eq) 및 아세토니트릴(12.0 g, 293 mmol, 15.4 mL, 1.20 eq)의 용액에, 배치

내의 NaH(11.7 g, 293 mmol, 60% 순도, 1.20 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, pH = 7까지 2 M HCl(300 mL)로 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(3 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 0 내지 5: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(21.0 g, 98.3 mmol, 40.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.8% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H). (ESI^+) *m/z*: 212.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6F_3NO$).

[1169] **B. 5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-아민**: EtOH (46.2 mL) 중의 3-옥소-3-[4-(트리플루오로메틸)페닐]프로판니트릴(21.0 g, 98.3 mmol, 1.00 eq)의 용액에, $N_2H_4.H_2O$(6.69 g, 130 mmol, 6.48 mL, 98% 순도, 1.33 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 이어서 80℃로 추가로 1 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 냉수(44.0 ml)를 고형물이 침전될 때까지 첨가하였다. 고형물을 수집하고, 냉수(2 x 50.0 ml)로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜, 표제 화합물(15.0 g, 63.7 mmol, 64.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.5% 순도)을 추가의 정제 없이 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 227.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8F_3N_3$).

[1170] **C. 3-아이오도-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸**: ACN(250 mL) 및 H_2O(40.0 mL) 중의 5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸-3-아민(5.00 g, 21.2 mmol, 1.00 eq) 및 TsOH(9.14 g, 53.1 mmol, 2.50 eq)의 용액에, H_2O(20.0 mL) 중의 $NaNO_2$(3.66 g, 53.1 mmol, 2.50 eq)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서, H_2O(20.0 mL) 중의 NaI(15.9 g, 106 mmol, 5.00 eq)의 용액을 반응 혼합물에 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 200 mL의 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.00 g, 2.85 mmol, 13.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 338.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6F_3IN_2$).

[1171] **D. 3-아이오도-1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸**: DMF(20.0 mL) 중의 3-아이오도-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1H-피라졸(1.00 g, 2.85 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(787 mg, 5.70 mmol, 2.00 eq) 및 CH_3I(808 mg, 5.70 mmol, 354 μL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(20.0 mL)로 희석시켰다. 이어서, 혼합물을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC (SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 412 μmol, 14.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 338.8 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8F_3IN_2$).

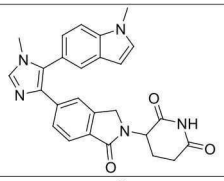
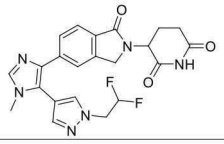
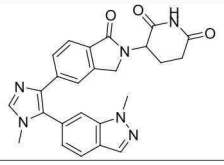
[1172] **E. 3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 3-아이오도-1-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피라졸(150 mg, 412 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(381 mg, 1.03 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(34.4 mg, 41.2 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(175 mg, 824 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을

여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(100 mm x 30 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 33-63% 아세토니트릴의 구배를 사용함) 및 이어서 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 37-67% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(23.87 mg, 50.8 μmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 16.4, 8.4 Hz, 4H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 52.8, 17.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 469.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

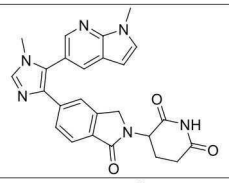
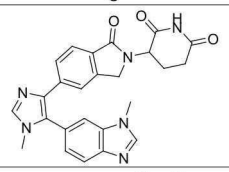
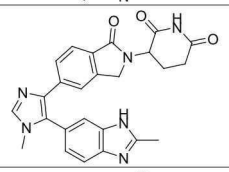
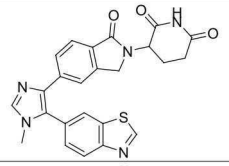
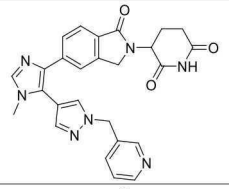
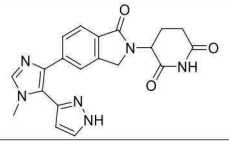
[1173] **실시예 496-517**

[1174] 실시예 496-517의 화합물을 실시예 317-332에 나타낸 도식 3의 절차에 따라서 제조하였다.

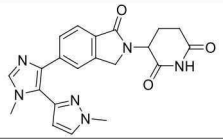
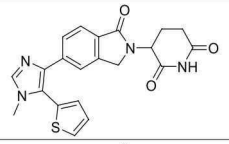
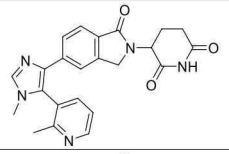
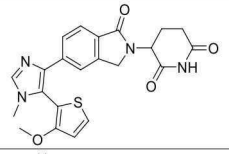
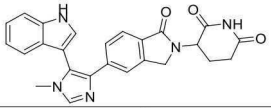
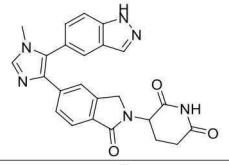
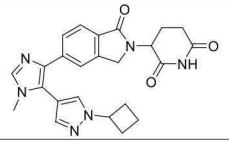
[1175]

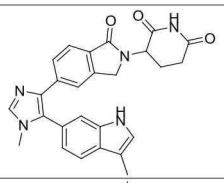
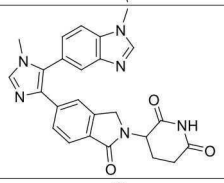
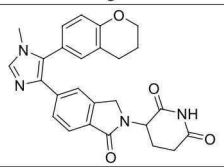
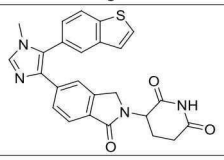
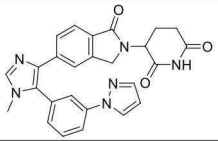
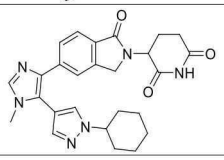
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
496		454.3
497		455.2
498		455.3

[1176]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
499		455.3
500		455.3
501		455.3
502		458.2
503		482.3
504		391.2

[1177]

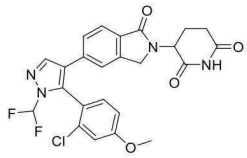
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
505		405.2
506		407.2
507		416.2
508		437.2
509		440.2
510		441.3
511		445.3

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
512		454.3
513		455.3
514		457.3
515		457.3
516		467.3
517		473.3

[1178]

[1179] **실시예 518**

[1180] **3-(5-(5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1181] 

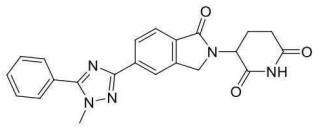
[1182] **A. 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸**: DMF(5.00 mL) 중의 4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(300 mg, 1.52 mmol, 1.00 eq) 및 1-브로모-2-클로로-4-메톡시벤젠(2.02 g, 9.14 mmol, 6.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(420 mg, 3.05 mmol, 2.00 eq), P(옥솔)$_3$(70.0 mg, 304 μmol l, 0.20 eq) 및 Pd(OAc)$_2$(102 mg, 456 μmol, 0.30 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 디클로로메탄 = 3: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(150 mg, 311 μmol, 20.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 81.9% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (s, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 3H), 3.86 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 336.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8BrClF_2N_2O$).

[1183] **B. 3-(5-(5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-**

2,6-디온: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸(100 mg, 296 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(389 mg, 1.04 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(188 mg, 388 μmol, 3.00 eq)의 용액에, RuPhos-Pd-G_3(49.5 mg, 59.2 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 35.0% - 55.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(21.7 mg, 39.6 μmol, 18.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (m, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.41 - 4.22 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.39 - 2.35 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 501.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}ClF_2N_4O_4$).

[1184] **실시예 519**

[1185] **3-[5-(1-메틸-5-페닐-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**

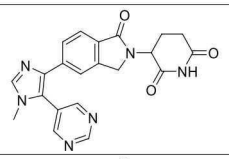
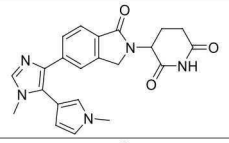
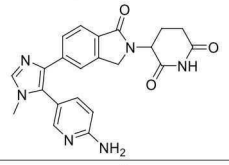
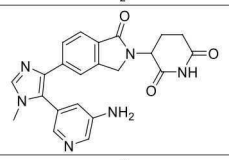
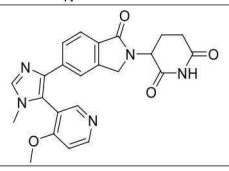
[1186] 

[1187] **A. 3-브로모-1-메틸-5-페닐-1,2,4-트리아졸**: 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(250 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq), 트리부틸(페닐)스탄난(495 mg, 1.35 mmol, 440 μL, 1.30 eq), LiCl(132 mg, 3.11 mmol, 63.8 μL, 3.00 eq) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(14.5 mg, 20.7 μmol, 0.02 eq)의 용액을 디옥산(2.00 mL) 중에 마이크로파 튜브 내로 채취하였다. 밀봉된 튜브를 110℃에서 15 분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 2: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(250 mg, 1.01 mmol, 48.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6) δ 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 3H), 3.99 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 240.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_8N_3Br$).

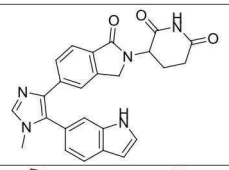
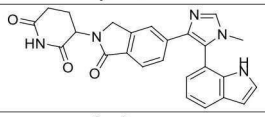
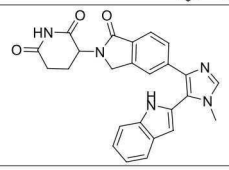
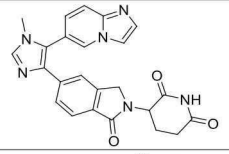
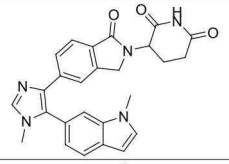
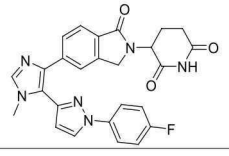
[1188] **B. 3-[5-(1-메틸-5-페닐-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-페닐-1,2,4-트리아졸(200 mg, 808 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(359 mg, 969 μmol, 1.20 eq), K_3PO_4(343 mg, 1.62 mmol, 2.00 eq) 및 RuPhos Pd G_3(67.5 mg, 80.8 μmol, 0.10 eq)의 용액을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Welch Ultimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 20 - 50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(29.1 mg, 72.1 μmol, 8.93% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.60 (s, 3H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.43 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 402.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{19}N_5O_3$).

[1189] **실시예 520-531**

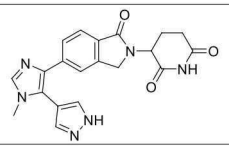
[1190] 실시예 520-531의 화합물을 실시예 317-332에 나타낸 도식 3의 절차에 따라서 제조하였다.

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
520		403.2
521		404.2
522		417.3
523		417.3
524		432.2

[1191]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
525		440.2
526		440.3
527		440.3
528		441.2
529		454.3
530		485.2

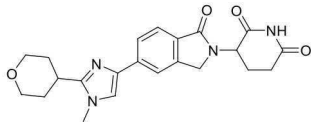
[1192]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
531		391.2

[1193]

[1194] **실시예 532**

[1195] 3-(5-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성



[1196]

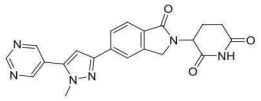
[1197] **A. 4,5-디브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: DMF(10.0 mL) 중의 1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(1.00 g, 6.02 mmol, 1.00 eq) 및 NBS(2.25 g, 12.6 mmol, 2.00 eq)의 용액을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(5.00 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 80: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.90 g, 2.68 mmol, 44.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 324.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{12}N_2Br_2$).

[1198] **B. 4-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 4,5-디브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(0.90 g, 2.78 mmol, 1.00 eq)의 용액에, EtMgBr(740 mg, 5.56 mmol, 2.00 eq)을 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(10.0 mL) 및 H_2O(10.0 mL)로 켄칭시켰다. 수성상을 EtOAc(3 x 5.00 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.45)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 611 μmol, 22.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.76 (s, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.54 - 3.58 (m, 2H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.77 - 1.72 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{13}BrN_2O$).

[1199] **C. 3-(5-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(150 mg, 611 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(679 mg, 1.84 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G3(51.1 mg, 61.6 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(259 mg, 1.22 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 물(TFA) 중의 0-30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(49.4 mg, 116 μmol, 19.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.11 - 7.85 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.01 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.01 - 2.84 (m, 6H). (ESI^+) *m/z*: 409.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{24}N_4O_4$).

[1200] **실시예 533**

[1201] **(3-[5-(1-메틸-5-피리미딘-5-일-피라졸-3-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**

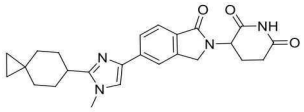
[1202] 

[1203] **A. 5-(5-브로모-2-메틸-피라졸-3-일)피리미딘**: 디옥산(5.00 mL), H_2O(0.50 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-피라졸(600 mg, 2.50 mmol, 1.00 eq), 및 피리미딘-5-일보론산(340 mg, 2.75 mmol, 1.10 eq), K_2CO_3(1.04 g, 7.50 mmol, 3.00 eq)의 용액을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 100℃로 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 0.25 동안 교반시키고, 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(204 mg, 250 μmol, 0.10 eq)를 100℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(20.0 mL)로 세척하였다. 여액을 H_2O(20.0 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)추출하였다. 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 45℃에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 2: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(5-(5-브로모-2-메틸-피라졸-3-일)피리미딘(170 mg, 657 μmol, 26.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 92.5% 순도)을 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), (ESI^+) *m/z*: 241.0 $(M+H)^+$, ($C_8H_7BrN_4$).

[1204] **B. (3-[5-(1-메틸-5-피리미딘-5-일-피라졸-3-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.50 mL) 중의 3-[5-[(4S)-4-하이드록시-2,2-디메틸-4-피페리딜]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(130 mg, 330.05 μmol, 1.00 eq), DIEA(213 mg, 1.65 mmol, 287 μL, 5.00 eq), 6-아세틸-2-[[5-[4-[[4-(클로로메틸)페닐]메틸]피페라진-1-일]-2-피리딜]아미노]-8-사이클로펜틸-5-메틸-피리도[2,3-d]피리미딘-7-온(263 mg, 396 μmol, 1.20 eq)의 용액을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응을 20℃로 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 여과하여 여액을 수집하고, 여액을 진공 하에 45℃에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 물(TFA) 중의 15%-35% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3-[5-(1-메틸-5-피리미딘-5-일-피라졸-3-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(11.9 mg, 29.0 μmol, 4.08% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 80.5 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.16-5.11 (m, 1H), 4.53-4.39 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 403.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{18}N_6O_3$).

[1205] **실시예 534**

[1206] **3-(5-(1-메틸-2-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1207] 

[1208] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-에톡시비닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(80.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(4.00 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난(11.1 g, 30.7 mmol, 10.4 mL, 3.05 eq)의 용액에, $Pd(PPh_3)_4$(930 mg, 805 μmol, 0.08 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화용액(160 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(200 mL)와 H_2O(200 mL) 사이에 분배시키고, 수성상을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f =

0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3.70 g, 5.16 mmol, 51.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 70.0% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.82 (m, 1H), 7.74 - 7.72 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 2H), 4.88 - 4.88 (m, 1H), 4.74 - 4.72 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 4.41 - 4.40 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 2.17 - 2.12 (m, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 12H). (ESI$^+$) *m/z*: 389.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{28}N_2O_5$).

[1209] **B. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-브로모아세틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: THF(20.0 mL) 및 H_2O(4.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-에톡시비닐)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(1.00 g, 2.57 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(366 mg, 2.06 mmol, 0.8 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물(450 mg, 683 μmol, 26.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 60.9% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 440.3 $(M+H)^+$, ($C_{19}H_{23}BrN_2O_5$).

[1210] **C. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: DMF(2.00 mL) 중의 $MeNH_2$/THF(2 M, 32.2 mL, 70.7eq)의 용액에, DMF(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-브로모아세틸)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(400 mg, 910 μmol, 1.00 eq)를 -10℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물에 HCl/디옥산(1.00 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 빙냉 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 디클로로메탄(3 x 25.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 $NaHCO_3$ 포화용액(25.0 mL) 및 NaCl(25.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(300 mg, 770 μmol,84.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 80.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 390.4 $(M+H)^+$, ($C_{20}H_{27}N_3O_5$).

[1211] **D. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-메틸-N-(스피로[2.5]옥탄-6-카르보닐)글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 5 시간에서의 DMF(3.00 mL) 중의 스피로[2.5]옥탄-6-카르복실산(356 mg, 2.31 mmol, 3.00 eq), CMPI(984 mg, 3.85 mmol, 5.0eq) 및 DIEA(497 mg, 3.85 mmol, 670 μL, 5.00 eq)의 용액에. 이어서, 혼합물에 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(300 mg, 770. μmol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화된 NaCl(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(150 mg, 224 μmol, 29.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 78.5% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 526.6 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{39}N_3O_6$).

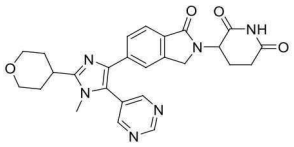
[1212] **E. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: N_2 하에 $HCONH_2$(15.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-메틸-N-(스피로[2.5]옥탄-6-카르보닐)글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(150 mg, 285 μmol 1.00 eq) 및 NH_4OAc(153 mg, 2.00 mmol, 7.00 eq)의 용액에. 혼합물을 100℃에서 40 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 표제 화합물(60.0 mg, 94.2 μmol, 33.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 79.9% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 507.2 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{38}N_4O_4$).

[1213] **F. 3-(5-(1-메틸-2-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온** ACN(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(60.0 mg, 118 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(61.1 mg, 355 μmol, 3.00

eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 18.0% - 38.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.9 mg, 39.5 μmol, 33.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 6H), 1.01 - 0.99 (m, 2H), 0.38 - 0.26 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 433.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{28}N_4O_3$).

[1214] **실시예 535**

[1215] **3-(5-(1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1216] 

[1217] **A. 5-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘(5 개의 반응이 동시에 수행됨)**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(100 mg, 407 μmol, 1.00 eq) 및 피리미딘-5-일보론산(202 mg, 1.63 mmol, 4.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(173 mg, 815 μmol, 2.00 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$(47.1 mg, 40.8 μmol, 0.10 eq)를 N2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 315 μmol, 15.4% 수율)을 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 245.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{16}N_4O$).

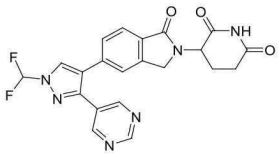
[1218] **B. 5-(4-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: DMF(2.00 mL) 중의 5-(1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘(100 mg, 409 μmol, 1.00 eq)의 용액에, DMF(2.00 mL) 중의 NBS(58.2 mg, 327 μmol, 0.80 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(60.0 mg, 185 μmol, 45.3% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.32 - 3.13 (m, 1H), 1.77 - 1.73 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 324.8 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{15}BrN_4O$).

[1219] **C. 3-(5-(1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 5-(4-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘(50.0 mg, 154 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(114 mg, 309 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(12.9 mg, 15.4 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(65.6 mg, 309 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 5-25% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.9 mg, 34.9 μmol, 32.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 9.31 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.78 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 2.04 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 487.2

$(M+H)^+$, ($C_{26}H_{26}N_6O_4$).

[1220] **실시예 536**

[1221] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1222] 

[1223] **A. (E)-3-(디메틸아미노)-1-(피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온**: i-PrOH (100 mL) 중의 1-(피리미딘-5-일)에탄-1-온(2.50 g, 20.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, DMF-DMA(3.27 g, 27.4 mmol, 3.64 mL, 1.34 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 24 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 에틸 아세테이트(5.00 mL)에 용해시키고, 메틸 3차-부틸 에테르(10.0 mL)를 적가하여 백색 슬러리를 얻고, 여과하여, 표제 화합물(3.50 g, 19.47 mmol, 47.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.6% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. [0001]1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 7.83 - 7.80 (d, J =12.0 Hz, 1H), 5.91 - 5.88 (d, J =12.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). (ESI^+) m/z: 178.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{11}N_3O$).

[1224] **B. 5-(1H-피라졸-5-일) 피리미딘**: EtOH(70.0 mL) 중의 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온(3.50 g, 19.7 mmol, 1.00 eq)의 용액에, $N_2H_4 \cdot H_2O$(3.03 g, 59.2 mmol, 2.93 mL, 98.0% 순도, 3.00 eq)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙냉 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 40.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(2.85 g, 19.3 mmol, 97.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다 (ESI^+) m/z: 147.3 $(M+H)^+$, ($C_7H_6N_4$).

[1225] **C. 5-(4-브로모-1H-피라졸-5-일)피리미딘**: DMF(7.00 mL) 중의 5-(4-브로모-1H-피라졸-5-일)피리미딘(700 mg, 4.79 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(767 mg, 4.31 mmol, 0.90 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(80.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.85 g, 19.3 mmol, 92.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.1 (s, 1H), 9.26 - 9.16 (m, 3H), 8.15 (s, 1H). (ESI^+) m/z: 227.0 $(M+H)^+$, ($C_7H_5BrN_4$).

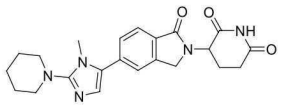
[1226] **D. 5-(4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)피리미딘**: ACN(20.0 mL) 중의 5-(4-브로모-1H-피라졸-5-일)피리미딘(500 mg, 2.22 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(614 mg, 4.44 mmol, 2.00 eq) 및 소듐;2-클로로-2,2-디플루오로-아세테이트(677.46 mg, 4.44 mmol, 2.00 eq), 18-크라운-6(33.7 mg, 127 μmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 1.09 mmol, 24.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 - 7.77 (m, 1H), 8.15 (s, 1H). (ESI^+) m/z: 276.9 $(M+H)^+$, ($C_8H_5BrF_2N_4$).

[1227] **E. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**

디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 5-(4-브로모-1-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)피리미딘(150 mg, 545 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(706 mg, 1.91 mmol, 3.50 eq) 및 K_3PO_4(347 mg, 1.64 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(45.6 mg, 54.5 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 16-46% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(57.9 mg, 131 μmol, 11.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.13 - 8.01(m, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 438.9 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{16}F_2N_6O_3$).

[1228] **실시예 537**

[1229] **3-(5-(1-메틸-2-(피페리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1230] 

[1231] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸피페리딘-1-카르복스이미다미드**: 피페리딘-1-카르보니트릴 (500 mg, 4.54 mmol, 1.00 eq) 및 2,2-디메톡시-N-메틸-에탄아민(540 mg, 4.54 mmol, 583 μL, 1.00 eq)의 혼합물에, 2,2-디메톡시-N-메틸-에탄아민(540 mg, 4.54 mmol, 583 μL, 1.00 eq) 및 HCl(12 M, 378 μL, 1.00 eq)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(1.00 g, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 230.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{23}N_3O_2$).

[1232] **B. 1-(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)피페리딘**: MeOH(10.0 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸-피페리딘-1-카르복사미딘(1.00 g, 4.36 mmol, 1.00 eq)의 용액에, HCl(12 M, 1.82 mL, 5.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(20.0 mL)으로 pH=7로 조정하고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(400 mg, 2.41 mmol, 55.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.6% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.71 - 1.64 (m, 4H), 1.59 - 1.54 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 166.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{15}N_3$).

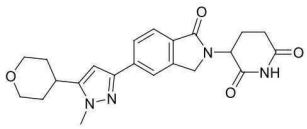
[1233] **C. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-(피페리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: NMP (1.00 mL) 중의 1-(1-메틸이미다졸-2-일)피페리딘(100 mg, 594 μmol, 1.00 eq) 및 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(236 mg, 594 μmol, 1.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(1.34 mg, 5.95 μmol, 0.01 eq), Davephos(4.68 mg, 11.9 μmol, 0.02 eq), Bu4NOAc(358 mg, 1.19 mmol, 362 μL, 2.00 eq) 및 이소부티르산(15.7 mg, 178 μmol, 16.5 μL, 0.30 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 NaCl 포화용액(5.00 mL)에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(90.0 mg, 185 μmol, 31.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.3% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.73 (dd, *J* =

10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 58.0, 17.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.20 - 2.14 (m, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.17(t, *J* = 7.2 Hz, 2H). (ESI^+) *m/z*: 482.2 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{35}N_5O_4$).

[1234] **D. 3-(5-(1-메틸-2-(피페리딘-1-일)-1H-이미다졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(1.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[3-메틸-2-(1-피페리딜)이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(90.0 mg, 185 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(319 mg, 1.86 mmol, 10.0 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 3 - 33% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(42.9 mg, 101 μmol, 54.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 33.2, 17.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 4H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 6H). (ESI^+) *m/z*: 408.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{25}N_5O_3$).

[1235] **실시예 538**

[1236] **3-(5-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1237] 

[1238] **A. 3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판니트릴**: THF(90.0 mL) 중의 에틸 테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (6.00 g, 37.9 mmol, 1.00 eq)의 냉각 용액에 MeCN(3.11 g, 75.8 mmol, 3.99 mL, 2.00 eq)을 첨가하였다. 30 분 후에, 반응에 LHMDS(1 M, 75.8 mL, 2.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 pH = 5.00일 때까지 시트르산 포화용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 1: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.90 g, 18.9 mmol, 49.9% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.14 - 4.12 (m, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 2H), 1.49 - 1.43 (m, 2H). (ESI^+) m/z: 154.1 $(M+H)^+$ ($C_8H_{11}NO_2$).

[1239] **B. 5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-3-아민**: EtOH(25.0 mL) 중의 3-옥소-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)프로판니트릴(2.60 g, 16.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에, N_2H_4/H_2O(3.28 g, 64.2 mmol, 3.18 mL, 98.0% 순도, 3.78 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 빙냉 H2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화용액(2 x 50.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(1.70 g, 8.03 mmol, 47.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 79.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 - 10.74 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.78 - 4.22 (m, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.74 - 1.71 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 168.0 $(M+H)^+$, ($C_8H_{13}N_3O$).

[1240] **C. 3-아이오도-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸**: ACN(20.0 mL) 중의 5-(테트라하이드로-2H-피란-4-

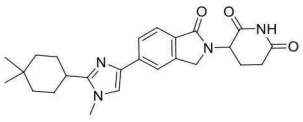
일)-1H-피라졸-3-아민(400 mg, 2.39 mmol, 1. eq) 및 TsOH (1.03 g, 5.98 mmol, 2.50 eq)의 용액에, H_2O(4.00 mL) 중의 $NaNO_2$(412 mg, 5.98 mmol, 2.5eq)의 용액을 0℃에서 서서히 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 for 0.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서, H_2O(4.00 mL) 중의 NaI(1.79 g, 11.9 mmol, 5.00 eq)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 빙냉 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화용액(2 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 500: 1 내지 20: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(210 mg, 634 μmol, 13.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 84.0% 순도)을 적색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) m/z: 278.9 $(M+H)^+$ ($C_8H_{11}IN_2O$).

[1241] **D. 3-아이오도-1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸**: DMF(3.00 mL) 중의 3-아이오도-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸(200 mg, 719.19 μmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(109 mg, 791 μmol, 1.10 eq)을 첨가하고, 25℃에서 30 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 CH_3I(510 mg, 3.60 mmol, 223 μL, 5.00 eq)를 25℃ N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화용액(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 혼합물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 263 μmol, 36.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 77.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.28 - 6.25 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.78 - 3.76 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H). (ESI^+) m/z: 293.0 $(M+H)^+$ ($C_9H_{13}IN_2O$).

[1242] **E. 3-(5-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-아이오도-1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-피라졸(40 mg, 136 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(202 mg, 547 μmol, 4.00 eq) 및 K_3PO_4(87.2 mg, 410 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(11.4 mg, 13.7 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 12.0% - 42.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(8.59 mg, 20.4 μmol, 14.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.01 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 6.72 - 6.69 (m, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.38 - 2.36 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 2H). (ESI^+) m/z: 409.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{24}N_4O_4$).

[1243] **실시예 539**

[1244] **3-(5-(2-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1245] 

[1246] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-(4,4-디메틸사이클로헥산-1-카르보닐)-N-메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: DMF(3.00 mL) 중의 4,4-디메틸사이클로헥산-1-카르복실산(401 mg, 2.57 mmol, 4.00 eq) 및 DIEA(332 mg, 2.57 mmol, 447 μL, 4 eq)의 용액에, CMPI(656 mg, 2.57 mmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 0.5 시

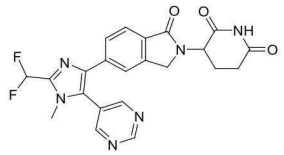
간 후에, 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(250 mg, 642 μmol, 1.00 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화용액(3 x 30.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 379 μmol, 29.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 80.2% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 528.1 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{41}N_3O_6$).

[1247] **B. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: $HCONH_2$(4.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-(4,4-디메틸사이클로헥산-1-카르보닐)-N-메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(300 mg, 568 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NH_4OAc(307 mg, 3.98 mmol, 7.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 236 μmol, 41.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 509.3 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{40}N_4O_4$).

[1248] **C. 3-(5-(2-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(120 mg, 236 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(163 mg, 944 μmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 25.0% - 40.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(70.2 mg, 156 μmol, 66.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 8.03 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 2.94 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 6H), 1.25 - 1.23 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 435.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{30}N_4O_3$).

[1249] **실시예 540**

[1250] **3-(5-(2-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1251] 

[1252] **A. 2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸**: THF(800 mL) 중의 1-메틸이미다졸(8.00 g, 97.4 mmol, 7.77 mL, 1.00 eq), 트리메틸(트리플루오로메틸)실란(41.5 g, 292 mmol, 43.2 mL, 3.00 eq), TBAT(5.26 g, 9.74 mmol, 0.10 eq)의 혼합물을 탈기시키고, -50℃에서 N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE/EA = 50/1 내지 1/1,TLC: PE/EA = 1/1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(6.50 g, 49.2 mmol, 50.4% 수율)을 암갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (S, 1H), 6.95 (s 1H), 6.86-6.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

[1253] **B. 5-(2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: DMF(60.0 mL) 중의 2-(디플루오로메틸)-1-메틸-이미다졸(3.00 g, 22.7 mmol, 1.00 eq), 5-브로모피리미딘(4.33 g, 27.2 mmol, 1.20 eq), $Pd(OAc)_2$(509 mg,

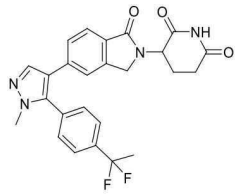
2.27 mmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(527 mg, 2.27 mmol, 0.10 eq), K_2CO_3(6.28 g, 45.4 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 50/1 내지 20/1,TLC: DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.60 g, 7.46 mmol, 32.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.1% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.23-7.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 211.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_8N_4F_2$).

[1254] **C. 5-(4-브로모-2-(디플루오로메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: ACN(6.00 mL) 중의 5-[2-(디플루오로메틸)-3-메틸-이미다졸-4-일]피리미딘(600 mg, 2.85 mmol, 1.00 eq), NBS(533 mg, 3.00 mmol, 1.05 eq)의 혼합물을 탈기시키고, 0℃에서 N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 10.0 mL의 물로 희석시키고, 15.0 mL의 EA(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 30.0 mL의 염수(2 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어서, 표제 화합물(780 mg, 2.70 mmol, 94.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.38 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.45 - 7.19 (m, 1H), 3.71 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 289.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_7N_4F_2Br$).

[1255] **D. 3-(5-(2-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(24.0 mL),H2O(1.20 mL) 중의 5-[5-브로모-2-(디플루오로메틸)-3-메틸-이미다졸-4-일]피리미딘(780 mg, 2.70 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(3.00 g, 8.09 mmol, 3.00 eq), K_3PO_4(1.15 g, 5.40 mmol, 2.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(225 mg, 269 μmol, 0.10 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(250 mm x 70 mm x 10 μm) 및 140 mL/min의 유량으로 30 분에 걸쳐서 1% FA를 함유하는 물 중의 5-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(664 mg, 1.46 mmol, 54.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.3% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.47 - 7.21(m, 2H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.42 - 4.24(m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.96 - 2.85(m, 1H), 2.60 - 2.50(m, 1H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.00 - 1.97 (m, 1H).(ESI$^+$) *m/z*: 453.0 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_6F_2O_3$).

[1256] **실시예 541**

[1257] **3-(5-(5-(4-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1258] 

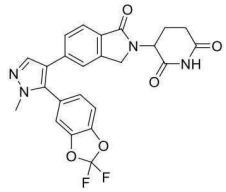
[1259] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(4-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(1.50 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(5-브로모-1-메틸-피라졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(300 mg, 628 μmol, 1.00 eq) 및 2-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(252 mg, 942 μmol, 1.50 eq)의 용액에, 디-3차-부틸(사이클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;아이언(iron)(40.9 mg, 62.8 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(400 mg, 1.89 mmol, 3.00 eq)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에

붓고, 에틸 아세테이트(2 x 30.0 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 20/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 화합물(280 mg, 436 μmol, 69.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 84% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.32 - 5.31 (m, 1H), 4.89 - 4.85 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.41 - 2.15 (m, 4H), 2.01 (t, J = 18.0 Hz,3H), 1.43 - 1.42 (m, 9H). (ESI$^+$) m/z: 539.1 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{32}N_4O_4F_2$).

[1260] **B. 3-(5-(5-(4-(1,1-디플루오로에틸)페닐)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(1.50 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[5-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]-1-메틸-피라졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(150 mg, 233 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(80.5 mg, 467 μmol, 2.00 eq)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 45℃에서 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 7% - 37% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(15.0 mg, 31.5 μmol, 13.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.7% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.89 (s, 1H),7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 - 7.53 (m, 3H), 7.41 (d, J_1 = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J_1 = 4.4 Hz, J_2 = 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 4H). (ESI$^+$) m/z: 465.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{22}N_4O_3F_2$).

[1261] **실시예 542**

[1262] **3-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1263] 

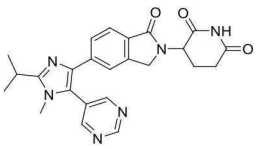
[1264] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(2.50 mL) 중의 (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)보론산(159 mg, 785 μmol, 1.50 eq), 3차-부틸5-아미노-4-(5-(5-브로모-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(250 mg, 523 μmol, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(333 mg, 1.57 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Pd(dtbpf)Cl_2(34.1 mg, 52.3 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 16 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(450 mg, 765 μmol, 73.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS 94.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 5H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.21 - 1.90 (m, 4H), 1.33 (m, 9H). (ESI$^+$) m/z: 555.2 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{28}F2N_4O_6$).

[1265] **B. 3-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(10.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(5-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥소l-5-일)-1-메

틸-1H-피라졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(200 mg, 360 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(248 mg, 1.44 mmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 12-42% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(82.2 mg, 163 μmol, 47.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 1H),7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.39 - 4.20 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.33 (m, 1H), 1.98 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 481.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{18}F_2N_4O_5$).

[1266] **실시예 543**

[1267] **3-[5-(2-이소프로필-1-메틸-5-피리미딘-5-일-이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1268] 

[1269] **A. 2-이소프로필-1-메틸-이미다졸**: 톨루엔(55.0 mL) 중의 2-이소프로필-1H-이미다졸(5.00 g, 45.3 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaH(2.18 g, 54.4 mmol, 60% 순도, 1.20 eq)를 0 - 5℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 20℃에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 혼합물을 0 - 5℃로 냉각시키고, CH_3I(9.66 g, 68.0 mmol, 4.24 mL, 1.50 eq)를 혼합물에 첨가하고, 이어서, 혼합물을 20℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(100 mL)에 붓고, 240 mL의 EA(80mL x 3)로 추출하였다. 합한 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM: MeOH = 100/1 내지 2/1, DCM: MeOH = 2/1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(4.50 g, 36.2 mmol, 79.8% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, CDCl3-d_6) δ 6.87 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.48(s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 1.22 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 124.1 $(M+H)^+$, ($C_7H_{12}N_2$).

[1270] **B. 5-(2-이소프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘**: DMF(100 mL) 중의 2-이소프로필-1-메틸-이미다졸(4.50 g, 36.2 mmol, 1.00 eq), 5-브로모피리미딘(5.76 g, 36.2 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(10.0 g, 72.4 mmol, 2.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(813 mg, 3.62 mmol, 0.10 eq) 및 트리스(2-푸릴)포스판(841 mg, 3.62 mmol, 0.10 eq)을 첨가하고, 이어서, 반응 혼합물을 110℃에서 10 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE: EA = 100/1 내지 2/1, PE : EA = 10/1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3.00 g, 12.9 mmol, 35.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 87.0% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 1.25 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 203.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{14}N_4$).

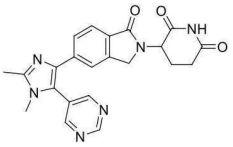
[1271] **C. 5-(5-브로모-2-이소프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘**: ACN(30.0 mL) 중의 5-(2-이소프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘(3.00 g, 12.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(2.07 g, 11.6 mmol, 0.90 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, EA(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜, 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE : EA = 100/1 내지 2/1, PE: EA = 2/1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여 표제 화합물(2.20 g, 7.82 mmol, 60.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 > 99% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6) δ 9.25 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 1.40 (s, 6H). (ESI$^+$)

m/z: 280.8 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{13}BrN_4$).

[1272] **D. 3-[5-(2-이소프로필-1-메틸-5-피리미딘-5-일-이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(20.0 mL) 및 H_2O(1.00 mL) 중의 5-(5-브로모-2-이소프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)피리미딘(500 mg, 1.78 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.98 g, 5.34 mmol, 3.00 eq), K_3PO_4(754 mg, 3.56 mmol, 2.00 eq)의 용액에, RuPhos Pd G_3(148 mg, 177 μmol, 0.10 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(250 mm x 70 mm, 15 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 18 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 1%- 25% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(419 mg, 940 μmol, 52.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.58 (d, *J* = 12Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8Hz, 2H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 3.47 (s,3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.58 (d, *J* = 16Hz, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H),2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.8Hz, 6H). (ESI^+) *m/z*: 445.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{24}N_6O_3$).

[1273] **실시예 544**

[1274] **3-(5-(1,2-디메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1275] 

[1276] **A. 5-(1, 2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘:** DMF(40.0 mL) 중의 1,2-디메틸-1H-이미다졸(1.00 g, 10.4 mmol, 1.00 eq), 5-브로모피리미딘(4.96 g, 31.2 mmol, 3.00 eq), K_2CO_3(2.88 g, 20.8 mmol, 2.00 eq), $Pd(OAc)_2$(233 mg, 1.04 mmol, 0.10 eq) 및 P(옥솔)$_3$(241 mg, 1.04 mmol, 0.10 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 110℃에서 16 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 30/1 내지 10/1, TLC: DCM/MeOH = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.30 g, 7.46 mmol, 71.7% 수율)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.20 (s , 1H), 8.78 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

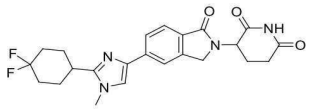
[1277] **B. 5-(4-브로모-1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘:** ACN(10.0 mL) 중의 5-(1,2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘(1.00 g, 5.74 mmol, 1.00 eq), NBS(919 mg, 5.17 mmol, 0.90 eq)의 혼합물을 탈기시키고, 0℃에서 N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 이어서, 20.0 mL의 물로 희석시키고, 30.0 mL의 DCM(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 60.0 mL의 염수(2 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 50/1 내지 20/1, TLC: DCM/MeOH = 20:1, R_f = 0.48)에 의해서 정제하여 표제 화합물(920 mg, 3.63 mmol, 62.3% 수율)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

[1278] **C. 3-(5-(1,2-디메틸-5-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(10.0 mL), H_2O(1.00 mL) 중의 5-(4-브로모-1, 2-디메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘(300 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.32 g, 3.56 mmol, 3.00 eq), K_3PO_4(503 mg, 2.37 mmol, 2.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(99.1 mg, 118 μmol, 0.10 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(200

mm x 40 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 1% TFA를 함유하는 물 중의 1-20% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여,표제 화합물(32.0 mg, 73.8 μmol, 6.23% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 9.34 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.94 - 2.85(m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 4H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 417.1 (M+H)+ ($C_{22}H_{20}N_6O_3$)

[1279] **실시예 545**

[1280] **3-(5-(2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1281] 

[1282] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-4,4-디플루오로-N-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드**: DMF(50.0 mL) 중의 4,4-디플루오로사이클로헥산카르복실산(5.00 g, 30.4 mmol, 1.00 eq), 2,2-디메톡시-N-메틸에탄아민(4.36 g, 36.5 mmol, 4.70 mL, 1.20 eq) 및 HOBt(4.94 g, 36.5 mmol, 1.20 eq)의 용액에, EDCI(7.01 g, 36.5 mmol, 1.20 eq)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 물(10.0 mL) 및 에틸 아세테이트(10.0 mL)에 용해시키고, 이어서, 잔류물을 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(10.6 g, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 266.1 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{21}F_2NO_3$).

[1283] **B. 2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸**: AcOH (100 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-4,4-디플루오로-N-메틸-사이클로헥산카르복스아미드(5.00 g, 18.8 mmol, 1.00 eq) 및 NH_4OAc(29.0 g, 376 mmol, 20.0 eq)의 용액을 125℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 10 N NaOH(100 mL)로 pH = 7로 중화시켰다. 이어서, 혼합물을 디클로로메탄(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 20: 1, R_f = 0.40(디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(600 mg, 2.78 mmol, 14.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 92.8% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.28 - 2.24 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 201.1 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{14}F_2N_2$).

[1284] **C. 4,5-디브로모-2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸**: THF(2.00 mL) 중의 2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-이미다졸(100 mg, 489 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(191 mg, 1.08 mmol, 2.20 eq)를 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 15 mL의 NaCl 포화용액에 부었다. 수성층을 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 806 μmol, 54.9% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.58 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 356.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{12}Br_2F_2N_2$).

[1285] **D. 4-브로모-2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸**: THF(5.00 mL) 중의 4,5-디브로모-2-(4,4-디

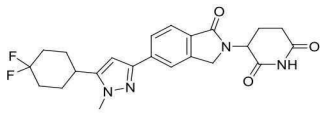
플루오로사이클로헥실)-1-메틸-이미다졸(250 mg, 672 μmol, 1.00 eq)의 용액에, EtMgBr(3 M, 1.34 mL, 6.00 eq)을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화용액(10.0 mL)으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC((석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(110 mg, 373 μmol, 55.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.9% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.10 - 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 4H), 1.70 - 1.66 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{13}BrF_2N_2$).

[1286] **E.**

3-(5-(2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온: 디옥산(3.00 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중의 4-브로모-2-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-이미다졸(100 mg, 339 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(314 mg, 849 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(28.4 mg, 34.0 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(144 mg, 679 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% NH_4HCO_3을 함유하는 물 중의 21 - 51% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(11.1 mg, 24.8 μmol, 7.38% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.0% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.15 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.23 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 443.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{24}F_2N_4O_3$).

[1287] **실시예 546**

[1288] **3-(5-(5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1289] 

[1290] **A. 3-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-옥소프로판니트릴**: THF(12.0 mL) 중의 에틸 4,4-디플루오로사이클로헥산-1-카르복실레이트(500 mg, 2.60 mmol, 1.00 eq), ACN(533 mg, 13.0 mmol, 684 μL, 5.00 eq)의 용액에, t-BuOK(583 mg, 5.20 mmol, 2.00 eq)를 0℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(40.0 mL)에 붓고, 생성되는 용액을 HCl 수용액(0.50 M, 5.00 mL)으로 pH = 7로 조정하고, 생성되는 용액을 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 60.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어서, 표제 화합물(400 mg, 미정제)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.21 (s, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 6H), 1.51 - 1.48 (m, 2H), (ESI$^+$) *m/z*: 187.01 $(M+H)^+$, ($C_9H_{11}F_2NO$).

[1291] **B. 5-(1H-피라졸-5-일) 피리미딘**: EtOH(70.0 mL) 중의 (E)-3-(디메틸아미노)-1-(피리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-온 (3.50 g, 19.7 mmol, 1.00 eq)의 용액에, $N_2H_4 \cdot H_2O$(3.03 g, 59.2 mmol, 2.93 mL, 98.0% 순도, 3.00 eq)를 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 빙냉 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 40.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건

조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(2.85 g, 19.3 mmol, 97.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.1% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 147.3 $(M+H)^+$, ($C_7H_6N_4$).

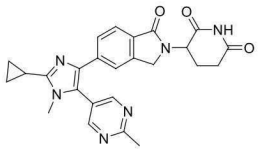
[1292] **C. 5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아이오도-1H-피라졸**: ACN(50.0 mL) 중의 5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1H-피라졸-3-아민(1.00 g, 4.97 mmol, 1.00 eq), TsOH(2.14 g, 12.4 mmol, 2.50 eq)의 용액에, H_2O(10.0 mL) 중의 $NaNO_2$(857 mg, 12.4 mmol, 2.50 eq)의 용액을 0℃에 적가하였다. 1 시간 후에, H_2O(10.0 mL) 중의 NaI(3.72 g, 24.8 mmol, 5.00 eq)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어서, 표제 화합물(1.00 g, 미정제)을 갈색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 313.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{11}F_2IN_2$).

[1293] **D. 5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸**: ACN(7.00 mL) 중의 5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아이오도-1H-피라졸(350 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(172 mg, 1.24 mmol, 1.11 eq) 및 MeI(1.11 g, 7.85 mmol, 488 μL, 7.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 25.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 286 μmol, 27.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.30(s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.54 - 1.50 (m, 2H) (ESI$^+$) *m/z*: 326.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{13}F_2IN_2$).

[1294] **E. 3-(5-(5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(100 mg, 306 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(454 mg, 1.23 mmol, 4.00 eq) 및 K_3PO_4(130 mg, 613 μmol, 2.00 eq)의 용액에 Ru-Phos-Pd-G_3(64.1 mg, 76.6 μmol, 0.25 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(22.4 mg, 49.5 μmol, 16.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 - 7. 91(m, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H),3.85 (s, 3H), 2.94 - 2.90 (m, 2H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 7H), 1.96 - 1.62(m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 443.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{24}F_2N_4O_3$).

[1295] **실시예 547**

[1296] **3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1297] 

[1298] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로프로판카르복스이미다미드**: 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민(30.0 g, 251 mmol, 32.3 mL, 1.00 eq), 사이클로프로판카르보니트릴(21.1 g, 314 mmol, 23.1 mL, 1.25 eq) 및 CuCl(31.1 g, 314 mmol, 7.53 mL, 1.25 eq)의 용액에 85℃에서 16 시간 동안 N_2 하에. 반응 혼합물을 감압 하에

농축시켜 표제 화합물(40.0 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 186.2 $(M+H)^+$, ($C_9H_{18}N_2O_2$).

[1299] **B. 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸**: N_2 하의 MeOH (70.0 mL) 및 HCl (30.0 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로프로판카르복스이미다미드(40.0 g, 214 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 혼합물을 80℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 50 % NaOH 수용액에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 500: 1 내지 20: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 =20: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(20.0g, 163.mmol, 76.2% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.95 - 6.94 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 0.87 - 0.84 (m, 2H), 0.77 - 0.75 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 123.1 $(M+H)^+$, ($C_7H_{10}N_2$).

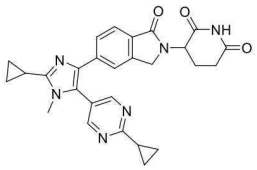
[1300] **C. 5-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리미딘**: DMF(10.0 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸(1.00 g, 8.19 mmol, 1.00 eq) 및 5-브로모-2-메틸피리미딘(4.25 g, 24.5 mmol, 3.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$ (380 mg, 1.64 mmol, 0.20 eq), K_2CO_3(2.26 g, 16.3 mmol, 2.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$ (367 mg, 1.64 mmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 60 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였다. 여액을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 20 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 8.00% - 38.0% 아세토니트릴이 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(550 mg, 2.36 mmol, 28.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 92.1% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.95 - 0.92 (m, 2H), 0.85 - 0.84 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 215.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{14}N_4$).

[1301] **D. 5-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리미딘**: ACN(3.00 mL) 중의 5-(2-사이클로프로필-3-메틸-이미다졸-4-일)-2-메틸-피리미딘(300 mg, 1.40 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(249 mg, 1.40 mmol, 1.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 =15: 1, R_f = 0.4)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(340 mg, 1.16 mmol, 82.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 0.99 - 0.95 (m, 2H), 0.87 - 0.85 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 293.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}BrN_4$).

[1302] **E. 3-(5-(2-사이클로프로필-1-메틸-5-(2-메틸피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H2O(0.25 mL) 중의 5-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리미딘(150 mg, 511 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(757 mg, 2.05 mmol, 4.00 eq) 및 K_3PO_4(325 mg, 1.53 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(42.7 mg, 51.1 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 0.00% - 25.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(210 mg, 438 μmol, 85.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 - 10.96 (m, 1H), 8.77 - 8.74 (m, 2H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 3H), 2.93 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.58 (m, 3H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 457.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}N_6O_3$).

[1303] **실시예 548**

[1304] **3-(5-(2-사이클로프로필-5-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1305] 

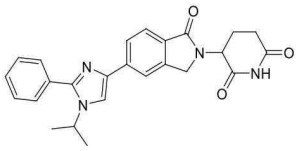
[1306] **A. 2-사이클로프로필-5-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)피리미딘**: DMF(6.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸(600 mg, 4.92 mmol, 1.00 eq) 및 5-브로모-2-사이클로프로필 피리미딘(1.47 g, 7.36 mmol, 1.50 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(228 mg, 982 μmol, 0.20 eq), K_2CO_3(1.36 g, 9.82 mmol, 2.00 eq) 및 Pd(OAc)$_2$(220 mg, 9.82 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 48 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 500: 1 내지 50: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f = 0.3)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 1.53 mmol, 33.9% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 91.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.25 - 2.22 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.08 - 1.04 (m, 4H), 0.94 - 0.85 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 241.0 (M+H)$^+$. ($C_{14}H_{16}N_4$).

[1307] **B. 5-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-사이클로프로필피리미딘**: ACN(4.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-(2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일) 피리미딘(400 mg, 1.66 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(354 mg, 1.99 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f = 0.4)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(230 mg, 685 μmol, 43.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.1% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.29 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.06 - 1.04 (m, 2H), 0.96 - 0.85 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 320.9 (M+H)$^+$. ($C_{14}H_{15}BrN_4$).

[1308] **C. 3-(5-(2-c사이클로프로필-5-(2-사이클로프로필피리미딘-5-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 5-(4-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-사이클로프로필피리미딘(150 mg, 469 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(695 mg, 1.88 mmol, 4.00 eq) 및 K_3PO_4(299 mg, 1.41 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G$_3$(39.3 mg, 46.9 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 4.00% - 34.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(76.6 mg, 156 μmol, 33.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 - 10.94 (m, 1H), 8.66 - 8.64 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.40 - 4.21 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.90 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.55 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.13 - 1.07 (m, 4H), 1.00 - 0.96 (m, 4H). (ESI$^+$) m/z: 483.2 (M+H)$^+$, ($C_{27}H_{26}N_6O_3$)

[1309] **실시예 549**

[1310] **3-(5-(1-이소프로필-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1311]

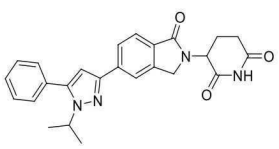
[1312] **A. 2,4,5-트리브로모-1-이소프로필-1H-이미다졸**: DMF(25.0 mL) 중의 2,4,5-트리브로모-1H-이미다졸(2.50 g, 8.20 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(2.83 g, 20.5 mmol, 2.50 eq)의 용액에, 2-아이오도프로판(2.09 g, 12.3 mmol, 1.23 mL, 1.50 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 70.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 60.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(5.00 g, 14.3 mmol, 87.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.80 - 4.69 (m, 1H), 1.53 - 1.51 (d, J = 8.0 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 348.6 $(M+H)^+$, ($C_7H_{10}Br_2N_2$).

[1313] **B. 4,5-디브로모-1-에틸-2-페닐-1H-이미다졸**: Tol(10.0 mL) 및 MeOH(2.00 mL) 중의 2,5-디브로모-1-이소프로필-4-메틸-1H-이미다졸(1.00 g, 2.88 mmol, 1.00 eq), 페닐보론산(369 mg, 3.03 mmol, 1.05 eq) 및 $Pd(PPh_3)_4$(233 mg, 202 μmol, 0.07 eq)의 용액에 Na_2CO_3(2.00 M, 2.88 mL, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(80.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, R_f = 0.35)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.00 g, 2.77 mmol, 33.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.2% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 - 7.45 (m, 5H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 1.51 - 1.49 (d, J = 8.0 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 343.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}BrN_2$).

[1314] **C. 3-(5-(1-이소프로필-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중의 4-브로모-1-이소프로필-2-페닐-1H-이미다졸(600 mg, 2.26 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.68 g, 4.53 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(960 mg, 4.53 mmol, 2.00 eq)의 용액에 Ru-Phos-Pd-G_3(378mg, 452 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 12-42% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(301 mg, 695 μmol,31.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 - 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.66 - 7.65 (m, 5H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 2H), 4.43 - 4.38 (m, 1H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.01(m, 1H), 1.51 - 1.49 (d, J=8.0 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 428.9 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}N_4O_3$).

[1315] **실시예 550**

[1316] **3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1317]

[1318] **A. 3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸**: ACN(100 mL), H_2O(20.0 mL) 중의 5-페닐-1H-피라졸-3-아민(10.0 g, 62.82-

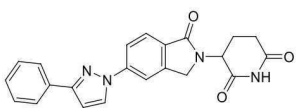
mmol, 1.00 eq), $NaNO_2$(13.0 g, 188 mmol, 3.00 eq), TsOH(32.4 g, 188 mmol, 3.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, 0℃에서 30 분 동안 N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, NaI(28.2 g, 188 mmol, 3.00 eq)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 100 mL의 물로 희석시키고, 150 mL의 EA(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 300 mL의 염수(2 x 150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE/EA = 20/1 내지 1/1, TLC: PE/EA = 1/1, R_f = 0.54)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(4.74 g, 17.2 mmol, 27.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.1% 순도)을 암갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 13.8 - 13.3 (m, 1H), 7.75 - 7.73 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 6.93 (s, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 271.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_7N_2I$).

[1319] **B. 3-아이오도-1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(50.0 mL) 중의 3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸(4.74 g, 17.2 mmol, 1.00 eq), 2-브로모프로판(4.24 g, 34.4 mmol, 3.23 mL, 2.00 eq), Cs_2CO_3(11.2 g, 34.4 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 150 mL의 EA(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 200 mL의 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(250 mm x 70 mm x 15 μm) 및 140 mL/min의 유량으로 23 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 55% - 80% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(465 mg, 1.49 mmol, 8.65% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.42 - 7.41 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 1.36 - 1.34 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 313.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_2I$).

[1320] **C. 3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(10.0 mL), H_2O(0.50 mL) 중의 3-아이오도-1-이소프로필-5-페닐-피라졸(465 mg, 1.49 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.65 g, 4.47 mmol, 3.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(124 mg, 148 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(632 mg, 2.98 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 41% - 71% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(130 mg, 297 μmol, 19.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.0% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.0 (s, 1H), 8.09 - 8.08 (m, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 5H), 6.90 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 5.20 (m, 1H), 4.59 - 4.37 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.46 - 1.44 (m, 6H) . (ESI$^+$) *m/z*: 429.0 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}O_3N_4$).

[1321] **실시예 551**

[1322] **3-(1-옥소-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1323] 

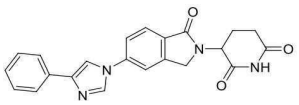
[1324] **A. 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)이소인돌린-2-일)펜탄산(6 개의 동시 배치(batch))**: DMF(2.00 mL) 및 H_2O(0.20 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(0.10 g, 251 μmol, 1.00 eq), 3-페닐-1H-피라졸(29.0 mg, 201 μmol, 0.80 eq)의 용액에, Cs_2CO_3(328 mg, 1.01 mmol, 4.00 eq), CuI(1.44 mg, 7.55 μmol, 0.03 eq) 및 8-하이드록시퀴놀린(1.10 mg, 7.55 μmol, 0.03 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 중에서 150℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을

여과하고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (200 mm x 40 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 12 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 14-44% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.0 mg, 98.9 μmol, 6.55% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.0 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.78 - 4.76 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 3H). (ESI$^+$) m/z: 405 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{20}N_4O_4$).

[1325] **B. 3-(1-옥소-5-(3-페닐-1H-피라졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** ACN(1.00 mL) 중의 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(5-페닐피라졸-1-일)이소인돌린-2-일]펜탄산(30.0 mg, 74.1 μmol, 1.00 eq) 및 CDI(96.2 mg, 593 μmol, 8.00 eq)의 용액을 80℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 0℃에서 30 분 동안 ACN(2.00 mL)으로 분쇄시켜, 표제 화합물(24.1 mg, 62.2 μmol, 83.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 - 8.09 (s, 1H), 7.98 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 2H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 387.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[1326] **실시예 552**

[1327] **3-(1-옥소-5-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1328] 

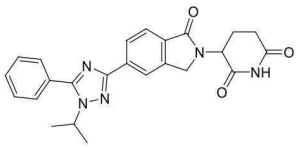
[1329] **A. 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)펜탄산:** DMF(10.0 mL) 및 H_2O(1.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(500 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 4-페닐-1H-이미다졸(181 mg, 1.26 mmol, 1.00 eq), Cs_2CO_3(1.64 g, 5.03 mmol, 4.00 eq), CuI(7.19 mg, 37.7 μmol, 0.03 eq) 및 퀴놀린-8-올(5.48 mg, 37.7 μmol, 6.53 μL, 0.03 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 145℃에서 0.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 12 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 1 - 30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 425 μmol, 33.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 86.1% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 4H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 3H). (ESI$^+$) m/z: 405.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{20}N_4O_4$).

[1330] **B. 3-(1-옥소-5-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** ACN(1.00 mL) 중의 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4-페닐이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일]펜탄산(120 mg, 255 μmol, 1.00 eq)의 용액에, CDI(124 mg, 766 μmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 10 - 40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(82.2 mg, 211 μmol, 82.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.1% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, J

= 49.6, 17.6 Hz, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 387.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}N_4O_3$).

[1331] **실시예 553**

[1332] **3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1333] 

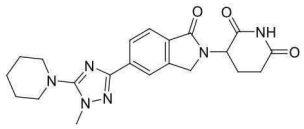
[1334] **A. 4-브로모-1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(20.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸(2.00 g, 8.82 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaH(528 mg, 13.2 mmol, 60.0% 순도, 1.50 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 N_2 하에 0.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물에 2-아이오도프로판(3.00 g, 17.6 mmol, 1.76 mL, 2.00 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1, R_f = 0.70(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(900 mg, 3.33 mmol, 37.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.6% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 267.9 $(M+H)^+$, ($C_5H_7Br_2N_3$).

[1335] **B. 3-브로모-1-이소프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: MeCN(12.0 mL) 및 H_2O(4.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-이소프로필-1,2,4-트리아졸(800 mg, 2.96 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 페닐보론산(289 mg, 2.37 mmol, 0.80 eq), K_2CO_3(1.02 g, 7.41 mmol, 2.50 eq) 및 Pd(dppf)Cl_2(216 mg, 296 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =5: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(50.0 mg, 153 μmol, 5.17% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 81.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.62 (m, 2H), 7.60 - 7.57 (m, 3H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). (ESI^+) *m/z*: 266.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}BrN_3$).

[1336] **C. 3-(5-(1-이소프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-브로모-1-이소프로필-5-페닐-1,2,4-트리아졸(50.0 mg, 153 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(141 mg, 382 μmol, 2.50 eq), K_3PO_4(65.0 mg, 306 μmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(12.8 mg, 15.3 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 29 - 59% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.0 mg, 39.4 μmol, 25.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 3H), 5.20 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.75 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 25.6, 17.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.84 - 2.82 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 2.25 - 2.22 (m, 1H). 1.58 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). (ESI^+) *m/z*: 430.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{23}N_5O_3$).

[1337] **실시예 554**

[1338] **3-(5-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

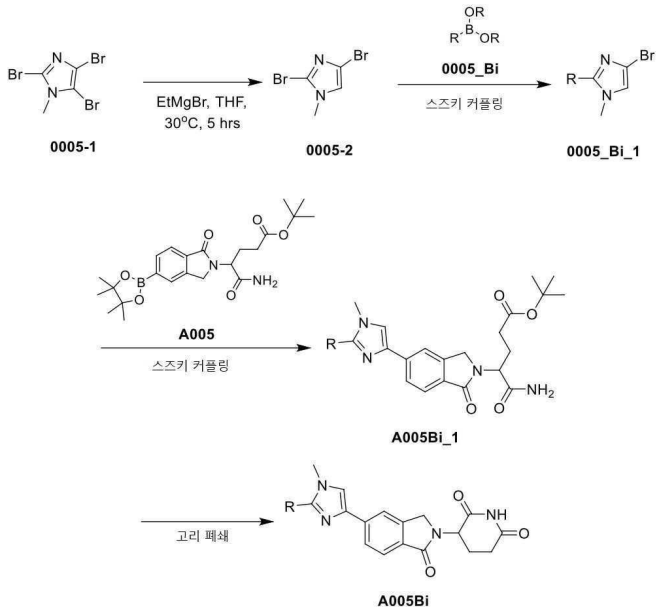
[1339] 

[1340] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)피페리딘**: NMP(10.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq) 및 피페리딘(176 mg, 2.08 mmol, 204 μL, 1.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 0.75 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(370 mg, 1.44 mmol, 72.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.1% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.61 (s, 3H), 3.08 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 6H). (ESI$^+$) m/z: 245.0 $(M+H)^+$, ($C_8H_{13}BrN_4$).

[1341] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H2O(0.20 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘(350 mg, 1.36 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.26 g, 3.39 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(113 mg, 135 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(576 mg, 2.72 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 10 - 40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(152 mg, 370 μmol, 27.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 49.2, 17.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.16 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 6H). (ESI$^+$) m/z: 409.1 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{24}N_6O_3$).

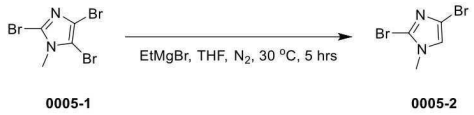
[1342] **실시예 555-587**

[1343] 실시예 555-587의 화합물을 도식 5에 나타낸 절차에 따라서 제조하였다:



[1344]

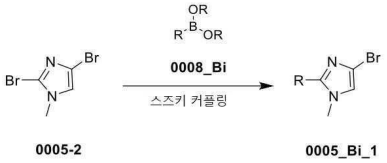
[1345] **주요 중간체 합성에 대한 실험적 상세사항**



[1346]

[1347] THF(200 mL) 중의 **0005-1**(15.0 g, 47.0 mmol, 1.00 eq), EtMgBr(3.00 M, 17.3 mL, 1.10 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3.00회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 30℃에서 5 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. LCMS(EC16219-6-P1F1)는 요망되는 **0005-2**가 검출되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 200 mL의 추가의 NH_4Cl에 의해서 0℃에서 켄칭시키고, 이어서, 600 mL의 EA(200 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 300 mL의 H2O(100 mL x 3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® Silica Flash Column, Eluent of 0 ~ 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배 @ 100 mL/min)에 의해서 정제하였다. **0005-2**(3.50 g, 14.6 mmol, 31.0% 수율, 100% 순도)를 백색 고형물로서 얻었다. ^{1}H NMR에 의해서 나타냈다. LCMS: m/z = 240.8 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR**: (클로로포름-*d*, 400 MHz) δ = 6.88 (s, 1H), 3.54 (s, 3H).

[1348] **단계 1 스즈키 커플링**



[1349]

[1350] **조건 1**

[1351] 디옥산(1.50 mL) 중의 **0005-2**(0.20 mmol, 1.00 eq) 및 **0005_Bi**(0.20 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 0.60 mmol, 3.00 eq), 트리(4-플루오로페닐)포스핀(0.02 mmol, 0.10 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(0.02 μmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿(Spot)을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1352] **조건 2**

[1353] 디옥산(1.50 mL) 중의 **0005-2**(0.20 mmol, 1.00 eq) 및 **0005_Bi**(0.20 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 0.60 mmol, 3.00 eq), 및 $Pd(PPh_3)_4$ (0.020 mmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 생성되는 혼합물을 80℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

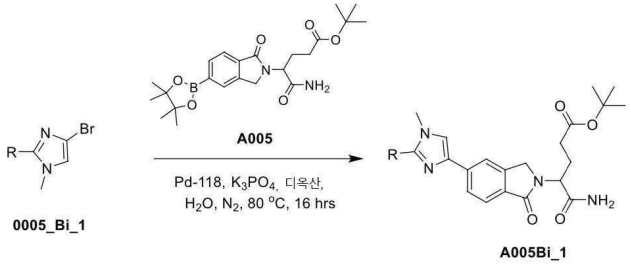
[1354] **조건 3**

[1355] 디옥산(1.50 mL) 중의 **0005-2**(0.20 mmol, 1.00 eq) 및 **0005_Bi**(0.20 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, Na_2CO_3 (H_2O 중의 2.00 M, 0.60 mmol, 5.00 eq), 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.02 mmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 생성되는 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1356] **조건 4**

[1357] 디옥산(1.50 mL) 중의 **0005-2**(0.20 mmol, 1.00 eq) 및 **0005_Bi**(0.20 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, Na_2CO_3(H_2O 중의 1.50 M, 0.60 mmol, 3.00 eq), 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.02 mmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1358] **단계 2 스즈키 커플링**

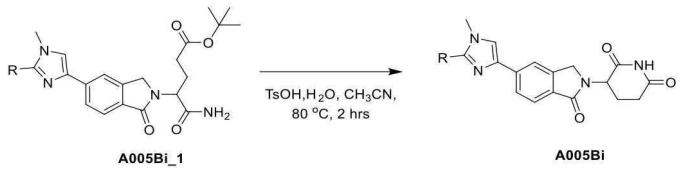


0005_Bi_1 A005Bi_1

[1359]

[1360] 디옥산(1.00 mL) 중의 **0005**(0.15 mmol, 1.00 eq) 및 **0005_Bi_1**(~0.15 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 0.45 mmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(0.015 mmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1361] **단계 3 고리 폐쇄**



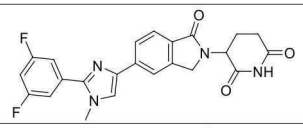
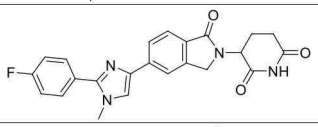
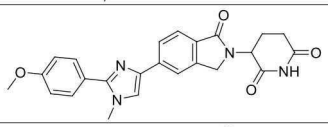
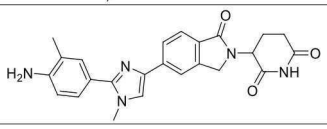
A005Bi_1 A005Bi

[1362]

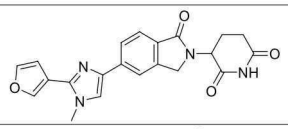
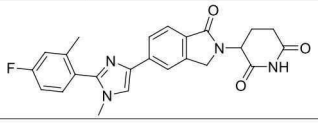
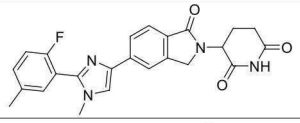
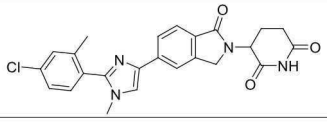
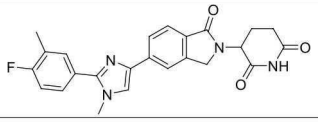
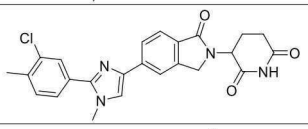
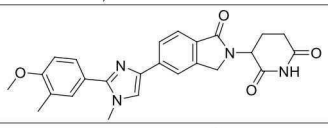
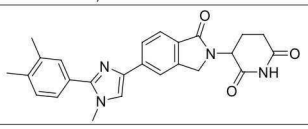
[1363] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A005Bi_1**(0.10 mmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, $TsOH.H_2O$(0.80 mmol, 8.00

eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

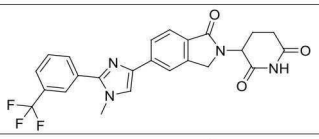
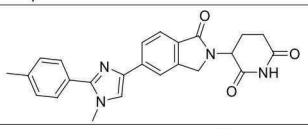
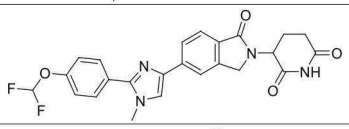
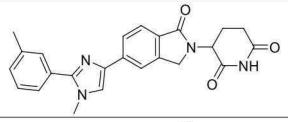
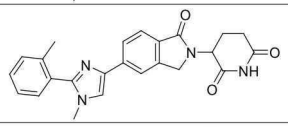
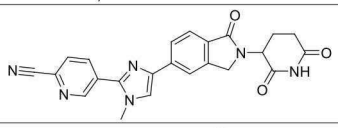
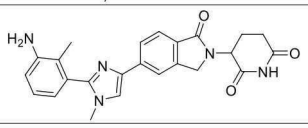
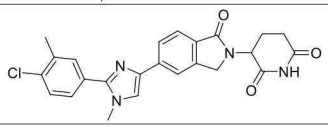
[1364]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
555		437.2	2
556		419.2	2
557		431.3	1
558		430.3	2

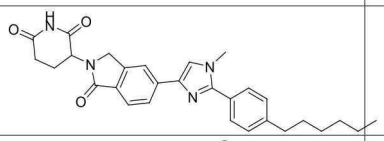
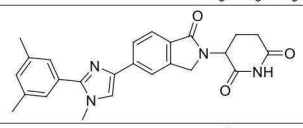
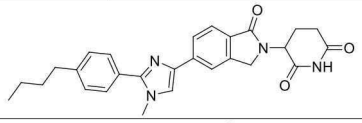
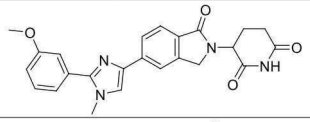
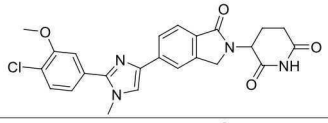
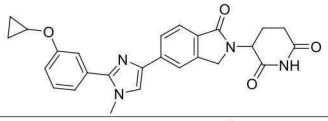
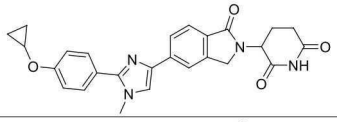
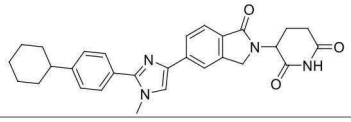
[1365]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
559		391.2	2
560		433.3	2
561		433.3	2
562		449.3	2
563		433.3	2
564		449.2	2
565		445.3	1
566		429.3	1

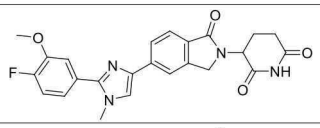
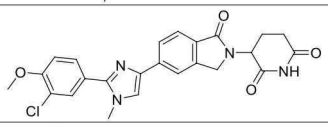
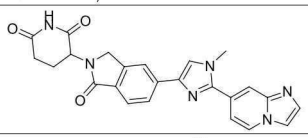
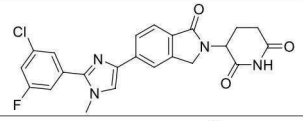
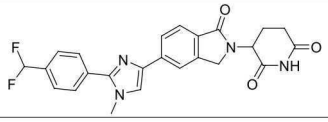
[1366]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
567		469.2	1
568		415.3	1
569		467.2	1
570		415.3	1
571		415.3	2
572		427.2	2
573		430.3	2
574		449.2	1

[1367]

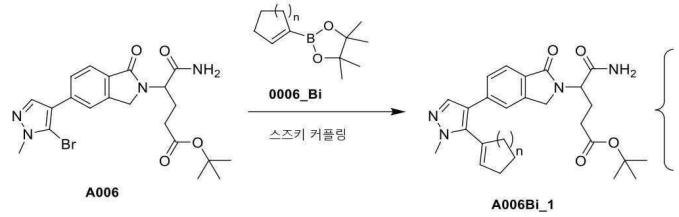
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
575		485.4	1
576		429.3	1
577		457.3	1
578		431.3	1
579		465.2	2
580		457.3	2
581		457.3	2
582		483.4	1

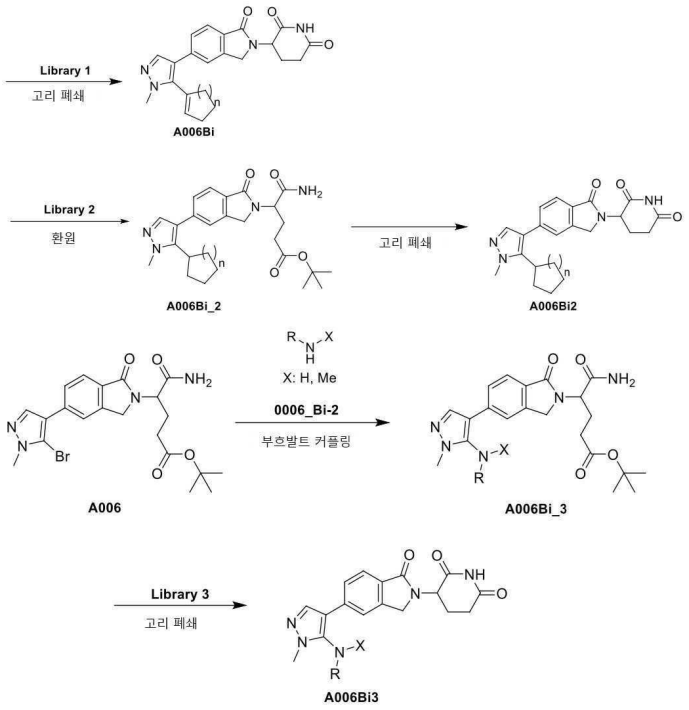
[1368]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
583		449.3	2
584		465.2	2
585		441.3	2
586		453.2	2
587		451.2	2

[1369] 실시예 588-593

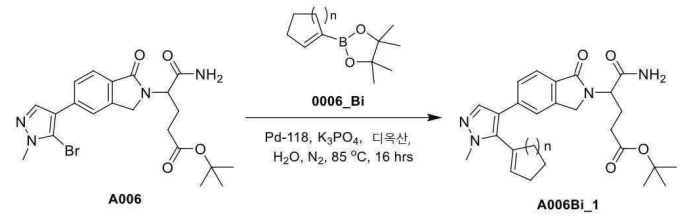
[1370] 실시예 588-593이 화합물을 도식 6의 절차에 따라서 제조하였다:

[1371] 



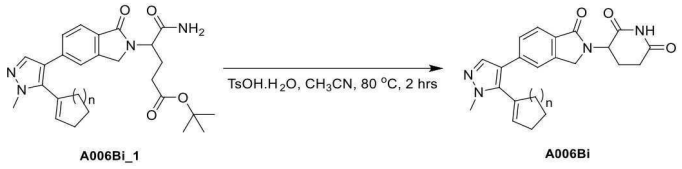
[1372]

[1373] **단계 1 스즈키 커플링**

[1374] 

[1375] N_2 하에, 디옥산(3.00 mL) 및 K_3PO_4(300 μL, 0.60 mmol, H_2O 중의 2 M, 2.00 eq.) 중의 **A006**(143 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, 상기 **0006_Bi**(0.45 mmol, 1.50 eq.), Pd-118(9.75 mg, 0.015 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 질소 가스 흐름 하에 농축시키고, H_2O(1.00 mL)로 희석시키고, EA (2.00 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 **A006Bi_1**를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

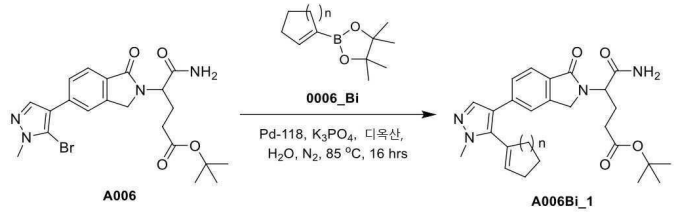
[1376] **단계 2 고리 폐쇄**

[1377] 

[1378] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A006Bi_1**(0.10 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, TsOH.H_2O(0.80 mmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 여과하

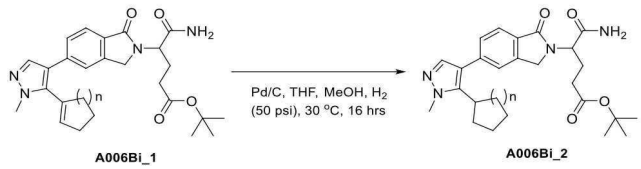
고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[1379] **단계 1 스즈키 커플링**

[1380] 

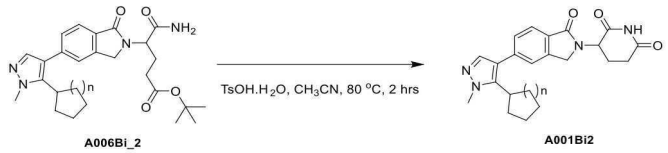
[1381] N_2 하에, 디옥산(3.00 mL) 및 K_3PO_4(600 μL, 0.60 mmol, H_2O 중의 1 M, 2.00 eq.) 중의 **A006**(143 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, **0006_Bi**(0.45 mmol, 1.50 eq.), Pd-118(9.75 mg, 0.015 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 질소 가스 흐름 하에 농축시키고, H_2O(1.00 mL)로 희석시키고, EA(2.00 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 **A006Bi_1**를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1382] **단계 2 수소화**

[1383] 

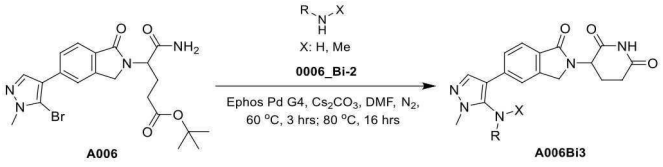
[1384] THF(1.50 mL) 및 MeOH(1.50 mL) 중의 **A006Bi_1**(0.20 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, Pd/C(10%, 120 mg, 0.60 eq.)를 Ar_2 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 psi) 하에 30℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 **A006Bi_2**를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1385] **단계 3 고리 폐쇄**

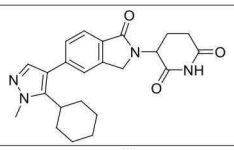
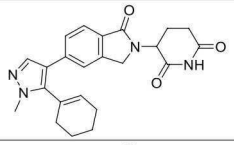
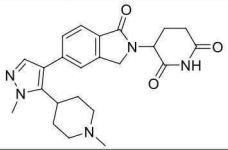
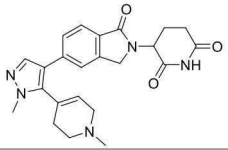
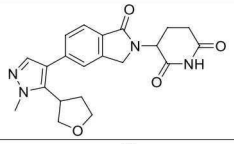
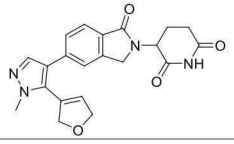
[1386] 

[1387] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A006Bi_2**(0.10 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, TsOH.H_2O(0.80 mmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[1388] **부흐발트 커플링(Buchwald Coupling)**

[1389] 

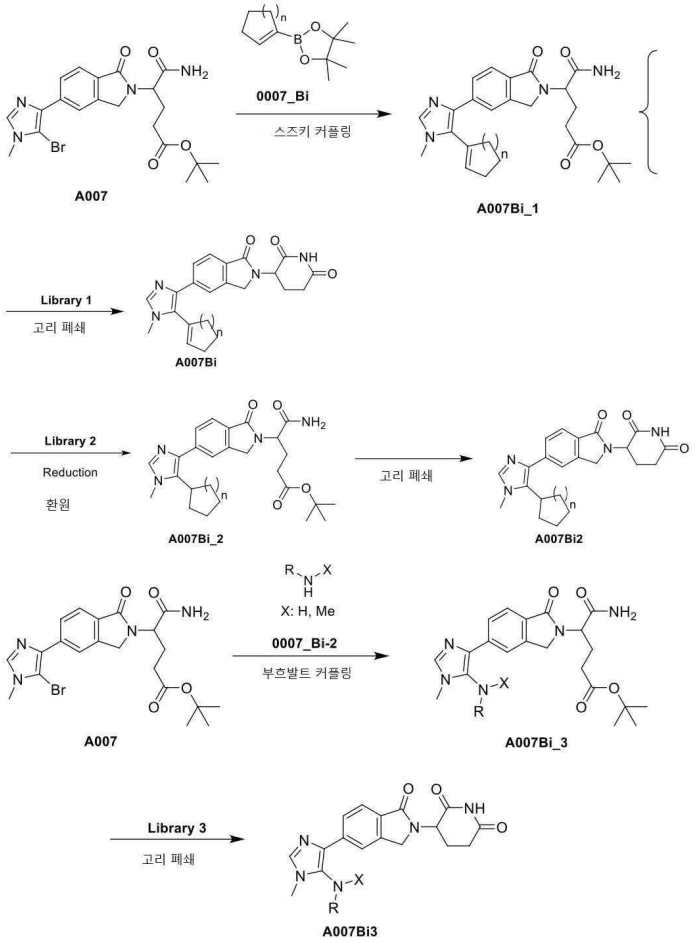
[1390] N_2 하에, DMF(3.00 mL) 및 Cs_2CO_3(293 mg, 0.90 mmol, 3.00 eq.) 중의 **A006**(143 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, **0006_Bi-2**(2.40 mmol, 8.00 eq.), EPhos Pd G4(27.6 mg, 0.0300 mmol, 0.100 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 3 시간 동안 및 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 질소 가스 흐름 하에 농축시키고, H_2O(1.00 mL)로 희석시키고, EA(2.00 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 얻었고, 이를 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 얻었다.

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
588		407.3
589		405.3
590		422.3
591		420.3
592		395.2
593		393.2

[1391]

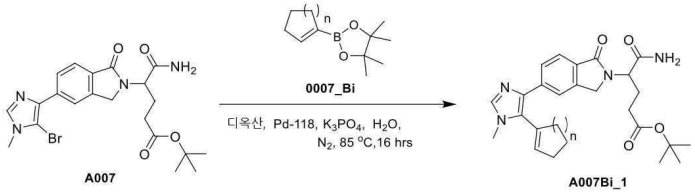
[1392] 실시예 594-598

[1393] 실시예 594-598의 화합물을 도식 7에 나타낸 절차에 따라서 제조하였다.



[1394]

[1395] **단계 1 스즈키 커플링**



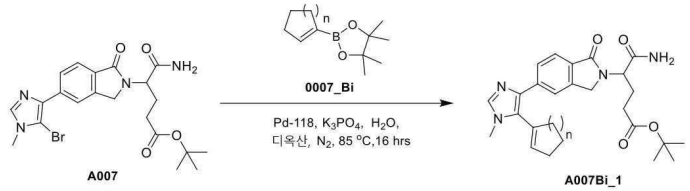
[1396]

[1397] 디옥산(1.50 mL) 중의 **A007**(47.6 mg, 100 μmol, 1.00 eq) 및 **0007_Bi**(120 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 300 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(15.0 μmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1398] **단계 2 고리 폐쇄**

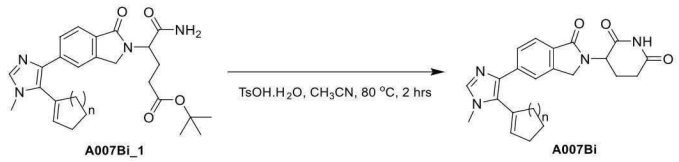
[1399] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A007Bi_1**(~ 100 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, $TsOH.H_2O$(0.80 mmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[1400] **단계 1 스즈키 커플링**

[1401] 

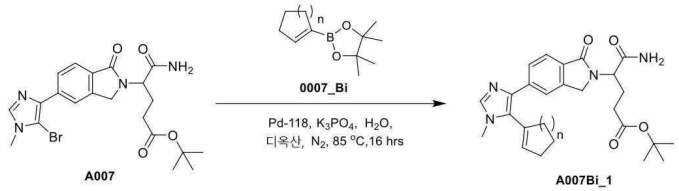
[1402] 디옥산(2.00 mL) 중의 **A007**(95.2 mg, 200 μmol, 1.00 eq) 및 **0007_Bi**(240 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 600 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(20.0 μmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1403] **단계 2 고리 폐쇄**

[1404] 

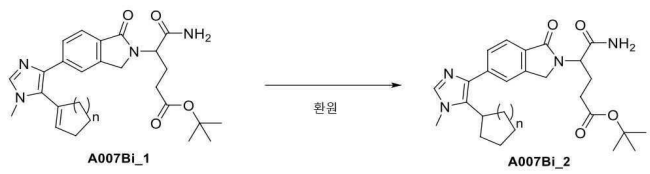
[1405] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A007Bi_1**(~ 100 μmol, 1.00 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, TsOH.H_2O(800 μmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[1406] **단계 1 스즈키 커플링**

[1407] 

[1408] 디옥산(2.00 mL) 중의 **A007**(95.2 mg, 200 μmol, 1.00 eq) 및 **0007_Bi**(240 μmol, 1.20 eq)의 용액을 함유하는 바이알에, K_3PO_4(H_2O 중의 1.50 M, 600 μmol, 3.00 eq), 및 Pd-118(20.0 μmol, 0.10 eq)를 N_2의 보호 하에 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 H_2O(2.00 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(2.00 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2.00 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 미정제 중간체를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1409] **단계 2 수소화**

[1410] 

[1411] **조건 1**

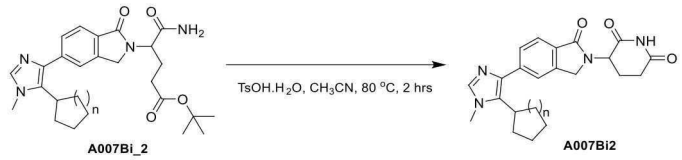
[1412] MeOH(1.50 mL) 중의 **A007Bi_1**(71.4 mg, 150 μmol, 1.00 eq.)의 용액에, Pd/C(10%, 60.0 mg, 0.30 eq.)를 Ar_2 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 psi) 하에 30℃에서 16 시간

동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해서 정제하였다.

[1413] **조건 2**

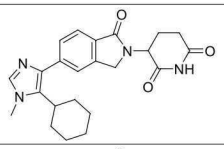
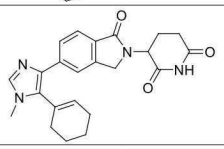
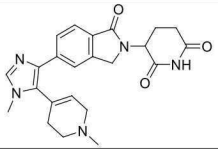
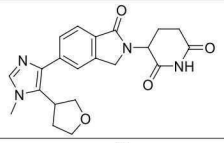
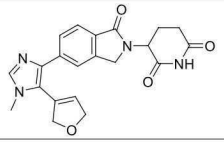
[1414] MeOH(1.50 mL) 중의 **A007Bi_1**(71.4 mg, 150 μmol, 1.00 eq.)의 용액에, Pd/C(10%, 60.0 mg, 0.30 eq.)를 Ar_2 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 psi) 하에 50℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 분취용-HPLC에 의해서 정제하였다.

[1415] **단계 3 고리 폐쇄**

[1416] 

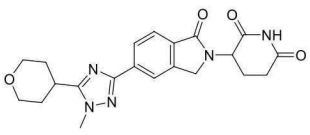
[1417] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A007Bi_2**(~ 100 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH.H_2O(800 μmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 잔류물을 감압 하에 농축시키고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 최종 생성물을 수득하였다.

[1418]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)
594		407.3
595		405.3
596		420.3
597		395.3
598		393.2

[1419] **실시예 599**

[1420] **3-(5-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1421] 

[1422] **A. 3-브로모-5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH (3.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(300 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq), 2-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(287 mg, 1.37 mmol, 1.10 eq) 및 CsF(378 mg, 2.49 mmol, 91.9 μL, 2.00 eq)의

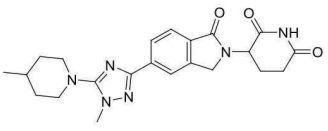
용액에, $(PPh_3)_2PdCl_2$(87.4 mg, 124 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 MW 중의 110℃에서 20 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100: 1 내지 1: 1, TLC:석유 에테르: 에틸 아세테이트 =1: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(140 mg, 552 μmol, 44.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.4% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.26 - 6.26 (m, 1H), 4.37 - 4.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 - 3.90 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H). (ESI^+) *m/z*: 244.0 $(M+H)^+$, ($C_8H_{10}BrN_3O$).

[1423] **B. 3-브로모-1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸**: N_2 하의 EtOH(10.0 mL) 중의 PtO_2(27.9 mg, 122 μmol, 1.19e-1 eq) 및 3-브로모-5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(300 mg, 1.23 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, 반응 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =1: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(105 mg, 426 μmol, 34.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.46 - 3.44 (m, 2H), 3.41 - 3.19 (m, 1H), 1.17 - 1.16 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 245.8 $(M+H)^+$, ($C_8H_{12}BrN_3O$).

[1424] **C. 3-(5-(1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-1,2,4-트리아졸(100 mg, 406 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(376 mg, 1.02 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(258 mg, 1.22 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(33.9 mg, 40.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 16 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 12.0% - 32.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(18.5 mg, 45.1 μmol, 11.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.29 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.83- 1.79 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 410.0 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{23}N_5O_4$).

[1425] **실시예 600**

[1426] **3-(5-(1-메틸-5-(4-메틸피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1427] 

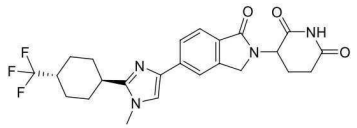
[1428] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,4-디메틸피페리딘**: 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), 4,4-디메틸피페리딘(234 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 마이크로파 튜브 내로 NMP(10.0 mL) 중에 취하였다. 밀봉된 튜브를 마이크로파 하에 145℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 60.0 mL의 EA(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 150 mL의 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 43% - 73% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(477

mg, 1.75 mmol, 84.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 4H), 1.49 - 1.46 (m, 4H), 0.98 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 274.9 $(M+3H)^{3+}$, ($C_{10}H_{17}BrN_4$).

[1429] **B. 3-(5-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL), H_2O(0.25 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,4-디메틸-피페리딘(477 mg, 1.75 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.62 g, 4.37 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(146 mg, 174 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(741 mg, 3.49 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 0.5 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 15.0 mL의 EA (3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 20.0 mL의 염수(2 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 33%-63% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(162 mg, 365 μmol, 20.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m, 4H), 2.92 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.49 - 1.47 (m, 4H),0.99 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 437.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{28}N_6O_3$).

[1430] **실시예 601**

[1431] **3-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1432] 

[1433] **A. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-메틸-N-((1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산-1-카르보닐)글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: DMF(4.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[2-(메틸아미노)아세틸]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(200 mg, 513 μmol, 1.00 eq) 및 4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르복실산(120 mg, 616 μmol, 1.20 eq)의 용액에, TEA(104 mg, 1.02 mmol, 2.00 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, T_3P(653 mg, 1.02 mmol, 50% 순도, 2.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화용액(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 10.0 mL)로 추출하여 유기층들을 수집하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 173 μmol, 33.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 568.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{36}F_3N_3O_6$).

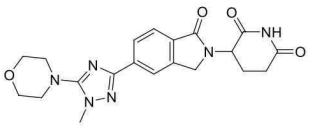
[1434] **B. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: $HCONH_2$(10.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[2-[메틸-[4-(트리플루오로메틸)사이클로헥산카르보닐]아미노]아세틸]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(100 mg, 173 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NH_4OAc(66.7 mg, 865 μmol, 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 10.0 mL이 물로 희석시키고, EtOAc(3 x 10.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(600 mg, 1.10 mmol, 60.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 추가의 정제 없이 황색 오일로서

수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 549.1 (M+H)$^+$, ($C_{28}H_{35}F_3N_4O_4$).

[1435] **C. 3-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(3.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[1-메틸-2-[4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실]이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(100 mg, 182 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(125 mg, 729 μmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(100 mm x 30 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 8 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(6.54 mg, 12.8 μmol, 7.06% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 93.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 52.8, 17.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.50 - 1.40 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 475.1 (M+H)$^+$, ($C_{24}H_{25}F_3N_4O_3$).

[1436] **실시예 602**

[1437] **3-(5-(1-메틸-5-모르폴리노-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

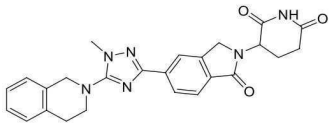
[1438] 

[1439] **A. 4-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)모르폴린**: NMP(10.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq) 및 모르폴린(180 mg, 2.08 mmol, 182 μL, 1.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 160℃에서 45 분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 20.0 mL의 염수에 붓고, EtOAc(20.0 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(5 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: EtOAc = 1: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(120 mg, 479 μmol, 23.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (m, 4H). (ESI+) *m/z*: 246.9 (M+H)$^+$, ($C_7H_{11}BrN_4O$).

[1440] **B. 3-(5-(1-메틸-5-모르폴리노-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)모르폴린(120 mg, 479 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(443 mg, 1.20 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(40.0 mg, 47.9 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(203 mg, 958 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(38.6 mg, 93.4 μmol, 19.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (br, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 50.0, 17.6 Hz, 2H), 3.79 - 3.74 (m, 7H), 3.23 - 3.18 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 411.0 (M+H)$^+$, ($C_{20}H_{22}N_6O_4$).

[1441] **실시예 603**

[1442] **3-(5-(5-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

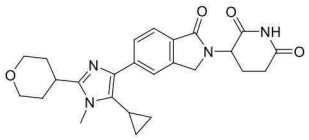
[1443] 

[1444] **A. 2-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린**: NMP(8.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(400 mg, 1.66 mmol, 1.00 eq), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(221 mg, 1.66 mmol, 207 μL, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(459 mg, 3.32 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 0.75 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 20.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 10:1, R_f= 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(272 mg, 918 μmol, 55.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.0% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 -7.18(m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 294.6 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}BrN_4$).

[1445] **B. 3-(5-(5-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 2-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린(252 mg, 859 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(477 mg, 1.29 mmol, 1.50 eq) 및 K_3PO_4(365 mg, 1.72 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(144 mg, 171 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 11분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 27-57% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(64.1 mg, 139 μmol, 16.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.14 - 8.11 (m, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H),7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 4H), 5.15 - 5.10 (d, *J* = 20 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.54 - 3.52 (m, 2H),3.03 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H) (ESI$^+$) *m/z*: 456.9 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}N_6O_3$).

[1446] **실시예 604**

[1447] **3-(5-(5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1448] 

[1449] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-카르복스이미다미드**: 테트라하이드로-2H-피란-4-카르보니트릴(25.0 g, 225 mmol, 1.25 eq), 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민 (21.4 g, 179 mmol, 23.1 mL, 1.00 eq) 및 CuCl (22.2 g, 224 mmol, 5.38 mL, 1.25 eq)의 혼합물을 85℃에서 12 시간 동안 교반시켜, 표제 화합물(40.0 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 230.31 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{22}N_2O_3$).

[1450] **B. 1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: MeOH(100 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸-테트라하이드로피란-4-카르복사미딘(20.0 g, 86.8 mmol, 1.00 eq)의 용액에, HCl(12 M, 19.8 mL, 2.74 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 어어서, 잔류물에 50.0 % NaOH(10.0 g, aq)를 0-20℃에서 첨가하고, 이어서 TMBE(60.0 mL)를 첨가하고, 20℃에서 5 분동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 고형물을 얻고, 이를 DCM/MeOH(10/1)(2 x 30.0 mL)로 세척하

고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10:1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(4 .00 g, 24.0 mmol, 13.3% 수율)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.94 - 6.93 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.78 - 6.77 (d, J = 4 Hz, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 2.89 - 2.85 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H). (ESI$^+$) m/z: 166.22 $(M+H)^+$, ($C_9H_{14}N_2O$).

[1451] **C. 5-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: DMF(15.0 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(1.50 g, 9.02 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.45 g, 8.12 mmol, 0.90 eq)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올=10: 1, R_f= 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.80 g, 7.34 mmol, 81.3% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.88 (s, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 4H). (ESI$^+$) m/z: 245.12 $(M+H)^+$, ($C_9H_{13}BrN_2O$).

[1452] **D. 5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: 디옥산(9.00 mL) 및 H_2O(0.90 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(900 mg, 3.67 mmol, 1.00 eq), 사이클로프로필보론산(946 mg, 11.0 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(1.56 g, 7.34 mmol, 2.00 eq)의 용액에, $Pd(PPh_3)_4$ (424 mg, 367 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 36 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% NH_3H_2O를 함유하는 물 중의 5-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(800 mg, 3.88 mmol, 52.8% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.59 (s, 1H),4.09 - 4.05 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 1H), 2.06 - 2.00(m, 2H), 1.79 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 1H), 0.88 - 0.85 (m, 2H), 0.60 - 0.58 (m, 2H). (ESI$^+$) m/z: 207.14 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{18}N_2O$).

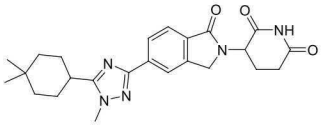
[1453] **E. 4-브로모-5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸**: DMF(6.00 mL) 중의 5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(600 mg, 2.91 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(543 mg, 3.05 mmol, 1.05 eq)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 20.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10:1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(263 mg, 890 μmol, 30.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.6% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.08 - 4.04 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 2H),2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.76 - 1.72 (m, 2H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 0.99 - 0.95 (m, 2H), 0.80 - 0.78 (m, 2H). (ESI$^+$) m/z: 286.9 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{17}BrN_2O$).

[1454] **F. 3-(5-(5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-5-사이클로프로필-1-메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸(263 mg, 922 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(853 mg, 2.31 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(391 mg, 1.84 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(154 mg, 184 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃

에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 11 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 8-28% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(186 mg, 414 μmol, 44.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.90 - 7.89 (m, 2H), 7.81 - 7.79 (m, 1H), 5.17 - 5.14 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 6H), 1.10 - 1.05 (m, 2H), 0.38 - 0.34 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 449.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{28}N_4O_4$).

[1455] **실시예 605**

[1456] **3-(5-(5-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1457] 

[1458] **A. 3-브로모-5-(3,6-디하이드로-2H-피란-4-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH(3.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(300 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq), 2-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(323 mg, 1.37 mmol, 1.10 eq) 및 CsF(378 mg, 2.49 mmol, 91.9 μL, 2.00 eq)의 용액에, $(PPh_3)_2PdCl_2$(87.4 mg, 124 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 MW 중에서 110℃에서 20 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100: 1 내지 3: 1, TLC:석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(167 mg, 493 μmol, 39.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.14 - 6.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 2H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 0.99 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 270.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{16}BrN_3$).

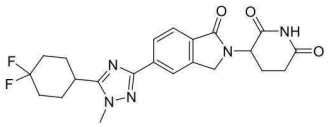
[1459] **B. 3-브로모-5-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: N_2 하의 EtOH(10.0 mL) 중의 PtO_2(40.0 mg, 176 μmol, 1.19e-1 eq) 및 3-브로모-5-(4,4-디메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(400 mg, 1.48 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, 반응 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(90.0 mg, 329 μmol, 20.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 272.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{18}BrN_3$).

[1460] **C. 3-(5-(5-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-(4,4-디메틸사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(90.0 mg, 329 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(458 mg, 1.15 mmol, 3.50 eq) 및 K_3PO_4(210 mg, 0.99 mmol, 3.00 eq)의 용액에, RuPhos-Pd-G_3(27.6 mg, 32.9 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 16 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 37.0% - 57.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(14.1 mg, 32.1 μmol, 10.1% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.26 -

8.23 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.76 - 1.72 (m, 4H), 1.50 - 1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.30 (m, 2H) , 0.97 - 0.96 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 436.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{29}N_5O_3$).

[1461] **실시예 606**

[1462] **3-(5-(5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1463] 

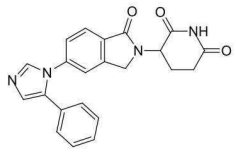
[1464] **A. 3-브로모-5-(4,4-디플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH(3.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(300 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq), 2-(4,4-디플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(334 mg, 1.37 mmol, 1.10 eq) 및 CsF(378 mg, 2.49 mmol, 91.9 μL, 2.00 eq)의 용액에, $(PPh_3)_2PdCl_2$(87.4 mg, 124 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 MW 중에서 110℃에서 20 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100: 1 내지 3: 1, TLC:석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(226 mg, 729 μmol, 58.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 - 2.75 (m, 4H), 2.24 - 2.15 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 280.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{10}BrF_2N_3$).

[1465] **B. 3-브로모-5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: N_2 하의 EtOH(10.0 mL) 중의 PtO_2(40.0 mg, 176 μmol, 1.19e-1 eq) 및 3-브로모-5-(4,4-디플루오로사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(400 mg, 1.44 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, 반응 혼합물을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =1: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(150 mg, 535 μmol, 30.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 282.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{12}BrF_2N_3$).

[1466] **C. 3-(5-(5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(150 mg, 535 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(594 mg, 1.61 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(340 mg, 1.61 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(44.1 mg, 53.4 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 16 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 24.0% - 44.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(28.0 mg, 61.5 μmol, 11.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.26 - 8.23 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 2H) ,. (ESI$^+$) *m/z*: 444.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{23}F_2N_5O_3$).

[1467] **실시예 607**

[1468] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1469] 

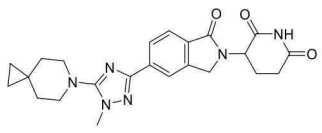
[1470] **A. (2-(1-아미노-5-(3차-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)보론산:** THF(10.0 mL) 및 H_2O(5.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(1.50 g, 3.38 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 $NaNO_2$(233 mg, 3.38 mmol, 1.00 eq)를 반응 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 20.0 ml의 H_2O에 붓고, DCM(20.0 ml * 3)로 추출하고, 농축시켜 표제 화합물(950 mg, 2.62 mmol, 77.7% 수율)을 수득하였다. ($C_{17}H_{23}BN_2O6$).

[1471] **B. 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)펜타노에이트:** DCM(5.00 mL) 중의 4-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 1.39 mmol, 1.00 eq) 및 [2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]보론산(400 mg, 1.39 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에 클로로(하이드록시)구리;N,N,N',N'-테트라메틸에탄-1,2-디아민(64.5 mg, 138.86 μmol, 0.10 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 O_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(30.0 mg, 65.2 μmol, 7.8% 수율)을 수득하였다. ($C_{26}H_{28}N_4O4$).

[1472] **C. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1H-이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** ACN(5.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(5-페닐이미다졸-1-일)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(30.0 mg, 65.1 μmol, 1.00 eq) 및 TsOH(44.9 mg, 261 μmol, 4.00 eq)의 혼합물을 70℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 23-53% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(15.0 mg, 38.3 μmol, 14.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.0 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 5H), 7.18 - 7.16 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 50.0, 17.6 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H). (ESI+) m/z: 387.1 (M+H)+, (C22H18N4O3).

[1473] **실시예 608**

[1474] **3-(5-(1-메틸-5-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1475] 

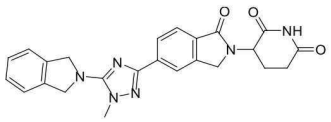
[1476] **A. 6-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-6-아자스피로[2.5]옥탄:** 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(100 mg, 415 μmol, 1.00 eq), 6-아자스피로[2.5]옥탄(46.1 mg, 415 μmol, 1.00 eq), 및 K_2CO_3(114 mg, 830 μmol, 2.00 eq)의 혼합물을 마이크로파 튜브내로 NMP(2.00 mL)에 취하였다. 밀봉된 튜브를 145℃에서 45 분 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 15 mL의 EA(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 30.0 mL의 염수(3 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻어서 표제 화합물(69.0 mg, 246 μmol, 59.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.8% 순도)을 암갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 - 3.64 (m, 3H), 3.21 - 3.19 (m, 4H), 1.52 - 1.49 (m, 4H), 0.36

(s, 4H). (ESI^+) *m/z*: 271.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{15}BrN_4$).

[1477] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(6-아자스피로[2.5]옥탄-6-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL), H_2O(0.05 mL) 중의 6-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-6-아자스피로[2.5]옥탄 (69.0 mg, 246 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(227 mg, 615 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(20.6 mg, 24.6 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(104 mg, 492 μmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 0.5 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 15.0 mL의 EA(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 20.0 mL의 염수(2 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 30%-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.2 mg, 36.6 μmol, 14.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.1% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.0 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 - 8.06 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.34 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.23 - 3.21 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m,1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 4H), 0.36 (s, 4H). (ESI^+) *m/z*: 435.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{26}N_6O_3$).

[1478] **실시예 609**

[1479] **3-(5-(5-(이소인돌린-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

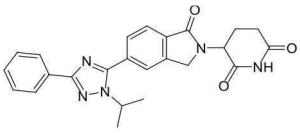
[1480] 

[1481] **A. 2-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이소인돌린**: NMP(8.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(400 mg, 1.66 mmol, 1.00 eq), 이소인돌린(197 mg, 1.66 mmol, 188 μL, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(458 mg, 3.32 mmol, 2.00 eq)의 용액에. 혼합물을 160℃에서 45 분 동안 MW 중에서 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고,Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(390 mg, 1.40mmol, 84.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ7.37 - 7.30 (m, 4H), 4.90 (s, 4H), 3.85 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 278.8 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}BrN_4$).

[1482] **B. 3-(5-(5-(이소인돌린-2-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(10.0 mL) 및 H_2O(0.50 mL) 중의 2-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이소인돌린(370 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.23 g, 3.31 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(844 mg, 3.98 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(110 mg, 132 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(200 x 40 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 13.0% - 43.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(199 mg, 446 μmol, 33.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 - 11.00 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.79 - 7.75 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 5.00 (s 4H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 3.98 - 3.97 (m, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 443.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_6O_3$).

[1483] **실시예 610**

[1484] **3-(5-(1-이소프로필-3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1485] 

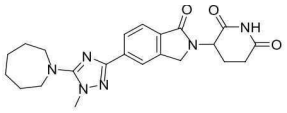
[1486] **A. 4-브로모-1-이소프로필-5-페닐-1H-피라졸**: DMF(100 mL) 중의 3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸(10.0 g, 44.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaH(2.64 g, 66.1 mmol, 60% 순도, 1.50 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 N_2 하에 0.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물에 2-아이오도프로판(14.9 g, 88.1 mmol, 8.80 mL, 2.00 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 11.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화 수용액(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(10.0 g, 36.8 mmol, 84.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.72 - 4.64 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 267.9 $(M+H)^+$, ($C_5H_7Br_2N_3$).

[1487] **B. 5-브로모-1-이소프로필-3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: MeCN(60.0 mL) 및 H_2O(20.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-이소프로필-1,2,4-트리아졸(5.00 g, 18.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 페닐보론산(1.80 g, 14.7 mmol, 0.80 eq), K_2CO_3(6.37 g, 46.1 mmol, 2.50 eq) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.35 g, 1.84 mmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 3: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1)) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(250 mm x 70 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 5 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 12 - 42% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(80.0 mg, 300 μmol, 1.60% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 3H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 266.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{12}BrN_3$).

[1488] **C. 3-(5-(1-이소프로필-3-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 5-브로모-1-이소프로필-3-페닐-1,2,4-트리아졸(60.0 mg, 225 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(208 mg, 562 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(18.8 mg, 22.5 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(95.5 mg, 449 μmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 11 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 35 - 55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(56.9 mg, 132 μmol, 58.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 5.18 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.79 - 4.73 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 50.8, 17.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.63 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.08 - 2.04 (m, 1H). 1.50 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 430.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{23}N_5O_3$).

[1489] **실시예 611**

[1490] **3-(5-(5-(아제판-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

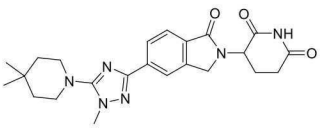
[1491] 

[1492] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아제판**: NMP(6.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(0.30 g, 1.25 mmol, 1.00 eq) 및 아제판(123 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(344 mg, 2.49 mmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 145℃에서 0.75 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 30: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.60 g, 2.32 mmol, 92.9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (s, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 1.81 - 1.79 (m, 4H), 1.66 - 1.64 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 259.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{15}BrN_4$).

[1493] **B. 3-(5-(5-(아제판-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.03 mL) 중의 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)아제판(0.54 g, 2.08 mmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(1.93 g, 5.21 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(174 mg, 208 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(884 mg, 4.17 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 80: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 물(FA) 중의 17-47% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(306 mg, 725 μmol, 34.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 - 3.49 (m, 4H), 2.92 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 3.55 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.60 - 1.58 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 423.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{27}N_5O_3$).

[1494] **실시예 612**

[1495] **3-(5-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1496] 

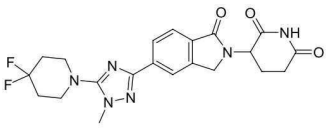
[1497] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,4-디메틸피페리딘**: 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), 4,4-디메틸피페리딘(234 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 마이크로파 튜브 내로 NMP(10.0 mL) 중에 취하였다. 밀봉된 튜브를 145℃에서 1 시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 60.0 mL의 EA(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 150 mL의 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 43% - 73% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(477 mg, 1.75 mmol, 84.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400

MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 3H), 3.13 - 3.10 (m, 4H), 1.49 - 1.46 (m, 4H), 0.98 (s, 6H). (ESI^+) *m/z*: 274.9 $(M+3H)^{3+}$, ($C_{10}H_{17}BrN_4$).

[1498] **B. 3-(5-(5-(4,4-디메틸피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL), H_2O(0.25 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,4-디메틸-피페리딘(477 mg, 1.75 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.62 g, 4.37 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(146 mg, 174 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(741 mg, 3.49 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 0.5 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 15.0 mL의 EA(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 20.0 mL의 염수(2 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 33%-63% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(162 mg, 365 μmol, 20.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 - 8.05 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m, 4H), 2.92 - 2.91 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.49 - 1.47 (m, 4H),0.99 (s, 6H). (ESI^+) *m/z*: 437.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{28}N_6O_3$).

[1499] **실시예 613**

[1500] **3-(5-(5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1501] 

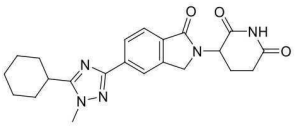
[1502] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4,4-디플루오로피페리딘**: 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), 4,4-디플루오로피페리딘(251 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 마이크로파 튜브 내로 NMP(10.0 mL) 중에 취하였다. 밀봉된 튜브를 145℃에서 1 시간 동안 마이크로파 하에 가열하였다. 반응 혼합물을 45.0 mL의 EA(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 60.0 mL의 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 25%-55% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(316 mg, 1.12 mmol, 54.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69 (s, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 4H), 2.19 - 2.09 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 280.9 $(M+H)^+$, ($C_8H_{11}BrN_4F_2$).

[1503] **B. 3-(5-(5-(4,4-디플루오로피페리딘-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(3.00 mL), H_2O(0.15 mL) 중의 1-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-4,4-디플루오로-피페리딘(316 mg, 1.12 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.04 g, 2.81 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(94.0 mg, 112 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(477 mg, 2.25 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 혼합물을 100℃에서 0.5 시간 동안 N_2 대기 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 15.0 mL의 EA(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 20.0 mL의 염수(2 x 10.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 여액을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 75 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 21% - 51% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합

물(108 mg, 243 μmol, 21.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.0 - 10.9 (m, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.66 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 4H), 2.04 - 2.00 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 445.0 $(M+H)^+$, ($C_{21}H_{22}N_6O_3F_2$).

[1504] **실시예 614**

[1505] **3-(5-(5-사이클로헥실-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1506] 

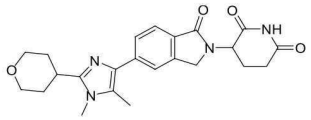
[1507] **A. 3-브로모-5-(사이클로헥스-1-엔-1-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH (5.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 2-(사이클로헥센-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(475 mg, 2.28 mmol, 490 μL, 1.10 eq), $(PPh_3)_2PdCl_2$(145 mg, 207 μmol, 0.10 eq) 및 CsF(630 mg, 4.15 mmol, 153 μL, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 110℃에서 0.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 1.02 mmol, 59.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 82.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.21 - 6.18 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 2H), 1.77 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 242.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{12}BrN_3$).

[1508] **B. 3-브로모-5-사이클로헥실-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: N_2 하의 EtOH (10.0 mL) 중의 PtO_2(23.1 mg, 101 μmol, 0.10 eq) 및 3-브로모-5-(사이클로헥센-1-일)-1-메틸-1,2,4-트리아졸(300 mg, 1.02 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, 반응 혼합물을 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징시켰다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 규조토를 통해서 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(200 mg, 790 μmol, 77.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.3% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 244.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{14}BrN_3$).

[1509] **C. 3-(5-(5-사이클로헥실-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-브로모-5-사이클로헥실-1-메틸-1,2,4-트리아졸(200 mg, 790 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(731 mg, 1.98 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(66.1 mg, 79.0 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(335 mg, 1.58 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30 - 50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(151 mg, 360 μmol, 45.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 49.6, 17.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 4H), 1.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 4H), 1.33 - 1.23 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 408.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{25}N_5O_3$).

[1510] 실시예 615

[1511] 3-(5-(1,5-디메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[1512] 

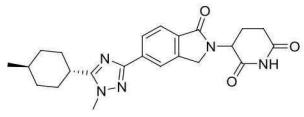
[1513] A. 1,5-디메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸: 디옥산(30.0 mL) 중의 5-브로모-1-메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸(1.00 g, 4.08 mmol, 1.00 eq) 및 2,4,6-트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(3.28 g, 13.0 mmol, 3.65 mL, 3.20 eq)의 용액에, K_3PO_4(1.73 g, 8.16 mmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(341 mg, 407 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 10 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 =100: 1 내지 50: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.55 g, 2.68 mmol, 65.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (s, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.56 - 3.50 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.77 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 181.3 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{16}N_2O$).

[1514] B. 4-브로모-1,5-디메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸: DMF(5.00 mL) 중의 1,5-디메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸(0.50 g, 2.77 mmol, 1.00 eq)의 용액에, DMF(5.00 mL) 중의 NBS(493 mg, 2.77 mmol, 1.00 eq)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(15.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 12 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 1-15% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.32 g, 1.23 mmol, 44.5% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. *m/z*: 260.2 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{15}BrN_2O$).

[1515] C. 3-(5-(1,5-디메틸-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1,5-디메틸-2-테트라하이드로피란-4-일-이미다졸(0.30 g, 1.16 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.07 g, 2.89 mmol, 2.50 eq)의 용액에, K_3PO_4(491 mg, 2.32 mmol, 2.00 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(96.8 mg, 115 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 50: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 11 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 0-30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(247 mg, 561 μmol, 48.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.91 - 7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.00 - 3.97 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.12 - 2.80 (m, 1H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.93 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 5H). (ESI$^+$) *m/z*: 423.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{26}N_4O_4$).

[1516] 실시예 616

[1517] 3-(5-(1-메틸-5-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[1518] 

[1519] **A. 3-브로모-1-메틸-5-(4-메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH(3.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(0.30 g, 1.25 mmol, 1.00 eq), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-메틸사이클로헥센-1-일)-1,3,2-디옥사보롤란(304 mg, 1.37 mmol, 1.10 eq), $(PPh_3)_2PdCl_2$(87.4 mg, 124 μmol, 0.10 eq) 및 CsF(378 mg, 2.49 mmol, 2.00 eq)의 용액을 110℃에서 N_2 하에 MW 중에서 0.75 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate XB-CN (250 mm x 70 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 30 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 헥산 중의 1-16% EtOH의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.16 g, 4.53 mmol, 72.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.17 - 6.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 - 2.49 (m, 1H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.83 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H). (ESI^+) m/z: 257.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{14}BrN_3$).

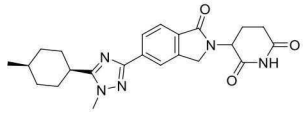
[1520] **B. 3-브로모-1-메틸-5-(4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸**: EtOH(10.0 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-(4-메틸사이클로헥스-1-엔-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸(0.30 g, 1.17 mmol, 1.00 eq)의 용액에, PtO_2(26.6 mg, 117 μmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 탈기시키고, N_2로 3회 퍼징시키고, 이어서, 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 반응 혼합물을 25℃로 가온하고, 50 psi에서 H_2 하에 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.45)에 의해서 정제하여 표제 화합물(100 mg, 368 μmol, 31.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.1% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. m/z: 260.2 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{16}BrN_3$).

[1521] **C. 3-브로모-1-메틸-5-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸**: 3-브로모-1-메틸-5-(4-메틸사이클로헥실)-1,2,4-트리아졸(0.10 g, 387 μmol, 1.00 eq)을 Chiral SFC(Welch Xtimate C18(250 mm x 30 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$를 함유하는 20% i-PrOH의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.0 mg, 154 μmol, 40.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. m/z: 259.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{16}BrN_3$).

[1522] **D. 3-(5-(1-메틸-5-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H2O(0.05 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸(40.0 mg, 154 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(114 mg, 309 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(12.9 mg, 15.4 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(65.7 mg, 309 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 26-56% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(22.6 mg, 53.5 μmol, 34.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.75 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.45 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.58 (m, 9H), 1.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H). (ESI^+) m/z: 422.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{27}N_5O_3$).

[1523] **실시예 617**

[1524] **3-(5-(1-메틸-5-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



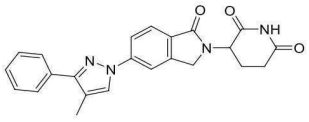
[1525]

[1526] **A. 3-브로모-1-메틸-5-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸**: 3-브로모-1-메틸-5-(4-메틸사이클로헥실)-1,2,4-트리아졸(0.10 g, 387 μmol, 1.00 eq)을 Chiral SFC(Welch Xtimate C18(250 mm x 30 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$를 함유하는 20% i-PrOH의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.0 mg, 154 μmol, 40.0% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. *m/z*: 259.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{16}BrN_3$)

[1527] **B. 3-(5-(1-메틸-5-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1H-1,2,4-트리아졸(40.0 mg, 154 μmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(114 mg, 309 μmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(12.9 mg, 15.4 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(65.7 mg, 309 μmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.30) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 13 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 26-56% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(9.00 mg, 20.5 μmol, 13.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.22 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 2H), 1.88 - 1.86 (m, 2H), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H). (ESI^+) *m/z*: 422.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{27}N_5O_3$).

[1528] **실시예 618**

[1529] **3-(5-(4-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1530]

[1531] **A. 4-메틸-3-페닐-1H-피라졸**: H_2O(17.0 mL) 중의 (E)-2-메틸-3-페닐-프로프-2-엔알(1.00 g, 6.84 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 4-메틸벤젠설포노하이드라지드(1.53 g, 8.21 mmol, 1.20 eq), NaOH(410 mg, 10.2 mmol, 1.50 eq) 및 TBAB(2.21 g, 6.84 mmol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 15 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc(3 x 20.0 mL)로 추출하고, 유기층을 물(20.0 mL), 염수(20.0 mL)로 세척하고, N_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(10.0 g, 63.2 mmol, 92.4% 수율)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H). (ESI+) *m/z*: 159.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

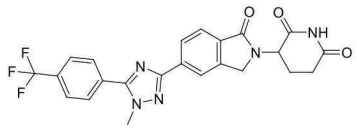
[1532] **B. 5-아미노-4-(5-(4-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산 및 5-아미노-4-(5-(4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산**: DMF(14.0 mL) 및 H_2O(1.40 mL) 중의 4-

메틸-3-페닐-1H-피라졸(300 mg, 1.90 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3차-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(753 mg, 1.90 mmol, 1.00 eq), Cs_2CO_3(2.47 g, 7.59 mmol, 4.00 eq), CuI(36.1 mg, 189 μmol, 0.10 eq) 및 8-하이드록시퀴놀린(27.5 mg, 189 μmol, 32.7 μL, 0.10 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 145℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(200 mm x 40 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 12 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 20-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물 796-3(100 mg, 238 μmol, 4.20% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물((ESI$^+$) *m/z*: 419.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{22}N_4O_4$)) 및 화합물 834-1(30.0 mg, 71.6 μmol, 1.26% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 황색 고형물((ESI$^+$) *m/z*: 419.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{22}N_4O_4$))로서 수득하였다.

[1533] **C. 3-(5-(4-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(5.00 mL) 중의 5-아미노-4-[5-(4-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜탄산 (100 mg, 238 μmol, 1.00 eq)의 용액에, CDI(116 mg, 716 μmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 8 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 28-58% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(29.4 mg, 72.3 μmol, 30.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.2% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, *J* = 51.2, 17.6 Hz, 2H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06 - 1.99 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 400.9 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[1534] **실시예 619**

[1535] **3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1536] 

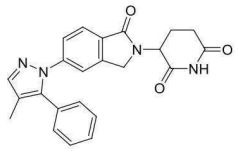
[1537] **A. 3-브로모-1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸**: ACN(6.00 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, [4-(트리플루오로메틸)페닐]보론산(315 mg, 1.66 mmol, 0.80 eq), $PdCl_2$(dppf)(151 mg, 207 μmol, 0.10 eq) 및 K_2CO_3(717 mg, 5.19 mmol, 2.50 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트= 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.40(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=5:1)) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 38 - 68% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(70.0 mg, 226 μmol, 15.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (dd, *J* = 29.2, 8.4 Hz, 4H), 3.98 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 305.9 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7BrF_3N_3$).

[1538] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아졸(60.0 mg, 194 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(179 mg, 486 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(16.2 mg, 19.4 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(82.5 mg, 388 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반

시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 =10: 1, R_f = 0.40) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 30 - 60% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(41.3 mg, 88.1 μmol, 45.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 50.8, 17.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 470.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{18}F_3N_5O_3$).

[1539] **실시예 620**

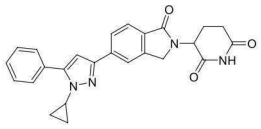
[1540] **3-(5-(4-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1541] 

[1542] **A. 3-(5-(4-메틸-3-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(2.00 mL) 중의 5-아미노-4-(5-(4-메틸-5-페닐-1H-피라졸-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜탄산(30.0 mg, 71.6 μmol, 1.00 eq)의 용액에, CDI(34.8 mg, 215 μmol, 3.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 8 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 22-52% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.72 mg, 6.47 μmol, 9.01% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.2% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 54.0, 17.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.96 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 401.0 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[1543] **실시예 621**

[1544] **3-(5-(1-사이클로프로필-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1545] 

[1546] **A. 3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸**: ACN(500 mL) 및 H_2O(100 mL) 중의 5-페닐-1H-피라졸-3-아민(10.0 g, 62.8 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NaI(28.2 g, 188 mmol, 3.00 eq), TsOH(32.4 g, 188 mmol, 3.00 eq) 및 $NaNO_2$(13.0 g, 188 mmol, 3.00 eq)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.60 (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3.60 g, 11.2 mmol, 21.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 84.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 - 7.72 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 6.92 (s, 1H). (ESI$^+$) m/z: 270.9 $(M+H)^+$,

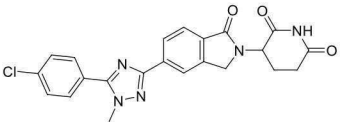
($C_9H_7IN_2$).

[1547] **B. 1-사이클로프로필-3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸**: DCE(10.0 mL) 중의 3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸(1.00 g, 3.14 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 사이클로프로필보론산(2.69 g, 31.3 mmol, 10.0 eq), $Cu(OAc)_2$(569 mg, 3.14 mmol, 1.00 eq), Na_2CO_3(997 mg, 9.41 mmol, 3.00 eq) 및 Bpy(1.47 g, 9.41 mmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 10 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트= 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.55(석유 에테르 : 에틸 아세테이트=5:1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(140 mg, 334 μmol, 14.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 74.2% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.64 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 3H), 6.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 0.93 (d, J = 4.0 Hz, 4H). (ESI$^+$) m/z: 311.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{11}IN_2$).

[1548] **C. 3-(5-(1-사이클로프로필-5-페닐-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.10 mL) 중의 1-사이클로프로필-3-아이오도-5-페닐-피라졸(120 mg, 287 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(265 mg, 717 μmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(24.0 mg, 28.7 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(121 mg, 574 μmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 2 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 35 - 65% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.5 mg, 38.6 μmol, 13.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 핑크색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.77 - 7.72 (m, 3H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 52.4, 17.6 Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 4H). (ESI$^+$) m/z: 427.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{22}N_4O_3$).

[1549] **실시예 622**

[1550] **3-(5-(5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1551] 

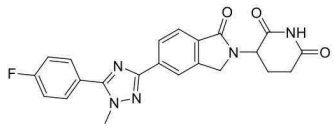
[1552] **A. 3-브로모-5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: ACN(6.00 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)), K_2CO_3(717 mg, 5.19 mmol, 2.50 eq) 및 (4-클로로페닐)보론산(259 mg, 1.66 mmol, 0.80 eq)의 용액에, $Pd(dppf)Cl_2$(151 mg, 207 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 40 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 35-65% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(220 mg, 807 μmol, 38.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 - 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 273.8 $(M+H)^+$, ($C_9H_7BrClN_3$).

[1553] **B. 3-(5-(5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(200 mg, 733 μmol,

1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(679 mg, 1.83 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(311 mg, 1.47 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(122 mg, 146 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 28-48% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(40.29 mg, 90.7 μmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H),7.91 - 7.85 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.68 - 7.66 (m, 2H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.04 - 2.05 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 436.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}ClN_5O_3$).

[1554] **실시예 623**

[1555] **3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1556] 

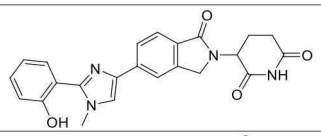
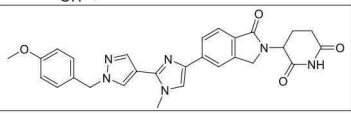
[1557] **A. 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸**: ACN(6.00 mL) 및 H_2O(2.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), (4-플루오로페닐)보론산(232 mg, 1.66 mmol, 0.80 eq) 및 K_2CO_3(717.18 mg, 5.19 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Pd(dppf)Cl_2(151mg, 207 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 40 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 28-58% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 781.02 μmol, 37.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.81 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 3.93 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 257.0$(M+H)^+$, ($C_9H_7BrFN_3$).

[1558] **B. 3-(5-(5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(180 mg, 702 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(650 mg, 1.76 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(298 mg, 1.41 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(117 mg, 141 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 24-54% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(45.6 mg, 108 μmol, 15.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 - 8.18 (m, 1H),7.95 - 7.91 (m, 2H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 420.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{18}FN_5O_3$).

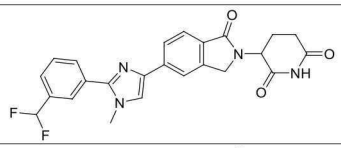
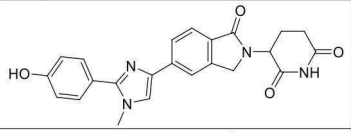
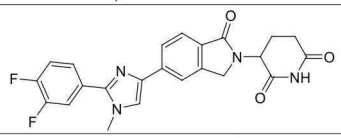
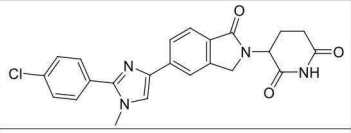
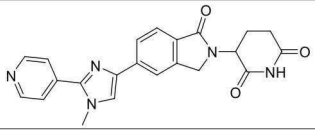
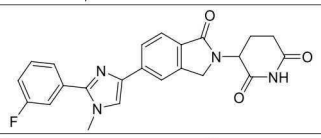
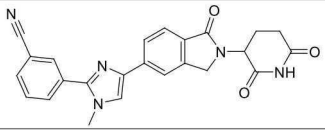
[1559] **실시예 624-689**

[1560] 실시예 624-689의 화합물을 실시예 555-587에 나타낸 바와 같이 도식 5에 따라서 제조하였다.

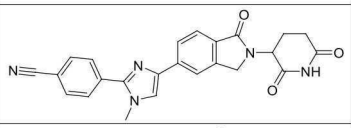
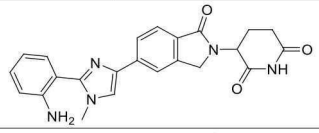
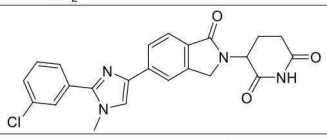
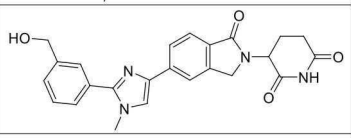
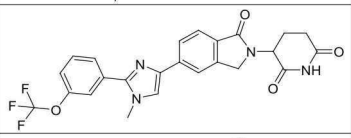
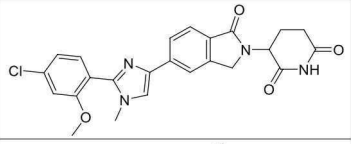
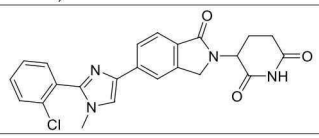
[1561]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
624		417.3	2
625		511.3	2

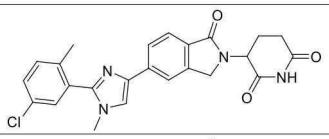
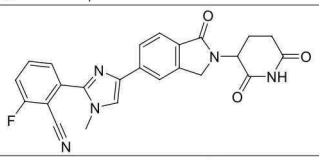
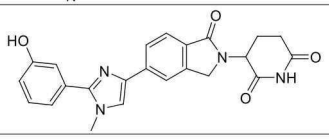
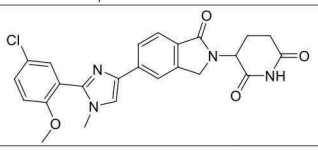
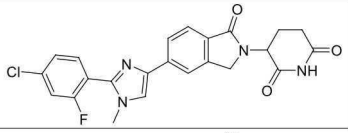
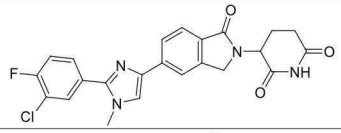
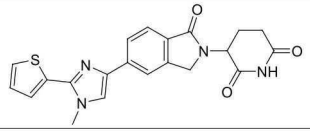
[1562]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
626		451.2	2
627		417.3	2
628		437.2	2
629		435.2	2
630		402.3	2
631		419.2	2
632		426.3	2

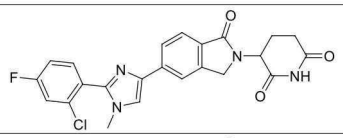
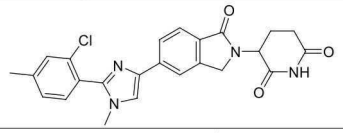
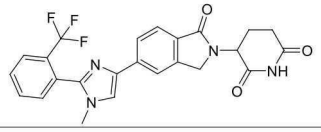
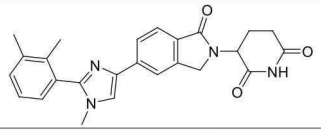
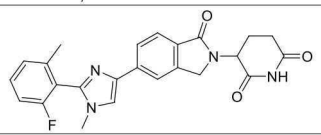
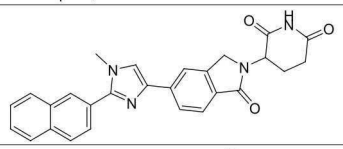
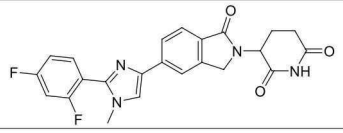
[1563]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
633		426.3	2
634		416.3	2
635		435.2	2
636		431.3	2
637		485.3	3
638		465.2	2
639		435.3	2

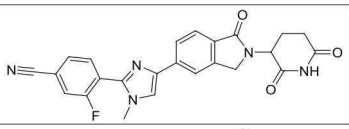
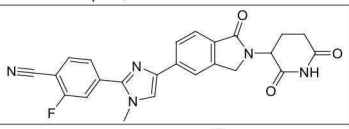
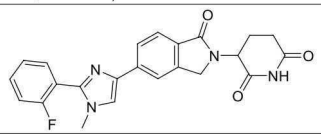
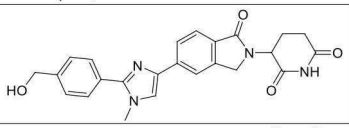
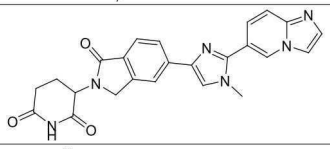
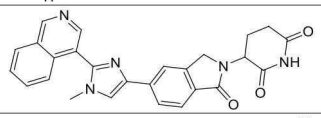
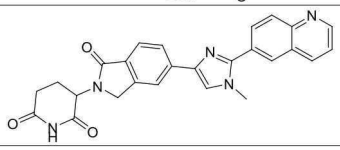
[1564]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
640		449.2	2
641		444.2	2
642		417.2	1
643		465.2	2
644		453.2	2
645		453.2	2
646		407.2	2

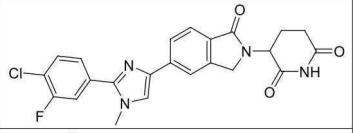
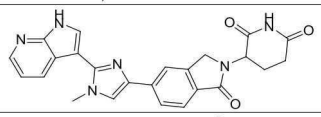
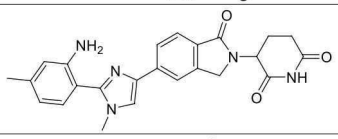
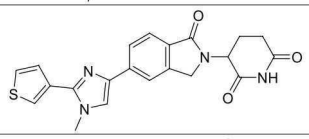
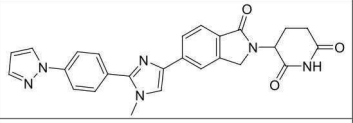
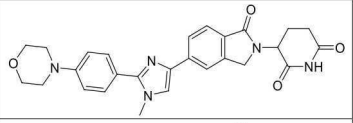
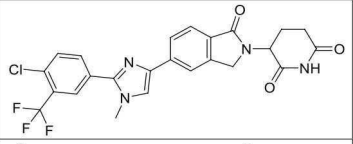
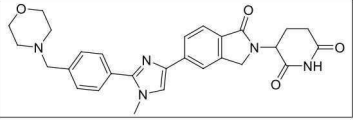
[1565]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
647		453.2	2
648		449.2	2
649		469.2	2
650		429.3	1
651		433.3	2
652		451.3	2
653		437.3	2

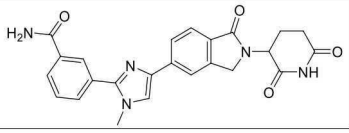
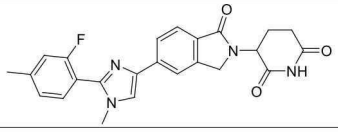
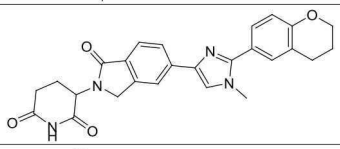
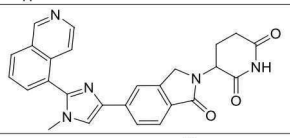
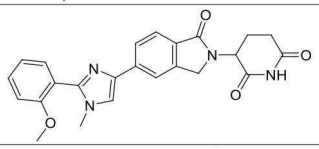
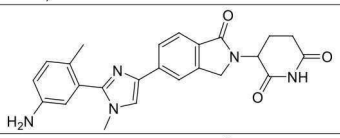
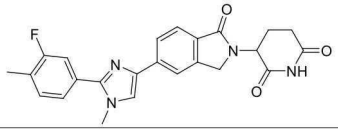
[1566]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
654		444.2	2
655		444.3	2
656		419.2	2
657		431.3	2
658		441.2	2
659		452.3	2
660		452.3	2

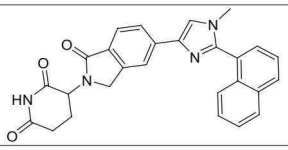
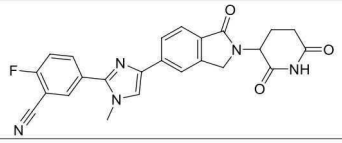
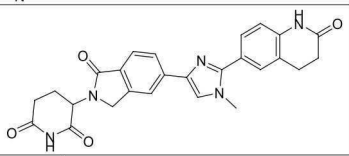
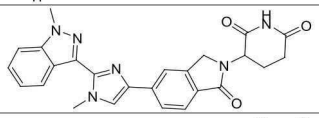
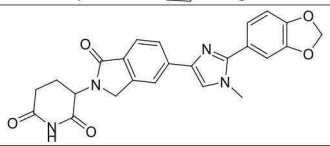
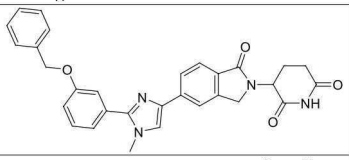
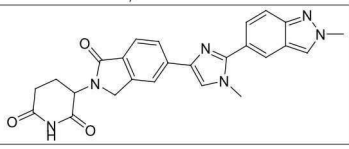
[1567]

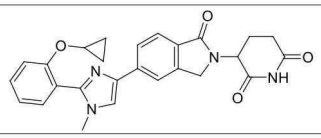
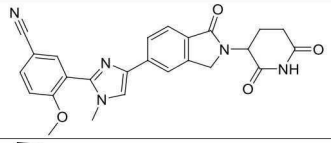
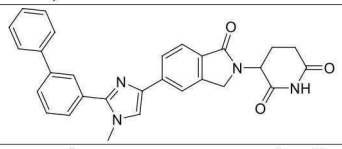
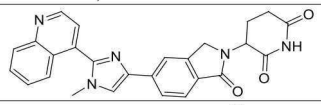
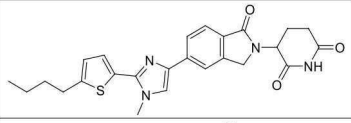
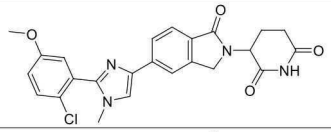
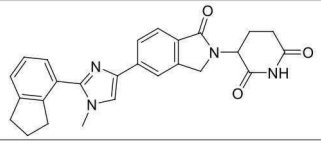
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
661		453.2	2
662		441.3	2
663		430.3	2
664		407.2	2
665		467.3	2
666		486.3	2
667		503.3	2
668		500.3	2

[1568]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
669		444.3	2
670		433.3	2
671		457.3	2
672		452.3	2
673		431.3	2
674		430.3	2
675		433.3	2

[1569]

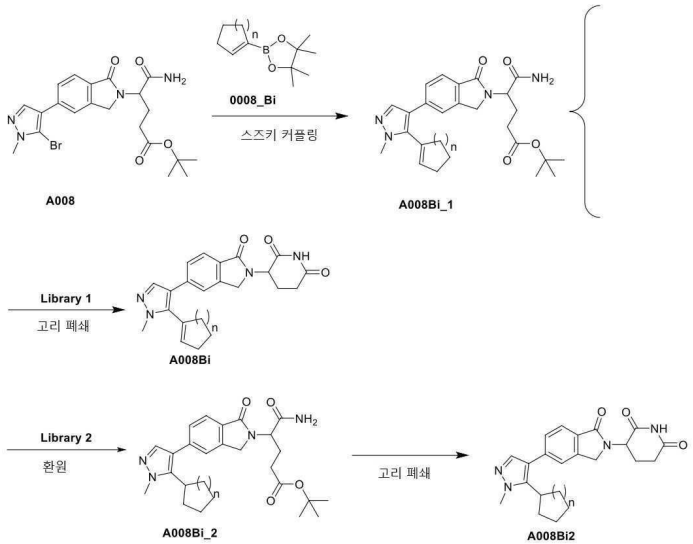
실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
676		451.3	2
677		444.3	2
678		470.3	2
679		455.3	2
680		445.3	2
681		507.4	2
682		455.3	2

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
683		457.3	2
684		456.3	2
685		477.3	2
686		452.3	2
687		463.3	3
688		465.3	2
689		441.3	2

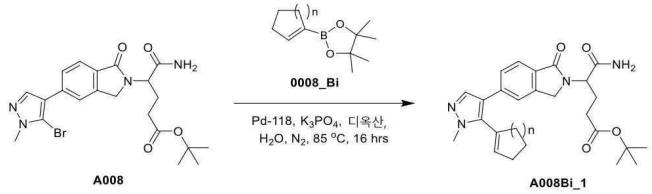
[1570]

[1571] **실시예 690-702**

[1572] 실시예 690-702의 화합물을 도식 8의 방법에 따라서 제조하였다:

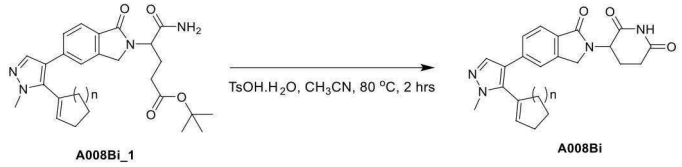
[1573] 

[1574] **단계 1 스즈키 커플링**

[1575] 

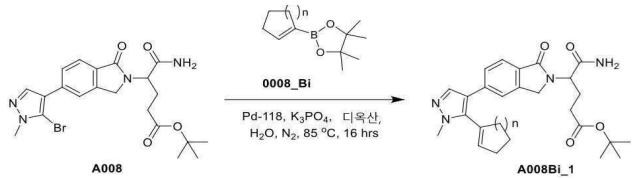
[1576] N_2 하에, 디옥산(1.00 mL) 및 K_3PO_4(100 μL, 0.20 mmol, H_2O 중의 2 M, 2.00 eq.) 중의 **A008**(47.6 mg, 0.10 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, **0008_Bi**(0.15 mmol, 1.50 eq.), Pd-118(3.25 mg, 0.005 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 질소 가스 흐름 하에 농축시키고, H_2O(1.00 mL)로 희석시키고, EA(2.00 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 **A008Bi_1**를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1577] **단계 2: 고리 폐쇄**

[1578] 

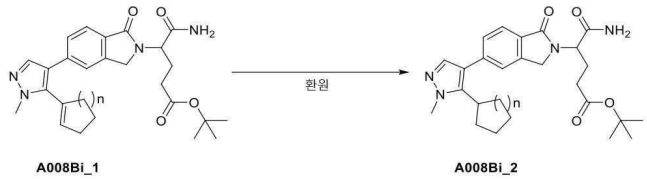
[1579] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A008Bi_1**(0.10 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, TsOH.H_2O(0.80 mmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[1580] **단계 1 스즈키 커플링**

[1581] 

[1582] N_2 하에, 디옥산(2.00 mL) 및 K_3PO_4(200 μL, 0.40 mmol, H_2O 중의 2 M, 2.00 eq.) 중의 **A008**(95.2 mg, 0.20 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, **0008_Bi**(0.30 mmol, 1.50 eq.), Pd-118(6.50 mg, 0.01 mmol, 0.05 eq.)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 85℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 질소 가스 흐름 하에 농축시키고, H_2O(1.00 mL)로 희석시키고, EA(2.00 mL x 3)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 **A008Bi_1**를 얻었고, 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1583] **단계 2 수소화**

[1584] 

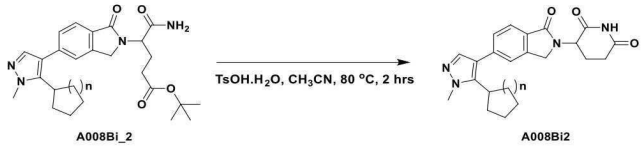
[1585] **조건 1**

[1586] THF(1.50 mL) 및 MeOH(1.50 mL) 중의 **A008Bi_1**(0.20 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, Pd/C(10%, 120 mg, 0.60 eq.)를 Ar_2 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 psi) 하에 50℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜, **A008Bi_2**를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

[1587] **조건 2**

[1588] THF(1.50 mL) 및 MeOH(1.50 mL) 중의 **A008Bi_1**(0.20 mmol, 1.00 eq.) 및 AcOH (0.06 mmol, 0.30 eq.)의 용액에, Pd/C(10%, 60.0 mg, 0.30 eq.)를 Ar_2 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고, H_2로 3회 퍼징시켰다. 혼합물을 H_2(50 psi) 하에 50℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜, **A008Bi_2**를 얻었고, 이를 다음 단계를 위해서 사용하였다.

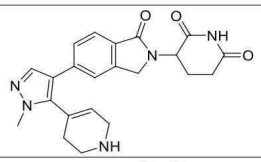
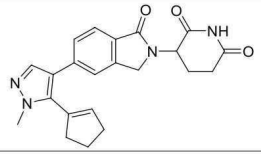
[1589] **단계 3 고리 폐쇄**

[1590] 

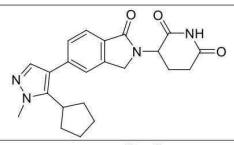
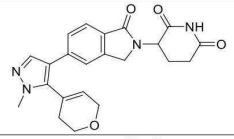
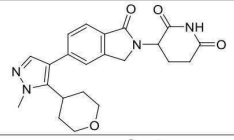
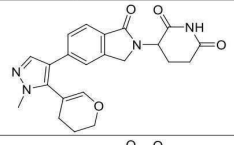
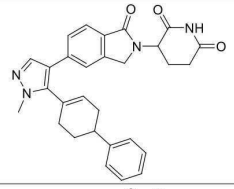
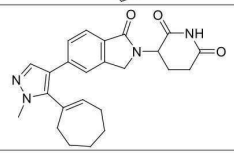
A008Bi_2 A008Bi2

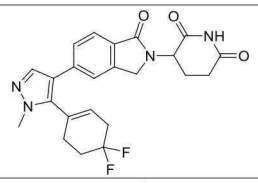
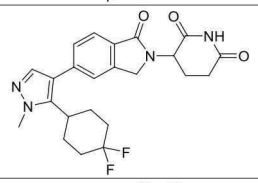
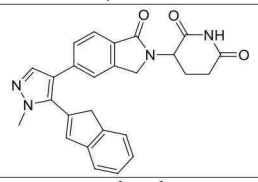
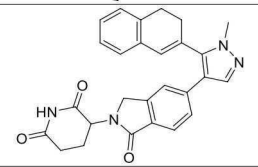
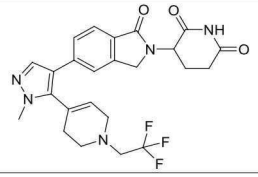
[1591] CH_3CN(1.00 mL) 중의 **A008Bi_2**(0.10 mmol, 1.00 eq.)의 용액에, $TsOH.H_2O$(0.80 mmol, 8.00 eq.)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 스폿을 LCMS에 의해서 체크하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 분취용-HPLC에 의해서 정제하여 요망되는 생성물을 수득하였다.

[1592]

실시예	구조식	MW+1 관찰됨	단계 2 조건
690		406.3	
691		391.2	

[1593]

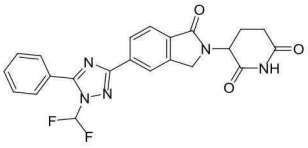
실시예	구조식	MW+1 관찰됨	단계 2 조건
692		393.3	1
693		407.2	
694		409.3	2
695		407.2	
696		481.3	
697		419.3	

실시예	구조식	MW+1 관찰됨	단계 2 조건
698		441.3	
699		443.3	2
700		439.3	
701		453.3	
702		488.3	

[1594]

[1595] **실시예 703**

[1596] **3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1597]

[1598] **A. 3-브로모-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH(4.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.20 mmol, 1.00 eq), 페닐보론산(403mg, 3.31 mmol, 1.50 eq) 및 CsF(669 mg, 4.41 mmol, 162 μL, 2.00 eq)의 용액에, $(PPh_3)_2PdCl_2$(154 mg, 220 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1 시간 동안 MW 중에서 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 40: 1 내지 10: 1, TLC : 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(440 mg, 1.96 mmol, 29.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 225.9 $(M+H)^+$, ($C_8H_6BrN_3$).

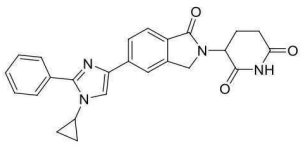
[1599] **B. 3-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: ACN(10.0 mL) w중의 3-브로모-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸(440 mg, 1.96 mmol, 1.00 eq) 및 KF (228 mg, 3.93 mmol, 92.0 μL, 2.00 eq)의 용액에. 혼합물을 무색 오일이 형성될 때까지 교반시켰다. 이어서, 디에틸 (브로모디플루오로메틸)포스포네이트(576 mg, 2.16 mmol, 1.10 eq)를 혼합물에 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2,석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 200: 1 내지 8: 1, TLC:석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8: 1, R_f = 0.55)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 347 μmol, 17.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.3% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.27 - 6.98 (m, 1H).

(ESI$^+$) *m/z*: 274.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_6BrF_2N_3$).

[1600] **C. 3-(5-(1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-1-(디플루오로메틸)-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸(80 mg, 291 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(216 mg, 583 μmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(185 mg, 875 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(24.4 mg, 29.1 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 26.0% - 56.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(45.6 mg, 104 μmol, 35.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.45 - 8.28 (m, 2H), 8.26 - 7.86 (m, 2H), 7.81 - 7.80 (m, 2H), 7.68 - 7.65 (m, 3H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.40 (m, 1H), 2.07 - 2.04 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 438.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{17}F_2N_5O_3$).

[1601] **실시예 704**

[1602] **3-(5-(1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1603]

[1604] **A. 2,4,5-트리브로모-1-사이클로프로필-1H-이미다졸**: DCE(100 mL) 중의 2,4,5-트리브로모-1H-이미다졸(5.00 g, 16.4 mmol, 1.00 eq), 사이클로프로필보론산(4.23 g, 49.2 mmol, 3.00 eq), 2-(2-피리딜)피리딘(2.56 g, 16.4 mmol, 1.00 eq) 및 Na_2CO_3(5.22 g, 49. 2 mmol, 3.00 eq)의 용액에, $Cu(OAc)_2$(2.98 g, 16.4 mmol, 1.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, TLC : 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.00 g, 2.87 mmol, 17.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.0% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.23 - 3.18 (m, 1H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 344.6 $(M+H)^+$, ($C_6H_5Br_3N_2$).

[1605] **B. 4,5-디브로모-1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸**: Tol.(10.0 mL) 및 MeOH(2.00 mL) 중의 2,4,5-트리브로모-1-사이클로프로필-1H-이미다졸(800 mg, 2.32 mmol, 1.00 eq), 페닐보론산(311 mg, 2.55 mmol, 1.10 eq) 및 Na_2CO_3(2 M, 2.32 mL, 2.00 eq)의 용액에, $Pd(PPh_3)_4$(268 mg, 232 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, TLC : 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(160 mg, 378 μmol, 16.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 81.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 - 7.72 (m, 2H), 7.50 - 7.47 (m, 3H), 3.61 - 3.56(m, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.58 - 0.56 (m, 2H).. (ESI$^+$) *m/z*: 342.8 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{10}Br_2N_2$).

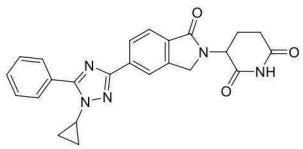
[1606] **C. 4-브로모-1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸**: THF(5.00 mL) 중의 4,5-디브로모-1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸(160 mg, 467 μmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, BuLi(2.5 M, 205 μL, 1.10 eq)를 반응 혼합물에

-70℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10:1, R_f = 0.40)에 의해서 정에하여, 표제 화합물(100 mg, 353 μmol, 75.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 - 7.83 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 4H), 3.71 - 3.66(m, 1H), 0.97 - 0.95 (m, 2H), 0.85 - 0.83 (m, 2H).. (ESI$^+$) *m/z*: 264.9 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{11}BrN_2$).

[1607] **D. 3-(5-(1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-사이클로프로필-2-페닐-1H-이미다졸(90.0 mg, 342 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(379 mg, 1.03 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(217 mg, 1.03 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(28.6 mg, 34.2 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 15.0% - 35.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(7.30 mg, 16.2 μmol, 4.75% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}HNMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.21 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.97 (m, 3H), 7.96 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.58 (s, 3H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 2H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 427.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{22}N_4O_3$).

[1608] **실시예 705**

[1609] **3-(5-(1-사이클로프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1610]

[1611] **A. 3,5-디브로모-1-사이클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸**: 디옥산(100 mL) 중의 3,5-디브로모-1H-1,2,4-트리아졸(5.00 g, 22.0 mmol, 1.00 eq), 사이클로프로필보론산(18.9 g, 220 mmol, 10.0 eq), $Cu(OAc)_2$(4.80 g, 26.4 mmol, 1.20 eq), 2-(2-피리딜)피리딘(4.13 g, 26.4 mmol, 1.20 eq) 및 Na_2CO_3(5.84 g, 55.1 mmol, 2.50 eq)의 용액을 70℃에서 3 시간 동안 O_2 하에 교반시켰다. 그 후에, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석시키고, 암모늄 클로라이드 포화용액(100 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 50: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(6.00 g, 5.99 mmol, 27.2% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 - 3.47 (m, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.18 - 1.16 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 267.8 $(M+H)^+$, ($C_5H_5Br_2N_3$).

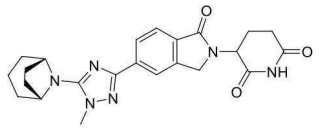
[1612] **B. 3-브로모-1-사이클로프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: MeOH(4.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-사이클로프로필-1,2,4-트리아졸(0.40 g, 1.50 mmol, 1.00 eq), 페닐보론산(146 mg, 1.20 mmol, 0.80 eq)의 용액에, CsF(455 mg, 3.00 mmol, 110 μL, 2.00 eq) 및 $(PPh_3)_2PdCl_2$(105 mg, 149 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 N_2 하에 MW 중에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 20: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.75 g, 2.84 mmol, 47.3% 수

율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.53 - 7.51 (m, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 1.25 - 1.21 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 264.4 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{10}BrN_3$).

[1613] **C. 3-(5-(1-사이클로프로필-5-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(8.00 mL) 및 H_2O(0.40 mL) 중의 3-브로모-1-사이클로프로필-5-페닐-1,2,4-트리아졸(0.40 g, 1.51 mmol, 1.00 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.40 g, 3.79 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(126 mg, 151 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(642 mg, 3.03 mmol, 2 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 50: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, Rf = 0.40) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 11 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 20-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(8.92 mg, 20.7 μmol, 1.37% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.03 - 8.00 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7 .60 - 7.54 (m, 3H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.43 - 2.39 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.13 - 1.10 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 428.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{21}N_5O_3$).

[1614] **실시예 706**

[1615] **3-(5-(5-((1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1616] 

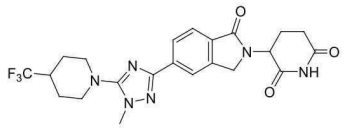
[1617] **A. (1R,5S)-8-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄:** NMP(8.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(860 mg, 6.23 mmol, 3.00 eq)의 용액에, (1R,5S)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(306 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 MW 중에서 0.75 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(5 x 15.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 31-61% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(340 mg, 1.25 mmol, 30.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.38 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.98 (m, 4H), 1.74 - 0.88 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 271.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{15}BrN_4$).

[1618] **B. 3-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 (1S,5R)-8-(5-브로모-2-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(320 mg, 1.18 mmol, 1.00 eq) ,3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(873 mg, 2.36 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(501 mg, 2.36 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(197 mg, 236 μmol, 0.20 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 16 - 46% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(440 mg, 990 μmol, 83.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.77 - 7.75 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.53 -

4.34 (m, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 - 2.87 (m, 1H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 2.03 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 5H), 1.50 - 1.47 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 435.2 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{26}N_6O_3$).

[1619] **실시예 707**

[1620] **3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

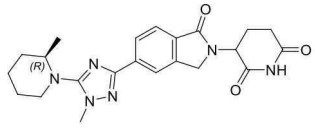
[1621] 

[1622] **A. 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘**: NMP(8.00 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(0.50 g, 2.08 mmol, 1.00 eq), 4-(트리플루오로메틸)피페리딘(317 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)의 용액을 145℃에서 0.75 시간 동안 MW 중에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 50: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20:1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.40 g, 1.28 mmol, 61.5% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 (s, 3H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.24 - 2.21 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H). *m/z*: 314.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_{12}BrF_3N_4$).

[1623] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘(0.40 g, 1.28 mmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.18 g, 3.19 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(106 mg, 127 μmol, 0.10 eq), K_3PO_4(542 mg, 2.55 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 80: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 20-50% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(257 mg, 530 μmol, 41.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.3% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 477.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{23}F_3N_6O_3$).

[1624] **실시예 708**

[1625] **3-(5-(1-메틸-5-((S)-2-메틸피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1626] 

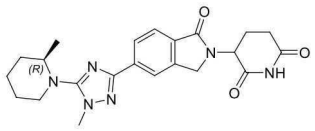
[1627] **A. (S)-1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-메틸피페리딘**: NMP(10.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸

-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), (S)-2-메틸피페리딘(226 mg, 2.28 mmol, 269 μL, 1.10 eq) 및 K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)의 용액에. 혼합물을 160℃에서 2 시간 동안 MW 중에서 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 17 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 34.0% - 54.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(280 mg, 1.07 mmol, 25.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.87 - 2.84 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 2H), 1.59 - 1.55 (m 2H), 1.41 - 1.39 (m, 2H), 0.96 - 0.95 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 261.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{15}BrN_4$).

[1628] **B. 3-(5-(1-메틸-5-((S)-2-메틸피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 (S)-1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-메틸피페리딘(140 mg, 0.54 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(0.50 g, 1.35 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(344 mg, 1.62 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(45.1 mg, 54.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 25.0% - 55.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(131 mg, 310 μmol, 57.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 - 10.99 (m, 1H), 8.14 - 8.13 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 2H),3.73 (s, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.45 - 1.44 (m, 2H), 1.01 - 1.00 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 423.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{26}N_6O_3$).

[1629] **실시예 709**

[1630] **3-(5-(1-메틸-5-((R)-2-메틸피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1631] 

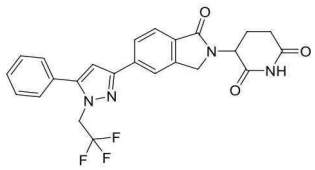
[1632] A. (R)-1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-메틸피페리딘: NMP(10.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq), (R)-2-메틸피페리딘(205 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, K_2CO_3(574 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 160℃에서 MW 중에서 0.75 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 15.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(5 x 15.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 32 - 62% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(230 mg, 845 μmol, 20.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.3% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.69 (s, 3H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 1H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 4H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 0.99 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 261.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{15}BrN_4$).

[1633] **B. 3-(5-(1-메틸-5-((R)-2-메틸피페리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 (R)-1-(3-브로모-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-2-메틸피페리딘(200 mg, 771 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)

피페리딘-2,6-디온(714 mg, 1.93 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(327 mg, 1.54 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(129 mg, 154 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 12 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 18-48% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(236 mg, 548 μmol, 71.0% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 - 8.0 7(m, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.35 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.88 (m, 2H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.77 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.62 (m, 4H), 1.45 - 1.42(m, 2H), 1.01 (s, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 423.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{26}N_6O_3$).

[1634] **실시예 710**

[1635] **3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

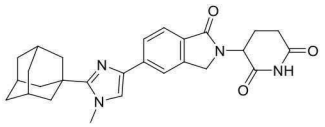
[1636] 

[1637] **A. 3-아이오도-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸**: DMF(120 mL) 중의 3-아이오도-5-페닐-1H-피라졸(6.00 g, 16.9 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(4.33 g, 18.6 mmol, 1.10 eq) 및 Cs_2CO_3(16.5 g, 50.9 mmol, 3.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaCl 포화 수용액(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.40(석유 에테르: 에틸 아세테이트= 10:1)) 및 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트= 10:1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(620 mg, 1.53 mmol, 8.99% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 86.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.46 (m, 5H), 6.72 (s, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 353.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_8F_3IN_2$).

[1638] **B. 3-(1-옥소-5-(5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-3-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 3-아이오도-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸(600 mg, 1.48 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.37 g, 3.69 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(123 mg, 147 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(627 mg, 2.95 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 33 - 63% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(85.4 mg, 182 μmol, 12.3% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 3H), 4.47 (dd, J = 51.6, 17.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 469.4 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{19}F_3N_4O_3$).

[1639] **실시예 711**

[1640] **3-[5-[2-(1-아다만틸)-1-메틸-이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1641] 

[1642] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸-아다만탄-1-카르복스아미드**: DMF(50.0 mL) 중의 아다만탄-1-카르복실산(10.0 g, 55.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 2,2-디메톡시-N-메틸-에탄아민(7.93 g, 66.5 mmol, 8.56 mL, 1.20 eq), HOBt(9.00 g, 66.5 mmol, 1.20 eq)를 첨가하고, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, EDCI(12.7 g, 66.5 mmol, 1.20 eq)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 10 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 층을 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100/1 내지 50/1, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 2/1, R_f = 0.70)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(11.0 g, 39.0 mmol, 70.4% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 - 4.40 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.27 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 10H), 1.66(s, 5H). (ESI$^+$) *m/z*: 281.2 $(M+H)^+$, ($C_{16}H_{27}NO_3$).

[1643] **B. 2-(1-아다만틸)-1-메틸-이미다졸**: AcOH(220 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸-아다만탄-1-카르복스아미드(11.0 g, 39.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NH_4OAc(60.2 g, 781 mmol, 20.0 eq)를 첨가하고, 혼합물을 125℃에서 10 시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 10 M NaOH 수용액으로 pH = 7로 조정하고, DCM(30.0 ml x 3)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100/1 내지 2/1, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1/1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.30 g, 8.92 mmol, 22.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 83.9% 순도)을 갈색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6) δ 6.90 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.13 - 2.03 (m, 9H), 1.79 - 1.69 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 217.0 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{20}N_2$).

[1644] **C. 2-(1-아다만틸)-4,5-디브로모-1-메틸-이미다졸(3 개의 반응을 동시에 수행함)**: THF(5.00 mL) 중의 2-(1-아다만틸)-1-메틸-이미다졸(300 mg, 1.37 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(537 mg, 3.02 mmol, 2.20 eq)를 0℃에서 첨가하고, 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜, 표제 화합물(1.00 g, 2.54 mmol, 61.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.1% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 374.8 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{18}Br_2N_2$).

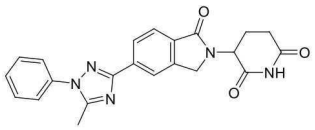
[1645] **D. 2-(1-아다만틸)-4-브로모-1-메틸-이미다졸**: THF(5.00 mL) 중의 2-(1-아다만틸)-4,5-디브로모-1-메틸-이미다졸(700 mg, 1.87 mmol, 1.00 eq)의 용액, 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, 혼합물에 n-BuLi(2.50 M, 1.50 mL, 2.00 eq)를 첨가하고, 이어서, 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 40.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 Pre-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f=0.4)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(500 mg, 1.61 mmol, 85.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 94.8% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6) δ 6.69 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.10 (s, 9H), 1.77 (s, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 296.8 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{19}N_2Br$).

[1646] **E. 3-[5-[2-(1-아다만틸)-1-메틸-이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(3 개의 반응을 동시에 수행함)**: 디옥산(1.50 mL) 및 H_2O(0.07 mL) 중의 2-(1-아다만틸)-4-브로모-1-메틸-이미다졸(20 mg, 64.22 μmol, 1 eq), 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온

(59.4 mg, 160 μmol, 2.50 eq), K_3PO_4(27.2 mg, 128 μmol, 2.00 eq)의 용액에, RuPhos Pd G_3(5.37 mg, 6.42 μmol, 0.10 eq)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm, 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 4% - 34% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(10.7 mg, 22.3 μmol, 11.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 95.1% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.12 - 5.07 (m, 1H), 4.48 - 4.30 (m, 2H), 3.82 (s,3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.05 (d, J = 16 Hz,10H),1.76 (s, 6 H). (ESI$^+$) m/z: 459.1 $(M+H)^+$, ($C_{27}H_{30}N_4O_3$).

[1647] **실시예 712**

[1648] **3-(5-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 합성**

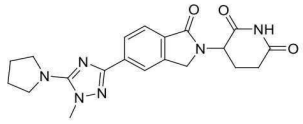
[1649] 

[1650] **A. 3-브로모-5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸**: 디옥산(16.0 mL) 중의 3-브로모-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸(500 mg, 3.08 mmol, 1.00 eq), 페닐보론산(1.50 g, 12.3 mmol, 4.00 eq), Na_2CO_3(818 mg, 7.72 mmol, 2.50 eq) 및 $Cu(OAc)_2$(673 mg, 3.70 mmol, 1.20 eq)의 용액에, TMEDA(430 mg, 3.70 mmol, 559 μL, 1.20 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 10 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 물(30.0 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(350 mg, 1.47 mmol, 47.6% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 - 7.37 (m, 5H), 2.53 (s, 3H). (ESI$^+$) m/z: 237.9 $(M+H)^+$, ($C_9H_8BrN_3$).

[1651] **B. 3-(5-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸(150 mg, 630 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(583 mg, 1.58 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(401 mg, 1.89 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3 Ru-Phos-Pd-G_3(52.7 mg, 63.0 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.50% TFA를 함유하는 물 중의 19% - 49% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(89.7 mg, 223 μmol, 35.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 - 8.21 (m, 1H), 7.84 - 7.82 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 2H),7.63 - 7.55 (m, 3H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H). (ESI+) m/z: 419.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}FN_4O_3$).

[1652] **실시예 713**

[1653] **3-(5-(1-메틸-5-(피롤리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

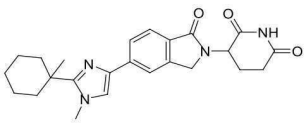
[1654] 

[1655] **A. 3-브로모-1-메틸-5-(피롤리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸**: NMP(10.0 mL) 중의 3,5-디브로모-1-메틸-1,2,4-트리아졸(500 mg, 2.08 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 피롤리딘(147 mg, 2.08 mmol, 173 μL, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(573 mg, 4.15 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 반응기에서 140℃에서 0.75 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaCl 포화 수용액(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 1: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1))에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 1.28 mmol, 59.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.8% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.69 (s, 3H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 1.89 - 1.84 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 232.1 $(M+H)^+$, ($C_7H_{11}BrN_4$).

[1656] **B. 3-(5-(1-메틸-5-(피롤리딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 3-브로모-1-메틸-5-피롤리딘-1-일-1,2,4-트리아졸(500 mg, 1.93 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.78 g, 4.81 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(161 mg, 192 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(817 mg, 3.85 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.50) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.5% TFA를 함유하는 물 중의 1 - 30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(52.8 mg, 129 μmol, 6.71% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.4% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 51.2, 18.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 4H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 4H). (ESI$^+$) *m/z*: 395.4 $(M+H)^+$, ($C_{20}H_{22}N_6O_3$).

[1657] **실시예 714**

[1658] **3-(5-(1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1659] 

[1660] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N,1-디메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드**: DMF(50.0 mL) 중의 1-메틸사이클로헥산-1-카르복실산(5.00 g, 35.1 mmol, 1.00 eq), 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민(5.03 g, 42.2 mmol, 5.42 mL, 1.20 eq) 및 HOBt(5.70 g, 42.2 mmol, 1.20 eq)의 용액에, EDCI(8.09 g, 42.2 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(300 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100: 1 내지 5: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 5:1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(16.1 g, 66.1 mmol, 62.2% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.56 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.42 (m, 2H), 4.41 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 1.52 - 1.36 (m, 10H), 1.33 - 1.32 (m, 3H), (ESI$^+$) *m/z*: 244 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{25}NO_3$).

[1661] **B. 1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: AcOH(200 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N,1-디메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(10.0 g, 41.0 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NH_4OAc(63.3 g, 821 mmol, 20.0 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 pH=7까지 10N NaOH 용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트(3 x 300 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 300 mL) 로 세척하고, Na_2SO_4

상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 =200: 1 내지 15: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 =15: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(300 mg, 1.46 mmol, 3.55% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 86.7% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.94 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 368 (s, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 10H), 1.19 (s, 3H) (ESI$^+$) *m/z*: 179.1 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{18}N_2$).

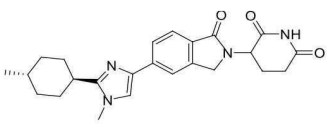
[1662] **C. 4,5-디브로모-1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: DMF(5.00 mL) 중의 1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(100 mg, 560 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(199 mg, 1.12 mmol, 2.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 $Na_2S_2O_3$ 및 K_2CO_3 포화 수용액(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =5:1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(60.0 mg, 178 μmol, 31.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 338 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{16}Br_2N_2$).

[1663] **D. 4-브로모-1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: THF(2.00 mL) 중의 4,5-디브로모-1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(60 mg, 178 μmol, 1.00 eq)의 용액에, 이어서, n-BuLi(2.50 M, 78.5 μL, 1.10 eq)를 반응 혼합물에 -78℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 - 78℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =5: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(30.0 mg, 90.5 μmol, 50.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 77.6% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.41 (s, 6H), 1.59 - 1.43 (m, 10H), 1.28 (s, 3H), (ESI$^+$) *m/z*: 259.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{17}BrN_2$).

[1664] **E. 3-(5-(1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(1.00 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-2-(1-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(30.0 mg, 116 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(107 mg, 291 μmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(74.2 mg, 349 μmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(9.76 mg, 11.6 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 3 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 13.0% - 33.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(14.7 mg, 33.1 μmol, 29.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 - 11.0 (m, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 4H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 3H), 2.93 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.41 (m, 1H), 2.28 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 8H), 1.42 - 1.37 (m, 3H),. (ESI$^+$) *m/z*: 421.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{28}N_4O_3$).

[1665] **실시예 715**

[1666] **3-(5-(1-이소프로필-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1667] 

[1668] **A. (1r,4r)-N-(2,2-디메톡시에틸)-N,4-디메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드**: DMF(50.0 mL) 중의 (1r,4r)-4-메틸사이클로헥산-1-카르복실산(5.00 g, 35.1 mmol, 1.00 eq), 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민(5.03 g,

42.2 mmol, 5.42 mL, 1.20 eq) 및 HOBt(5.70 g, 42.2 mmol, 1.20 eq)의 용액에, EDCI(8.09 g, 42.2 mmol, 1.20 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(80.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 40.0 mL), Na_2CO_3 포화 수용액(2 x 40.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(12.0 g, 미정제) 을 무색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 244.18 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{25}NO_3$).

[1669] **B. 1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: AcOH(120 mL) 중의 N_2 하의 (1r,4r)-N-(2,2-디메톡시에틸)-N,4-디메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(6.00 g, 24.6 mmol, 1.00 eq), NH_4OAc(19.0 g, 246 mmol, 10.0 eq)의 용액에. 혼합물을 110℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 80.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(3 x 80.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18(250 x 70m m,10 um) 및 25 mL/min의 유량으로 20 분에 걸쳐서 0.05% NH_4HCO_3을 함유하는 물 중의 25% - 55% 아세토니트릴의 구배)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.20 g, 3.36 mmol, 13.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 84.5% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.93 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.88 - 1.84 (m, 4H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.93 - 0.92 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 179.15 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{18}N_2$).

[1670] **C. 4,5-디브로모-1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: DMF(3.00 mL) 중의 1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(300 mg, 1.68 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(688 mg, 3.87 mmol, 2.30 eq)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 5.0% K_2CO_3(aq, 5.00 mL), 10% $Na_2S_2O_3$(aq, 10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 10.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.25)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(200 mg, 594 μmol, 35.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.55 (s,3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 4H), 1.70 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.54 (m, 1H), 1.03 - 1.00 (m, 2H), 0.92 - 0.91 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 336.7 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{16}Br_2N_2$).

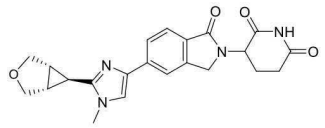
[1671] **D. 4-브로모-1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 4,5-디브로모-1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(480 mg, 1.43 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 685 μL, 1.20 eq)를 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1 시간 동안 N2 하에 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(10.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 5.00 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 10.0 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(220 mg, 855 μmol, 59.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.71 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.86 - 1.80 (m, 4H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 1H), 1.03 - 1.01 (m, 2H), 0.93 - 0.91 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 258.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{17}BrN_2$).

[1672] **E. 3-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-1-메틸-2-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-1H-이미다졸(220 mg, 855 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(665 mg, 1.80 mmol, 2.10 eq) 및 K_3PO_4(363 mg, 1.71 mmol, 2.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(143 mg, 171 μmol, 0.20 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하여 액체를 수집하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 14 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하

는 물 중의 13-43% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(110 mg, 260 μmol, 30.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.7% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. 1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91 - 7.85 (m, 2H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.96 - 2.93 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.44 (m, 1H), 2.01 - 2.94 (m, 3H), 1.83 - 1.80 (m, 4H), 1.73 - 1.70 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 2H), 0.95 - 0.93 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 421.2 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{28}N_4O_3$).

[1673] **실시예 716**

[1674] **3-(5-(2-((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1675] 

[1676] **A. 3차-부틸 (1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르보닐 클로라이드**: DCM(2.00 mL) 중의 (1S,5R)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산(300 mg, 2.34 mmol, 1.00 eq)의 혼합물에, $SOCl_2$(1.60 M, 2.20 mL, 1.50 eq)를 N_2 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜, 표제 화합물(300 mg, 2.05 mmol, 87.4% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 147.2 $(M+H)^+$, ($C_6H_7ClO_2$).

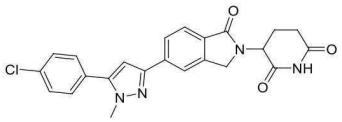
[1677] **B. 3차-부틸 4-(5-(N-((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르보닐)-N-메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-아미노-5-옥소펜타노에이트**: DCM(3.00 mL) 중의 TEA(237 mg, 2.35 mmol, 4.00 eq) 및 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(250 mg, 586 μmol, 1.00 eq, HCl)의 혼합물을 0℃로 냉각시키고, (1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카르복실산(258 mg, 1.76 mmol, 3.00 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 10.0 mL의 H_2O에 붓고, EtOAc(3 x 15.0 ml)로 추출하고, Na_2SO_4에 의해서 건조시키고, 농축시켜, 표제 화합물(150 mg, 300 μmol, 51.1% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 500.1 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{33}N_3O_7$).

[1678] **C. 4-(5-(2-((1R,5S,6r)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-아미노-5-옥소펜탄산**: ACN(5.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[1-메틸-2-[(1R,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]이미다졸-4-일]-1-옥소이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(200 mg, 416 μmol, 1.00 eq) 및 TsOH(716 mg, 4.16 mmol, 10.0 eq)의 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(100 mg, 234 μmol, 56.6% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 425.2 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{24}N_4O_5$).

[1679] **D. 3-(5-(2-((1R,5S,6s)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온)**: ACN(3.00 mL) 중의 5-아미노-4-[5-[1-메틸-2-[(1R,5S)-3-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-6-일]이미다졸-4-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜탄산(100 mg, 235 μmol, 1.00 eq) 및 CDI(152 mg, 942 μmol, 4.00 eq)의 혼합물을 100℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(13.8 mg, 33.7 μmol, 45.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.40 - 4.39 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 2.95 - 2.92 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 407.1 $(M+H)^+$, ($C_{22}H_{22}N_4O_4$).

[1680] **실시예 717**

[1681] **3-(5-(5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1682] 

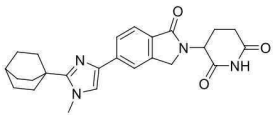
[1683] **A. 5-(4-클로로페닐)-3-아이오도-1H-피라졸**: ACN(250 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-1H-피라졸-3-아민(5.00 g, 25.8 mmol, 1.00 eq) 및 TsOH(11.1 g, 64.5 mmol, 2.50 eq)의 용액에, H_2O(25.0 mL) 중의 $NaNO_2$(4.45 g, 64.5 mmol, 2.50 eq)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 H_2O(25.0 mL) 중의 NaI(19.3 g, 129 mmol, 5.00 eq)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(500 mL)에 0℃에서 붓고, 이어서, DCM(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 $Na_2S_2O_3$(3 x 300 mL)의 용액에 의해서 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 20: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3.50 g, 11.3 mmol, 43.8% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 6.70 (s, 1H). *m/z*: 204.8 $(M+H)^+$, ($C_9H_6ClIN_2$).

[1684] **B. 5-(4-클로로페닐)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸**: DMF(30.0 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-3-아이오도-1H-피라졸(3.00 g, 9.85 mmol, 1.00 eq) 및 K_2CO_3(2.72 g, 19.7 mmol, 2.00 eq)의 용액에, MeI(6.99 g, 49.2 mmol, 5.00 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(100 mL)에 붓고, 이어서, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 50: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 8:1, R_f = 0.40) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (200 mm x 40 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 40-70% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(0.50 g, 1.57 mmol, 15.9% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.87 (s, 3H). *m/z*: 318.7 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_8ClIN_2$).

[1685] **C. 3-(5-(5-(4-클로로페닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 5-(4-클로로페닐)-3-아이오도-1-메틸-1H-피라졸(300 mg, 941 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(871 mg, 2.35 mmol, 2.50 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(157 mg, 188 μmol, 0.20 eq), K_3PO_4(399 mg, 1.88 mmol, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 6 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 35-65% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(17.9 mg, 41.1 μmol, 4.37% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.8% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H). (ESI^+) *m/z*: 435.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{19}ClN_4O_3$)

[1686] **실시예 718**

[1687] **3-(5-(2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1688] 

[1689] **A. 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐 클로라이드**: DCM(2.00 mL) 중의 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(200 mg, 1.30 mmol, 1.00 eq)의 용액에 $SOCl_2$(1.6 M, 2.03 mL, 2.50 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(200 mg, 1.16 mmol, 220 nm에서의 LCMS에서 89.3% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 173.1 $(M+H)^+$, ($C_9H_{13}ClO$).

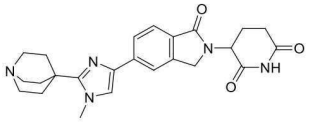
[1690] **B. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-N-메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: DCM(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(165 mg, 387 μmol, 1.00 eq, HCl) 및 TEA(392 mg, 3.87 mmol, 539 μL, 10.0 eq)의 용액에, DCM(2.00 mL) 중의 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐 클로라이드(200 mg, 1.16 mmol, 3.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 20: 1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 표제 화합물(160 mg, 273 μmol, 70.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 90.0% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 526.2 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{39}N_3O_6$)

[1691] **C. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: N_2 하의 $HCONH_2$(10.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-N-메틸글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(190 mg, 361 μmol, 1.00 eq) 및 NH_4OAc(195. mg, 2.53 mmol, 7.00 eq)의 용액에. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(30.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 15: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(130 mg, 233 μmol, 64.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 91.1% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 507.2 $(M+H)^+$, ($C_{29}H_{38}N_4O_4$).

[1692] **D. 3-(5-(2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(6.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(130 mg, 233 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(120 mg, 700 μmol, 3.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 8.0% - 38.0% 아세토니트릴이 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(53.7 mg, 123 μmol, 52.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 - 10.97 (m, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.81 (m, 2H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 3H), 2.95 - 2.91 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 7H), 1.69 - 1.68 (m, 7H). (ESI^+) *m/z*: 433.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{28}N_4O_3$).

[1693] **실시예 719**

[1694] **3-(5-(1-메틸-2-(퀴뉴클리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1695]

[1696] **A. 퀴뉴클리딘-4-카르보닐 클로라이드**: DCM(2.00 mL) 중의 퀴뉴클리딘-4-카르복실산(200 mg, 1.04 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에, $SOCl_2$(1.6 M, 2.61 mL, 4.00 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(180 mg, 미정제)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 170.1 $(M-Cl+OMe+H)^+$, ($C_8H_{12}NOCl$).

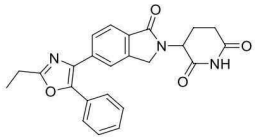
[1697] **B. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(N-메틸-N-(퀴뉴클리딘e-4-카르보닐)글리실)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: DCM(1.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[2-(메틸아미노)아세틸]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(100 mg, 256 μmol, 1.00 eq) 및 퀴뉴클리딘-4-카르보닐 클로라이드(133 mg, 770 μmol, 3.00 eq)의 용액에, TEA(259 mg, 2.57 mmol, 357 μL, 10.0 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(3.00 mL)로 희석시키고, DCM(3 x 5.00 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(130 mg, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 527.1 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{38}N_4O_6$).

[1698] **C. 3차-부틸 5-아미노-4-(5-(1-메틸-2-((1r,4r)-4-(트리플루오로메틸)사이클로헥실)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트**: $HCONH_2$(10.0 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-[2-[메틸(퀴뉴클리딘e-4-카르보닐)아미노]아세틸]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(130 mg, 246 μmol, 1.00 eq)의 용액에, NH4OAc(95.1 mg, 1.23 mmol, 5.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 분취용-HPLC(0.1% FA 조건)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(60.0 mg, 115 μmol, 34.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 97.6% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 508.2 $(M+H)^+$, ($C_{28}H_{37}N_5O_4$).

[1699] **D. 3-(5-(1-메틸-2-(퀴뉴클리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: ACN(2.00 mL) 중의 3차-부틸 5-아미노-4-[5-(1-메틸-2-퀴뉴클리딘-4-일-이미다졸-4-일)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(60.0 mg, 115 μmol, 1.00 eq)의 용액에, TsOH(79.4 mg, 461 μmol, 4.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Waters xbridge(150 mm x 25 mm 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% NH_4HCO_3을 함유하는 물 중의 1-30% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(11.9 mg, 27.2 μmol, 23.2% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.1% 순도)을 오프-화이트 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 5.10 (dd, *J* = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 53.2, 17.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 6H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 434.0 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{27}N_5O_3$.

[1700] **실시예 720**

[1701] **3-(5-(2-에틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1702]

[1703] **A. 2-에틸-5-페닐옥사졸**: DMSO(30.0 mL) 중의 아세토페논(2.04 g, 16.97 mmol, 1.98 mL, 0.50 eq)의 용액에, I_2(8.61 g, 33.9 mmol, 6.84 mL, 1.00 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰

다. 이어서 2-아미노부탄산(3.50 g, 33.9 mmol, 1.00 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 110℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 합한 유기층을 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액(3 x 100 mL)으로 세척하였다. 이어서, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100/1 내지 1/1, TLC: 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.00 g, 5.37 mmol, 15.8% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 93.0% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*: 174.0 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{11}NO$).

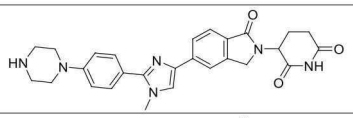
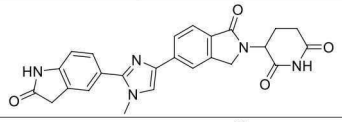
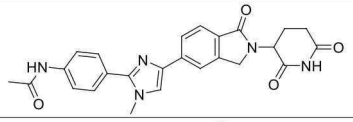
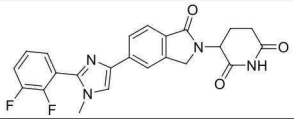
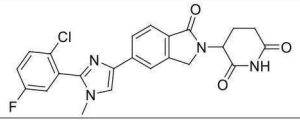
[1704] **B. 4-브로모-2-에틸-5-페닐옥사졸**: ACN(12.0 mL) 중의 2-에틸-5-페닐옥사졸 (1.00 g, 5.37 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.24 g, 6.98 mmol, 1.30 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 70℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5: 1; R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 표제 화합물(650 mg, 2.49 mmol, 46.4% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 96.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*: 251.9 $(M+H)^+$, ($C_{11}H_{10}BrNO$).

[1705] **C. 3-(5-(2-에틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2, 6-디온**: 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-브로모-2-에틸-5-페닐옥사졸 (300 mg, 1.19 mmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(881 mg, 2.38 mmol, 2.00 eq) 및 K_3PO_4(758 mg, 3.57 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(99.5 mg, 119 μmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 29-59% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(229 mg, 542 μmol, 45.5% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.1% 순도). ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.44 (m, 3H), 5.15 - 5.10 (m, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 2H),2.91-2.85 (m, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.04 - 2.02 (m, 1H), 1.36 - 1.32 (m, 3H). (ESI$^+$) *m/z*: 416.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{21}N_3O_4$).

[1706] **실시예 721-725**

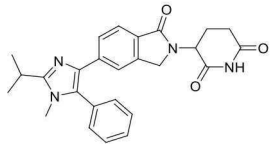
[1707] 실시예 721-725의 화합물을 실시예 555-587에 기재된 바와 같은 도식 5에 따라서 제조하였다.

[1708]

실시예	구조식	MW+1 (관찰됨)	단계 1 조건
721		485.3	2
722		456.3	2
723		458.3	1
724		437.2	2
725		453.3	2

[1709] **실시예 726**

[1710] **3-(5-(2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1711] 

[1712] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸이소부티르이미다미드**: 2,2-디메톡시-N-메틸-에탄아민(5.00 g, 41.9 mmol, 5.39 mL, 1.00 eq) 및 CuCl(5.19 g, 52.4 mmol, 1.25 mL, 1.25 eq)의 혼합물에, 2-메틸프로판니트릴(3.96 g, 57.3 mmol, 1.37 eq). 반응 혼합물을 85℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 표제 화합물(8.00 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI+) *m/z*: 189.0 $(M+H)^+$, ($C_9H_{20}N_2O_2$).

[1713] **B. 2-이소프로필-1-메틸-1H-이미다졸**: MeOH(40.0 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N,2-디메틸-프로판아미딘(8.00 g, 42.49 mmol, 1.00 eq)의 용액에, HCl(12.0 M, 8.00 mL, 2.26 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 50.0 mL의 물로 희석시켰다. 혼합물을 20℃ 미만의 온도를 유지시키면서 15.0 mL의 50% NaOH 용액으로 pH = 12로 염기성화시켰다. 이어서, 50.0 mL의 디클로로메탄/MeOH(10/1)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 교반시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 디클로로메탄/MeOH(10/1)(2 x 50.0 mL)로 세척하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 50: 1, R_f = 0.45 (디클로로메탄: 메탄올 = 5: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.50 g, 10.7 mmol, 2 단계 동안 16.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 89.0% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI+) *m/z*: 125.0 $(M+H)^+$, ($C_7H_{12}N_2$).

[1714] **C. 2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DMF(28.0 mL) 중의 2-이소프로필-1-메틸-이미다졸(1.40 g, 10.0 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(4.73 g, 30.1 mmol, 3.17 mL, 3.00 eq)의 용액에, $Pd(OAc)_2$(225 mg, 1.00 mmol, 0.10 eq), P(옥솔)$_3$(465 mg, 2.01 mmol, 0.20 eq) 및 K_2CO_3(2.77 g, 20.0 mmol, 2.00 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.40 (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 4.99 mmol, 49.7% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), (ESI+) *m/z*: 201.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{16}N_2$).

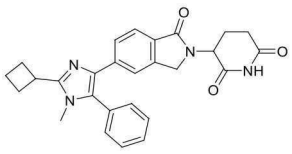
[1715] **D. 4-브로모-2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(10.0 mL) 중의 2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-이미다졸(1.00 g, 4.99 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(933 mg, 5.24 mmol, 1.05 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 20.0 mL의 H_2O로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.70(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(800 mg, 2.51 mmol, 50.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 87.5% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. (ESI+) *m/z*: 279.0 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{15}N_2Br$).

[1716] **E. 3-(5-(2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(8.00 mL) 및 H_2O(0.40 mL) 중의 4-브로모-2-이소프로필-1-메틸-5-페닐-이미다졸(400 mg, 1.25 mmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.16 g, 3.13 mmol, 2.50 eq)의 용액에, K_3PO_4(798 mg, 3.76 mmol, 3.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(209 mg, 250 μmol, 0.20 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을

진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.50 (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)) 및 이어서 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(100 mm x 30 mm 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 8 분에 걸쳐서 0.5% HCl을 함유하는 물 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(220 mg, 448 μmol, 35.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 59.6, 17.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 443.2 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{26}N_4O_3$).

[1717] **실시예 727**

[1718] **3-(5-(2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1719] 

[1720] **A. N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로부탄카르복스이미다미드**: 사이클로부탄카르보니트릴(10 g, 123 mmol, 1.00 eq) 및 2,2-디메톡시-N-메틸에탄-1-아민 (11.7 g, 98.6 mmol, 12.6 mL, 0.80 eq)의 용액에, CuCl(15.2 g, 154 mmol, 3.68 mL, 1.25 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(20.0 g, 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 201.2 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{20}N_2O_2$).

[1721] **B. 2-사이클로부틸-1-메틸-1H-이미다졸**: N_2 하의 MeOH(40.0 mL) 및 HCl(24.7 mL) 중의 N-(2,2-디메톡시에틸)-N-메틸사이클로부탄카르복스이미다미드(20 g, 99.8 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 혼합물을 80℃에서 6 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 50 % 수성 NaOH에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 500: 1 내지 20: 1, TLC: 디클로로메탄: 메탄올 =20: 1, R_f = 0.20)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(4.00g, 29.2.mmol, 29.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.5% 순도)을 갈색 오일로서 수득하였다. (ESI$^+$) m/z: 137.1 $(M+H)^+$, ($C_8H_{12}N_2$).

[1722] **C. 2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: DMF(15.0 mL) 중의 2-사이클로부틸-1-메틸-1H-이미다졸(1.00 g, 7.34 mmol, 1.00 eq) 및 브로모벤젠(3.46 g, 22.0 mmol, 2.32 mL 3.00 eq)의 용액에, P(옥솔)$_3$(340 mg, 1.47 mmol, 0.20 eq), K_2CO_3(2.03 g, 14.6 mmol, 2.00 eq) 및 $Pd(OAc)_2$(164 mg, 0.74 mmol, 0.10 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하였다. 반응 혼합물을 H_2O(60.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =50: 1 내지 0:1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =3: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(2.10g, 8.52 mmol, 58.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 86.1% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 - 7.40 (m, 4H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.36 - 2.29 (m, 4H), 2.02 - 1.99 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H). (ESI$^+$) m/z: 213.0 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{16}N_2$).

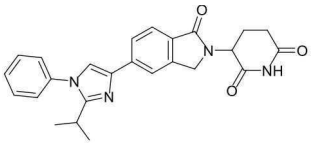
[1723] **D. 4-브로모-2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸**: ACN(10.0 mL) 중의 2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(750 mg, 3.04 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(568 mg, 3.19 mmol, 1.06 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(60.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 60 mL)로

추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 분취용-TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(720 mg, 2.23 mmol, 73.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 90.2% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. (ESI$^+$) *m/z*: 291.0 $(M+H)^+$, ($C_{14}H_{15}BrN_2$).

[1724] **E. 3-(5-(2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(6.00 mL) 및 H_2O(0.30 mL) 중의 4-브로모-2-사이클로부틸-1-메틸-5-페닐-1H-이미다졸(300 mg, 927 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(858 mg, 2.32 mmol, 2.50 eq) 및 K_3PO_4(590 mg, 2.78 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(77.5 mg, 92.7 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 19-49% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(385 mg, 840 μmol, 90.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.2% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.72- 7.68 (m, 4H), 7.45 - 7.42 (m, 3H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 3H), 2.46 - 2.42 (m, 3H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 1.99 - 1.93 (m, 2H). (ESI$^+$) *m/z*: 455.2 $(M+H)^+$, ($C_{27}H_{26}N_4O_3$).

[1725] **실시예 728**

[1726] **3-(5-(2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1727]

[1728] **A. 2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸:** MeOH (150 mL) 중의 2-이소프로필-1H-이미다졸(5.00 g, 45.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 페닐보론산(4.70 g, 38.5 mmol, 0.85 eq) 및 Cu_2O(324 mg, 2.27 mmol, 231 μL, 0.0500 eq)를 25℃에서 O_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 O_2(15 Psi) 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE/EtOAc = 100/0 내지 85/15, TLC: PE/EtOAc = 1/1, R_f= 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(2.68 g, 14.3 mmol, 31.5% 수율, 99.4% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H),1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 187.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{14}N_2$).

[1729] **B. 5-브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸:** ACN(10.0 mL) 중의 2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(1.00 g, 5.34 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(997 mg, 5.60 mmol, 1.05 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물(50.0 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 50.0 mL)로 추출하여 유기층을 얻었고, 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE/EtOAc = 100/0 내지 94.1/5.9, TLC: PE/EtOAc = 4/1, R_f= 0.60)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 4.15 mmol, 77.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 100% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.59 - 7.56 (m, 3H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) *m/z*: 266.7 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_2Br$).

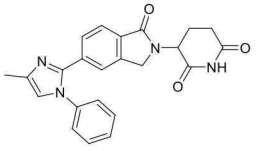
[1730] **C. 4,5-디브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸**: DMF(9.00 mL) 중의 5-브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(900 mg, 3.39 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(724 mg, 4.07 mmol, 1.20 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 EtOAc(30.0 mL)로 희석시키고, 5% K_2CO_3(aq, 30.0 mL)로 세척하고, 10% $Na_2S_2O_3$(aq, 40.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(2 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜, 표제 화합물(1.10 g, 2.78 mmol, 82.0% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 87.1% 순도)을 담황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.63 - 7.59 (m, 3H), 7.46 - 7.44 (m, 2H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 344.6 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{12}N_2Br_2$).

[1731] **D. 4-브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸**: THF(22.0 mL) 중의 4,5-디브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(1.10 g, 2.78 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 1.67 mL, 1.50 eq)를 -75℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 -75℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 NH_4Cl(aq, 50.0 mL)에 0℃에서 붓고, EtOAc(2 x 30.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl 포화 수용액(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, PE/EtOAc = 100/0 내지 98/2, TLC: PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(570 mg, 2.14 mmol, 76.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.45 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 266.7 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_2Br$).

[1732] **E. 3-(5-(2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 749 μmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(693 mg, 1.87 mmol, 2.50 eq)의 용액에, K_3PO_4(318 mg, 1.50 mmol, 2.00 eq) 및 Ru-Phos-Pd-G_3(62.7 mg, 74.9 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 여액을 얻었고, 여액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 100/0 내지 97.5/2.5, TLC: DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.40)에 의해서 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 10-40% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(169 mg, 395 μmol, 52.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 5H), 5.16 (dd, J = 4.8 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 2H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.05 - 2.02 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H),. (ESI$^+$) m/z: 429.2 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{24}N_4O_3$).

[1733] **실시예 729**

[1734] **3-(5-(4-메틸-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1735] 

[1736] **A. 4-메틸-1-페닐-1H-이미다졸**: 디옥산(8.50 mL) 및 톨루엔(42.5 mL) 중의 $Pd_2(dba)_3$(348 mg, 381 μmol, 0.00750 eq) 및 Me_4tBuXPhos(439 mg, 914 μmol, 0.0180 eq)의 용액을 120℃에서 10 분 동안 N_2 하에 교반시켰

다.

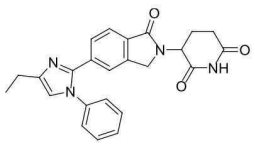
[1737] 4-메틸-1H-이미다졸(5.02 g, 61.1 mmol, 1.20 eq) 및 K_3PO_4(21.5 g, 101 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에, 브로모벤젠(7.98 g, 50.8 mmol, 5.35 mL, 1.00 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 용액 1을 혼합물에 첨가하고, 120℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 H_2O(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 1/0 내지 100/1, TLC: DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(5.00 g, 31.1 mmol, 61.2% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 98.5% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (s, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 2.30 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 159.3 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_{10}N_2$).

[1738] **B. 2-브로모-4-메틸-1-페닐-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 4-메틸-1-페닐-이미다졸(1.00 g, 6.23 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 2.74 mL, 1.10 eq)를 -78℃에서 N2 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 교반시키고, 이어서, THF(10.0 mL) 중의 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로-에탄(1.70 g, 6.54 mmol, 1.05 eq)을 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 10.0 mL의 NH4Cl 포화용액으로 0℃에서 N_2 하에 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 1/0 내지 50/1, TLC: DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 화합물(880 mg, 3.63 mmol, 58.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 97.9% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 2.26 (s, 3H). (ESI+) m/z: 236.9 (M+H)+, ($C_{10}H_9N_2Br$).

[1739] **C. 3-(5-(4-메틸-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(4.00 mL) 및 H_2O(0.200 mL) 중의 2-브로모-4-메틸-1-페닐-이미다졸(200 mg, 825 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(611 mg, 1.65 mmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(350 mg, 1.65 mmol, 2.00 eq) 및 RuPhos-Pd-G_3(69.0 mg, 82.5 μmol, 0.10 eq)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 45℃에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/MeOH = 1/0 내지 100/1, TLC: DCM/MeOH = 15/1, R_f = 0.30). 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 3% - 33% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(120 mg, 301 μmol, 36.4% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 11.0 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 3H), 7.54 - 7.53 (m, 3H), 7.46 - 7.44 (m, 3H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.46 - 4.39(m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 4H), 2.02 - 1.99 (m, 1H). (ESI+) m/z: 400.1 (M+H)+, ($C_{23}H_{20}N_4O_3$).

[1740] **실시예 730**

[1741] **3-(5-(4-에틸-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1742] 

[1743] **A. 4-에틸-1-페닐-1H-이미다졸**: 톨루엔(35.5 mL) 및 디옥산(7.10 mL) 중의 $Pd_2(dba)_3$(285 mg, 311 μmol, 0.0075 eq) 및 Me_4tBuXPhos(359 mg, 747 μmol, 0.018 eq)의 용액을 120℃에서 10 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 4-에틸-1H-이미다졸(4.79 g, 49.83 mmol, 1.2 eq) 및 K_3PO_4(17.6 g, 83.0 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에, 브로모벤젠(6.52 g, 41.5 mmol, 4.37 mL, 1.00 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 용액 1을 혼합물에 첨가하

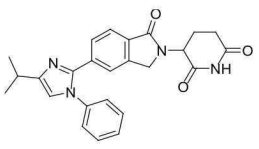
고, 120℃에서 5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(50.0 mL x 2)로 추출하여 유기층을 수집하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100/1 내지 30/1, TLC: 디클로로메탄/메탄올 = 20/1, R_f = 0.29)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(3.00 g, 16.67 mmol, 40.1% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.7% 순도)을 황색 액체로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 172.9 $(M+H)^+$ ($C_{11}H_{12}N_2$).

[1744] **B. 2-브로모-4-에틸-1-페닐-1H-이미다졸**: THF(10.0 mL) 중의 4-에틸-1-페닐-이미다졸(1.00 g, 5.81 mmol, 1.00 eq)의 용액에, n-BuLi(2.50 M, 2.55 mL, 1.10 eq)를 -78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반시켰다, 이어서, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로-에탄(1.58 g, 6.10 mmol, 1.05 eq)을 혼합물에 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 50.0 mL의 NH_4Cl 포화용액으로 0℃에서 N_2 하에 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 EtOAc(20.0 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 7 - 37% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(100 mg, 238 μmol, 미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.37 (m, 5H), 6.89 (s, 1H), 2.68(q, J_1 = 7.6 Hz, J_2= 15.2 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 7.6 Hz, 3H). (ESI^+) *m/z*: 253.0 $(M+H)^+$ ($C_{11}H_{11}N_2Br$).

[1745] **C. 3-(5-(4-에틸-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(2.00 mL) 및 H_2O(0.100 mL) 중의 2-브로모-4-에틸-1-페닐-이미다졸(60.0 mg, 238 μmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(176 mg, 477 μmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(101 mg, 477 μmol, 2.00 eq) 및 RuPhos-Pd-G_3(19.9 mg, 23.8 μmol, 0.10 eq)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 100℃에서 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100/1 내지 30/1, TLC: 디클로로메탄/메탄올 = 15/1, R_f = 0.29)에 의해서 정제하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 3 - 33% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(34.66 mg, 83.3 μmol, 34.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.6% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H) 7.60 - 7.45 (m, 5H), 7.30 - 7.27 (m, 4H), 5.11 - 5.06 (m, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 1.99 (m, 1H), 1.26 (d, J = 7.6 Hz, 3H). (ESI^+) *m/z*: 415.1 $(M+H)^+$, ($C_{24}H_{22}N_4O_3$)

[1746] **실시예 731**

[1747] **3-(5-(4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1748] 

[1749] **A. 4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸**: 톨루엔(13.0 mL) 및 디옥산(2.60 mL) 중의 $Pd_2(dba)_3$(104 mg, 113 μmol, 0.00750 eq) 및 $Me_4tBuXPhos$(131 mg, 272 μmol, 0.018 eq)의 용액을 120℃에서 3 분 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 용액을 4-이소프로필-1H-이미다졸(2.00 g, 18.2 mmol, 1.20 eq), 브로모벤젠(2.38 g, 15.1 mmol, 1.59 mL, 1.00 eq) 및 K_3PO_4(6.42 g, 30.3 mmol, 2.00 eq)의 혼합물에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피

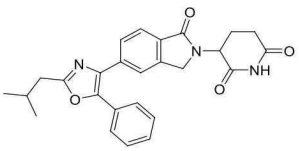
(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100/1 내지 15/1, TLC: 디클로로메탄/메탄올 = 15/1, R_f = 0.26)에 의해서 정제하여 표제 화합물(2.40 g, 12.8 mmol, 84.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.4% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 27.48 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 6.70 - 6.99 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.13 - 21.09 (m, 3H), 0.91 - 0.87 (m, 3H). (ESI^+) *m/z*: 187.2 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{14}N_2$)

[1750] **B. 2-브로모-4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸**: THF(4.00 mL) 중의 4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(400 mg, 2.13 mmol, 1.00 eq)의 용액에, added n-BuLi (2.5 M, 939 μL, 1.10 eq)를 - 78℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5 시간 동안 교반시키고, 이어서, THF(1.00 mL) 중의 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄 (582 mg, 2.24 mmol, 1.05 eq)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 4 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 10.0 mL의 NH_4Cl 포화용액으로 0℃에서 N_2 하에 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 5:1, R_f = 0.39)에 의해서 정제하여 표제 화합물(220 mg, 824 μmol, 38.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.3% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 - 7.45 (m, 5H), 7.28 - 7.27 (m, 1H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). (ESI^+) *m/z*: 266.9 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}N_2Br$).

[1751] **C. 3-(5-(4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸-2-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 2-브로모-4-이소프로필-1-페닐-1H-이미다졸(200 mg, 749 μmol, 1.00 eq) 및 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(555 mg, 1.50 mmol, 2.00 eq)의 용액에, K_3PO_4(318 mg, 1.50 mmol, 2.00 eq) 및 RuPhos Pd G_3(62.6 mg, 74.9 μmol, 0.10 eq)를 25℃에서 N2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2.5 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 잔류물을 50℃에서 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄/메탄올 = 100/0 내지 100/3, TLC: 디클로로메탄/메탄올 = 20/1, R_f = 0.21)에 의해서 정제하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 30 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 9-39% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(203 mg, 468 μmol, 62.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 98.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.0 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 5.2 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 2H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI+) m/z: 429.0 (M+H)+, ($C_{25}H_{24}N_4O_3$).

[1752] **실시예 732**

[1753] **3-(5-(2-이소부틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1754] 

[1755] **A. 2-이소부틸-5-페닐옥사졸**: DMSO(250 mL) 중의 아세토페논(5.00 g, 41.6 mmol, 4.86 mL, 1.00 eq), I_2(21.1 g, 83.2 mmol, 2.00 eq)의 혼합물을 110℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물에 류신(10.9 g, 83.2 mmol, 2.00 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 12 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 이어서, H_2O(250 mL) 및 염수(250 mL)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하고, 유기층을 $Na_2S_2O_3$ 수용액(3 x 150 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 80: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.45)에 의해서 정제하여 표제 화합물(3.00 g, 14.9

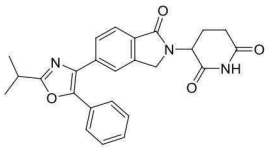
mmol, 35.8% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*: 202.1 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{15}NO$).

[1756] **B. 4-브로모-2-이소부틸-5-페닐옥사졸**: DMF(10.0 mL) 중의 2-이소부틸-5-페닐옥사졸(1.00 g, 4.97 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(972 mg, 5.47 mmol, 1.10 eq)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(20.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 H_2O(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 30: 1; TLC, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 10: 1, R_f = 0.60)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.10 g, 3.93 mmol, 79.0% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 2.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). *m/z*: 280.3 $(M+H)^+$, ($C_{13}H_{14}BrNO$).

[1757] **C. 3-(5-(2-이소부틸-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조**: N_2 하의 디옥산(10.0 mL) 및 H2O(0.50 mL) 중의 4-브로모-2-이소부틸-5-페닐옥사졸(0.50 g, 1.78 mmol, 1.00 eq) 및 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.65 g, 4.46 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(149 mg, 178 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(757 mg, 3.57 mmol, 2.00 eq)의 용액에. 반응 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 내지 80: 1; TLC, 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, R_f = 0.30) 및 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18 (150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 37-67% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(515 mg, 1.16 mmol, 64.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.9 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.48 - 7.45 (m, 3H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). (ESI^+) *m/z*: 444.3 $(M+H)^+$, ($C_{26}H_{25}N_3O_4$).

[1758] **실시예 733**

[1759] **3-(5-(2-이소프로필-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1760] 

[1761] **A. 2-이소프로필-5-페닐옥사졸**: DMSO(60.0 mL) 중의 1-페닐에타논(2.00 g, 16.6 mmol, 1.95 mL, 1.00 eq)의 용액에, I_2(8.45 g, 33.2 mmol, 6.71 mL, 2.00 eq)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 이어서, 2-아미노-3-메틸-부탄산(3.90 g, 33.29 mmol, 2.00 eq)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 0.5 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 혼합물을 $Na_2S_2O_3$(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하여 유기층을 수집하고, 합한 유기층을 염수(100.0 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 100: 1 내지 5: 1, R_f = 0.50(석유 에테르: 에틸 아세테이트= 5: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.60 g, 6.47 mmol, 38.8% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 75.7% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). (ESI^+) *m/z*: 188.1

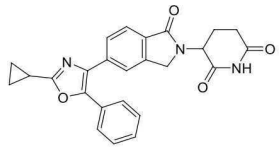
$(M+H)^+$, ($C_{12}H_{13}NO$).

[1762] **B. 4-브로모-2-이소프로필-5-페닐옥사졸**: ACN(15.0 mL) 중의 2-이소프로필-5-페닐-옥사졸(1.50 g, 6.06 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.13 g, 6.37 mmol, 1.05 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 100: 1 내지 10: 1, R_f = 0.60(석유 에테르: 에틸 아세테이트= 10: 1))에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 3.62 mmol, 59.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 96.3% 순도)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 266.0 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{12}BrNO$).

[1763] **C. 3-(5-(2-이소프로필-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-이소프로필-5-페닐-옥사졸(500 mg, 1.81 mmol, 1.00 eq)의 용액에, 3-[1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(1.67 g, 4.52 mmol, 2.50 eq), Ru-Phos-Pd-G_3(151 mg, 180 μmol, 0.10 eq) 및 K_3PO_4(768 mg, 3.62 mmol, 2.00 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응이 완료된 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1, Rf = 0.40) 및 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 mm x 25 mm x 5 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.5% FA를 함유하는 물 중의 36 - 66% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여 표제 화합물(427 mg, 991 μmol, 54.7% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.5% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 52.8, 17.6 Hz, 2H), 3.23 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 6H). (ESI$^+$) m/z: 430.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{23}N_3O_4$).

[1764] **실시예 734**

[1765] **3-(5-(2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1766] 

[1767] **A. 2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸**: DCE(40.0 mL) 중의 사이클로프로판카르보니트릴(11.1 g, 166 mmol, 12.2 mL, 5.00 eq)의 용액에, PIDA(12.8 g, 39.9 mmol, 1.20 eq) 및 TfOH(19.9 g, 133 mmol, 11.7 mL, 4.00 eq)를 0℃에서 0.5 시간 동안 첨가하였다. 이어서, 혼합물에, 아세토페논(4 g, 33.2 mmol, 3.89 mL, 1.00 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 80℃에서 3 시간 동안 교반시켰다. 혼합물에, TEA(2.00 mL)를 첨가하였다. 이어서, DCM으로 희석시켰다. 합한 유기층을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(100 x 3 mL)으로 세척하고, Na2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 =100: 1 내지 0: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트= 10:1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여 표제 화합물(900 mg, 4.51 mmol, 13.5% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 92.8% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.48- 7.38 (m, 3H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 1.01 - 0.99 (m, 2H) (ESI$^+$) m/z: 185.1 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{11}NO$).

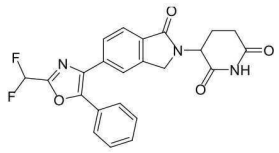
[1768] **B. 4-브로모-2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸**: ACN(8.00 mL) 중의 2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸(500 mg, 2.70 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(528 mg, 2.97 mmol, 1.10 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 H_2O(50.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 50.0 mL)로 추출하였다. 합한 유기

층을 염수(3 x 50.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 TLC(석유 에테르: 에틸 아세테이트 =10:1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(400 mg, 1.50 mmol, 55.6% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 99.2% 순도)을 담황색 오일로서 수득하였다. (ESI^+) *m/z*: 264.1 $(M+H)^+$, ($C_{12}H_{10}BrNO$).

[1769] **C. 3-(5-(2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온**: 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-사이클로프로필-5-페닐옥사졸(200 mg, 757 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(841 mg, 2.27 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(482 mg, 2.27 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(63.3 mg, 75.2 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 3 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Phenomenex luna C18(150 x 25 mm x 10 μm) 및 25 mL/min의 유량으로 10 분에 걸쳐서 0.05% FA를 함유하는 물 중의 28.0% - 58.0% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(105 mg, 247 μmol, 32.6% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 100% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 - 10.96 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 3H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 2H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.20 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 1H), 1.12 - 1.03 (m, 4H). (ESI^+) *m/z*: 428.1 $(M+H)^+$, ($C_{25}H_{21}N_3O_4$).

[1770] **실시예 735**

[1771] **3-(5-(2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일) 피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1772] 

[1773] **A. 2,2-디플루오로-N-(2-옥소-2-페닐에틸) 아세타미드**: THF(100 mL) 중의 2-아미노-1-페닐에탄-1-온(5.00 g, 29.1 mmol, 1.00 eq, HCl)의 용액에, TEA(5.90 g, 58.3 mmol, 8.11 mL, 2.00 eq) 및 2,2-디플루오로아세트산 무수물(8.62 g, 49.5 mmol, 1.70 eq)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물(3.50 g, 16.4 mmol, 56.3% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. *m/z*: 214.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_9F_2NO_2$).

[1774] **B. 2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸**: H_2SO_4(8.05 g, 82.1 mmol, 4.38 mL, 5.00 eq) 중의 2,2-디플루오로-N-(2-옥소-2-페닐에틸)아세타미드(3.50 g, 16.4 mmol, 1.00 eq)의 용액에. 이어서, 혼합물을 80℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 물(20 mL)에 0℃에서 부었다. 이어서, 용액을 28% $NH_3.H_2O$로 중화시키고, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3 x 30.0 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 1: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.30)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(1.10 g, 5.38 mmol, 16.3% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.4% 순도)을 황색 고형물로서 수득하였다. *m/z*: 196.0 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_7F_2NO$).

[1775] **C. 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸**: ACN(10.0 mL) 중의 2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸(1.10 g, 5.64 mmol, 1.00 eq)의 용액에, NBS(1.10 g, 6.20 mmol, 1.10 eq)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 25℃에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 100: 1 내지 1: 1, TLC: 석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 5: 1, R_f = 0.50)에 의해서 정제하여 표제 화합물(1.00 g, 3.48 mmol, 61.7% 수율, 220 nm에서의 LCMS에서 95.4% 순도)을 수득하였다. *m/z*: 273.8 $(M+H)^+$, ($C_{10}H_6BrF_2NO$).

[1776] **D. 3-(5-(2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온:** 디옥산(5.00 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중의 4-브로모-2-(디플루오로메틸)-5-페닐옥사졸(200 mg, 729 μmol, 1.00 eq), 3-(1-옥소-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(810 mg, 2.19 mmol, 3.00 eq) 및 K_3PO_4(464 mg, 2.19 mmol, 3.00 eq)의 용액에, Ru-Phos-Pd-G_3(61.0 mg, 72.9 μmol, 0.10 eq)을 N_2 하에 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2 시간 동안 N_2 하에 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 45℃에서 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC(Welch Xtimate C18(150 mm x 25 mm x 10 μm) 및 25.0 mL/min의 유량으로 15 분에 걸쳐서 0.05% TFA를 함유하는 물 중의 29-59% 아세토니트릴의 구배를 사용함)에 의해서 정제하여, 표제 화합물(175 mg, 401 μmol, 54.9% 수율, 220 nm에서의 HPLC에서 99.9% 순도)을 백색 고형물로서 수득하였다. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.0 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.67 (m, 1H), 7.63 - 7.61 (m, 2H), 7.53 - 7.51 (m, 3H), 7.37 - 7.25 (m, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 4.52 - 4.34 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.63 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.39 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H). (ESI$^+$) *m/z*: 438.1 $(M+H)^+$, ($C_{23}H_{17}F_2N_3O_4$).

[1777] **실시예 736**

[1778] **HiBit 검정**

[1779] **절차 A**

[1780] CSNK1A1-HiBit KI HEK293(LgBit) 세포(Promega Catalog # CS3023103; Lot# 0000449125) 및 HiBit-GSPT1 KI HEK293(LgBit) 세포(Promega Catalog # CS302381; Lot# 0000381455)를 10% 소 태아 혈청(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 16140071) 1% 페니실린-스트렙토마이신(Penicillin-Streptomycin)(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 25200056) 및 200 μg/ml 하이그로마이신(Hygromycin)(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 10687010)을 함유하는 DMEM (Thermo Fisher Scientific, Catalog # 11965126)에 유지시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 환경에서 유지시켰다.

[1781] 화합물을 Tecan D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 Corning 384-Well, Cell Culture-Treated, Flat-Bottom, Low Flange Microplate(Fisher Scientific, Catalog # 07-201-013) 상에 점적하였다. 0.1% DMSO 허용 범위로 10 μM 내지 0.005 μM의 10점 용량 반응 곡선을 사용하였다.

[1782] 세포를 PBS(Fisher Scientific Catalog # BP3994)로 세척한 다음 Trypsin-EDTA(0.25%)(Thermo Scientific Catalog # 25200056)로 분리하여 조직 182cm^2 조직 배양 플라스크(CellTreat Catalog # 229351)에서 분리시켰다. Trysin을 중화시키고 세포를 DMEM+10% FBS로 재현탁시켰다. 세포를 1200 RPM에서 5분 동안 원심분리하였다. 세포 배양 배지를 흡출하고 세포를 DMEM+10% FBS로 재현탁시켰다. 세포 밀도를 Denovix CellDrop BF 세포 계수기를 사용하여 측정하였다. 세포 밀도는 1 x 10^6 세포/ml로 조정하였다. 40 μl의 세포를 화합물 처리된 조직 배양 플레이트에 첨가하고, 37℃에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 6 시간 후에, 세포 배양 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 꺼내 실온으로 냉각시켰다. 40μl의 Nano-GloHiBiT Lytic Detection Reagent(Promega, Catalog # N3040)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 오비탈 셰이커(orbital shaker)(600rpm) 상에 20 분 동안 올려놓았다. 발광을 Envsion 플레이트 리더(Perkin Elmer)를 사용하여 측정하였다. DC_{50} 곡선과 Y_{min}을 GraphPad Prism 소프트웨어(Prism Corporation)에 의해서 4-매개변수 곡선 핏(4-parameter curve fit)를 사용하여 생성시켰다.

[1783] **절차 B**

[1784] Molt 4_hGSPT1_HiBIT N-말단 태깅된 세포를 CRISPR 기술을 사용하여 생성시켰다. 세포를 10% 소 태아 혈청(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 16140071) 1% 페니실린-스트렙토마이신(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 25200056)을 함유하는 RPMI 배지(Thermo Fisher Scientific, Catalog # 11875-093)에서 유지시켰다. 세포를 37℃에서 5% CO_2 환경에서 유지시켰다.

[1785] 화합물을 Tecan D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 Corning 384-Well, Cell Culture-Treated, Flat-Bottom, Low Flange Microplate(Fisher Scientific, Catalog # 07-201-013) 상에 점적하였다. 0.1% DMSO 허용 범위로 10 μM 내지 0.005 μM의 10점 용량 반응 곡선을 사용하였다.

[1786] 세포를 1200 RPM에서 5 분 동안 원심분리하였다. 세포 배양 배지를 흡출시키고 세포를 RPMI+10% FBS로 재현탁시켰다. 세포 밀도를 Denovix CellDrop BF 세포 계수기를 사용하여 측정하였다. 세포 밀도를 1 x 10^6 세포/ml로 조정했습니다. 40 μl의 세포를 화합물 처리된 조직 배양 플레이트에 첨가하고, 37℃에서 6 시간 동안 인큐베이션하였다. 6 시간 후에, 세포 배양 플레이트를 조직 배양 인큐베이터에서 꺼내 실온으로 냉각시켰다. 40μl의 Nano-GloHiBiT Lytic Detection Reagent(Promega, Catalog # N3040)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 오비탈 셰이커(600rpm) 상에 20 분 동안 올려놓았다. 발광을 Envsion 플레이트 리더(Perkin Elmer)를 사용하여 측정하였다. DC_{50} 곡선과 Y_{min}을 GraphPad Prism 소프트웨어(Prism Corporation)에 의해서 4-매개변수 곡선 핏을 사용하여 생성시켰다.

[1787] **결과**

[1788] HiBiT 검정(DC_{50}(nM) 및 Y_{min}(남은 %))으로부터의 결과를 이하 나타낸다. 모든 CK1α 데이터는 절차 A에 따라 생성되었다. 실시예 1-600, 603-620 및 703-705에 대한 GSPT1 데이터는 절차 A에 따라 생성되었다. 실시예 601, 621-702 및 706-735에 대한 GSPT1 데이터는 절차 B에 따라 생성되었다.

[1789]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
1	A	D	B	F	369	B	F	B	F
2	A	C	A	E	370	B	E	B	
3	A	E	B	F	371	B	D	B	F
4	B	E	B	F	372	B	E	B	F
5	A	D	B	F	373	B	E	B	F
6	B	E	B	F	374	B	F	B	F
7	A	C	A	E	375	A	D	B	F
8	A	E	B	F	376	A	D	B	F
9	B	E	B	E	377	A	E	B	F
10	A	C	B	E	378	A	E	B	F
11	A	C	A	D	379	A	C	B	F
12	A	C	B	E	380	A	E	B	F
13	A	C	A	E	381	A	D	B	F
14	A	C	B	E	382	B	D	B	F
15	A	C	A	E	383	A	E	B	F
16	B	E	B	F	384	B	E	A	F
17	A	C	B	E	385	A	E	B	F

[1790]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
18	B	E	B	E	**386**	A	E	B	F
19	A	C	B	E	**387**	A	D	B	F
20	B	E	B	E	**388**	B	E	B	F
21	B	E	B	C	**389**	A	E	B	F
22	A	C	A	E	**390**	A	F	B	F
23	A	D	B	E	**391**	B	C	B	F
24	A	C	B	E	**392**	A	E	B	F
25	A	C	B	F	**393**	A	D	B	F
26	A	C	A	E	**394**	B	E	B	F
27	A	D	B	F	**395**	A	F	A	E
28	B	E	B	F	**396**	A	E	B	F
29	B	F	B	F	**397**	B	D	B	F
30	B	E	B	F	**398**	A	D	A	F
31	B	E	B	F	**399**	A	D	B	F
32	A	D	A	E	**400**	B	D	B	F
33	A	E	B	E	**401**	A	C	B	E
34	A	D	B	F	**402**	A	E	B	F
35	B	F	B	F	**403**	A	D	B	F
36	A	D	B	F	**404**	B	E	B	F
37	A	D	B	F	**405**	A	F	A	F
38	B	E	B	F	**406**	B	D	A	E
39	A	E	B	F	**407**	A	C	B	E
40	A	D	A	D	**408**	A	E	B	
41	A	D	B	F	**409**	B	E	B	F
42	A	E	B	F	**410**	A	E	B	F
43	A	D	B	F	**411**	A	E	B	F
44	A	C	B	F	**412**	B	E	B	F
45	A	C	B	F	**413**	B	E	B	F
46	A	C	B	F	**414**	B	E	B	F
47	B	E	B	F	**415**	A	E	B	F

[1791]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
48	A	C	A	D	**416**	A	E	B	F
49	A	C	A	F	**417**	A	D	B	F
50	A	C	B	F	**418**	A	C	B	E
51	A	C	B	F	**419**	A	C	B	F
52	A	C	A	F	**420**	A	C	B	F
53	A	C	B	E	**421**	A	C	B	F
54	A	C	B	F	**422**	A	D	A	F
55	A	E	B	F	**423**	A	D	B	F
56	B	D	B	F	**424**	A	D	B	F
57	B	E	B	F	**425**	A	D	B	
58	B	E	B	F	**426**	A	D	B	F
59	A	E	B	F	**427**	A	C	B	F
60	A	E	B	F	**428**	A	C	B	F
61	A	E	B	F	**429**	A	D	A	F
62	A	D	B	F	**430**	A	D	B	F
63	A	E	B	F	**431**	A	C	B	F
64	A	C	B	F	**432**	A	C	B	F
65	A	D	B	F	**433**	A	C	B	F
66	B	E	B	F	**434**	A	C	B	F
67	A	E	B	F	**435**	A	E	A	F
68	A	D	B	F	**436**	A	D	B	F
69	A	E	B	F	**437**	A	C	A	F
70	A	C	B	F	**438**	B	E	B	F
71	A	F	B	F	**439**	A	C	A	E
72	A	D	B	F	**440**	A	C	A	E
73	A	E	B	F	**441**	A	C	A	E
74	A	E	B	F	**442**	A	E	B	F
75	B	E	B	F	**443**	A	C	A	E
76	A	D	B	F	**444**	A	C	A	E
77	A	E	B	F	**445**	A	E	B	F

[1792]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
78	A	E	B	F	**446**	A	D	A	F
79	A	E	B	F	**447**	B	D	B	F
80	A	E	B	F	**448**	B	D	B	F
81	B	E	B	F	**449**	B	E	B	F
82	A	E	B	F	**450**	B	F	B	F
83	A	E	B	F	**451**	B	E	B	F
84	A	E	B	F	**452**	A	E	B	F
85	A	E	B	F	**453**	A	E	B	F
86	A	E	B	F	**454**	B	F	B	F
87	A	E	B	F	**455**	B	E	B	F
88	A	E	B	F	**456**	B	E	B	F
89	A	E	B	F	**457**	B	E	B	F
90	A	E	B	F	**458**	A	F	A	F
91	A	E	B	E	**459**	A	E	B	F
92	B	E	B	F	**460**	B	D	B	F
93	B	E	B	F	**461**	B	C	B	F
94	A	D	B	F	**462**	B	E	B	F
95	A	D	B	F	**463**	B	D	B	F
96	B	E	B	F	**464**	B	F	B	F
97	A	D	B	F	**465**	B	E	B	F
98	B	E	B	F	**466**	A	F	B	F
99	A	E	B	F	**467**	B	F	B	
100	B	E	B	F	**468**	B	E	B	F
101	A	E	B	F	**469**	B	D	B	F
102	B	E	B	F	**470**	B	E	B	F
103	A	D	B	F	**471**	A	C	B	F
104	A	C	B	F	**472**	A	E	B	F
105	A	E	B	F	**473**	A	E	B	F
106	A	E	B	F	**474**	A	D	B	F
107	A	E	B	F	**475**	B	E	A	F

[1793]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
108	A	E	B	F	**476**	B	D	B	F
109	A	E	B	F	**477**	A	C	B	F
110	A	E	B	F	**478**	A	D	B	F
111	B	F	B	F	**479**	A	E	B	F
112	A	D	B	F	**480**	B	E	B	F
113	A	D	B	F	**481**	B	E	A	F
114	A	E	B	F	**482**	A	D	A	E
115	A	E	B	F	**483**	A	D	A	F
116	B	E	B	F	**4584**	A	C	A	F
117	A	C	B	F	**485**	B	E	B	F
118	B	E	B	F	**486**	A	D	A	F
119	B	E	B	F	**487**	A	E	B	F
120	B	E	B	F	**488**	A	D		
121	B	C	B	F	**489**	A	C	A	E
122	B	E	B	F	**490**	B	E	B	F
123	A	E	B	F	**491**	A	D	B	E
124	A	C	B	F	**492**	B	F	B	F
125	A	E	B	F	**493**	A	D	B	F
126	A	D	B	F	**494**	B	E	B	F
127	A	E	B	F	**495**	A	C		
128	A	D	B	F	**496**	A	C	A	E
129	A	E	B	F	**497**	B	D	B	F
130	A	E	B	F	**498**	A	D	A	F
131	A	E	B	F	**499**	A	E	B	F
132	A	E	B	F	**500**	A	C	B	F
133	B	E	B	F	**501**	A	C	B	F
134	A	E	B	F	**502**	A	C	A	E
135	A	E	B	F	**503**	B	E	B	F
136	A	D	B	F	**504**	B	D	B	F
137	A	E	A	F	**505**	A	D	A	F

[1794]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
138	B	E	A	F	**506**	A	C	A	E
139	B	E	A	F	**507**	A	E	B	F
140	B	E	A	E	**508**	A	D	B	F
141	A	E	B	F	**509**	A	D	A	E
142	A	D	B	F	**510**	A	C	B	E
143	A	D	B	F	**511**	A	D	B	F
144	A	E	B	F	**512**	A	C	A	F
145	A	C	A	F	**513**	A	C	B	F
146	A	D	B	E	**514**	A	C	B	E
147	A	C	B	F	**515**	A	C	A	E
148	A	E	A	F	**516**	A	D	A	F
149	A	D	A	F	**517**	B	E	A	F
150	A	D	B	F	**518**	A	C	A	F
151	A	E	B	F	**519**	A	C	B	F
152	B	E	B	F	**520**	B	E	B	F
153	A	D	B	F	**521**	A	C	A	E
154	B	E	B	F	**522**	B	D	B	E
155	A	E	B	F	**523**	B	D	B	E
156	B	D	B	F	**524**	B	E	B	F
157	B	E	B	F	**525**	A	C	A	C
158	B	E	B	F	**526**	A	E	A	F
159	A	D	B	F	**527**	A	D	A	E
160	B	E	B	C	**528**	B	D	B	E
161	A	D	B	F	**529**	A	D	A	F
162	A	C	A	E	**530**	A	E	A	F
163	A	C	B	E	**531**	B	C	B	E
164	A	C	A	E	**532**	A	D	B	F
165	A	D	B	F	**533**	B	E	B	F
166	A	E	B	E	**534**	A	D	B	F
167	A	E	A	F	**535**	B	D	B	F

[1795]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
168	A	C	A	D	**536**	B	F	B	F
169	A	E	B	F	**537**	A	D	B	F
170	A	D	B	F	**538**	A	D	B	
171	A	D	A	F	**539**	A	E	B	F
172	A	E	B	F	**540**	A	C	B	F
173	A	E	B	F	**541**	A	D	A	F
174	A	D	A	E	**542**	A	C	A	F
175	A	D	B	F	**543**	A	C	B	F
176	A	D	A	E	**544**	B	E	B	F
177	A	D	A	E	**545**	A	D	B	F
178	A	D	A	F	**546**	A	D	B	F
179	A	D	A	E	**547**	A	D	B	F
180	B	E	B	F	**548**	A	D	B	F
181	A	C	B	E	**549**	A	C	B	F
182	A	E	B	F	**550**	A	C	B	F
183	A	E	B	F	**551**	A	E	B	F
184	A	D	B	C	**552**	B	E	B	F
185	A	D	B	F	**553**	A	C	B	F
186	B	E	B	F	**554**	A	D	B	F
187	A	D	B	F	**555**	A	C	B	F
188	A	C	A	E	**556**	A	C	B	F
189	A	C	A	E	**557**	A	C	B	F
190	A	E	A	E	**558**	A	C	B	F
191	A	E	A	E	**559**	A	C	A	F
192	A	E	A	E	**560**	A	C	A	F
193	A	D	A	F	**561**	A	C	A	F
194	A	C	A	E	**562**	A	C	A	F
195	A	D	A	E	**563**	A	C	B	F
196	A	E	A	F	**564**	A	C	A	F
197	A	E	A	E	**565**	A	C	B	F

[1796]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
198	A	C	A	E	**566**	A	C	B	E
199	A	D	A	F	**567**	A	C	B	E
200	A	D	A	E	**568**	A	C	A	F
201	A	E	B	F	**569**	A	C	A	F
202	A	D	B	F	**570**	A	C	B	E
203	A	D	B	E	**571**	A	C	A	F
204	A	E	B	F	**572**	A	D	A	F
205	A	E	B	F	**573**	A	C	A	E
206	B	E	B	F	**574**	A	C	B	E
207	A	D	B	F	**575**	A	D	B	F
208	A	D	B	F	**576**	A	C	A	F
209	A	C	B	F	**577**	A	C	A	E
210	A	D	B	F	**578**	A	C	A	E
211	A	C	B	F	**579**	A	C	A	F
212	A	D	B	F	**580**	A	C	B	F
213	A	E	B	F	**581**	A	C	A	F
214	A	E	B	F	**582**	A	C	A	F
215	A	D	B	F	**583**	A	C	A	F
216	A	E	B	F	**584**	A	C	B	F
217	A	D	B	F	**585**	B	D	A	F
218	B	D	B	F	**586**	A	C	B	F
219	A	C	B	F	**587**	A	C	B	F
220	A	E	B	F	**588**	A	E	B	F
221	B	E	B	F	**589**	A	E	B	F
222	A	C	B	F	**590**	B	E	B	F
223	B	E	B	F	**591**	B	E	A	F
224	A	C	B	F	**592**	B	E	B	F
225	B	E	B	F	**593**	B	E	B	F
226	A	C	A	E	**594**	A	C	A	E
227	A	D	A	E	**595**	A	D	B	F

[1797]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
228	A	C	B	D	**596**	B	C	B	F
229	A	C	A	E	**597**	B	E	B	F
230	A	C	A	E	**598**	A	D	B	E
231	A	D	B	F	**599**	A	E	B	F
232	A	D	B	F	**600**	A	D	B	F
233	A	D	B	F	**601**	B	E	B	E
234	A	D	B	F	**602**	A	E	B	F
235	A	D	B	F	**603**	A	D	B	F
236	A	C	B	E	**604**	A	C	B	F
237	A	E	B	F	**605**	A	E	B	F
238	A	D	B	F	**606**	B	E	B	F
239	A	C	A	F	**607**	B	E	B	F
240	A	D	A	E	**608**	A	D	B	F
241	A	D	B	F	**609**	A	E	B	F
242	A	D	A	F	**610**	A	D	B	E
243	B	E	B	F	**611**	A	C	B	F
244	A	D	B	F	**612**	A	D	B	F
245	A	E	B	F	**613**	A	E	B	F
246	A	E	B	F	**614**	B	D	B	F
247	A	E	B	--	**615**	A	C	A	F
248	B	D	B	E	**616**	B	E	B	F
249	A	D	B	F	**617**	A	E	A	F
250	A	C	A	E	**618**	A	D	B	F
251	A	D	B	F	**619**	A	E	B	F
252	A	D	B	E	**620**	A	D	A	E
253	A	C	A	D	**621**	A	C	B	F
254	A	E	A	E	**622**	A	D	B	E
255	A	E	A	F	**623**	A	D	A	F
256	A	C	A	E	**624**	A	C	A	F
257	A	D	B	F	**625**	A	C	B	F

[1798]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
258	A	D	B	E	**626**	A	C	B	F
259	A	D	A	E	**627**	A	C	B	E
260	A	D	A	F	**628**	A	D	B	F
261	A	E	B	F	**629**	A	C	B	F
262	A	D	B	F	**630**	B	C	B	F
263	B	E	A	F	**631**	A	C	B	F
264	B	E	A	E	**632**	A	D	B	F
265	A	D	B	F	**633**	A	D	A	F
266	B	E	A	F	**634**	A	C	B	E
267	B	C	B	F	**635**	A	C	B	F
268	B	D	B	F	**636**	B	C	B	F
269	A	C	A	F	**637**	A	D	A	F
270	A	D	B	F	**638**	A	C	A	F
271	B	E	A	F	**639**	A	C	B	E
272	A	E	A	F	**640**	A	C	B	F
273	A	C	A	E	**641**	A	C	B	F
274	A	E	B	F	**642**	B	C	A	E
275	A	D	B	F	**643**	A	D	B	F
276	A	C	A	F	**644**	A	D	B	F
277	A	E	A	F	**645**	A	D	B	F
278	A	E	B	F	**646**	A	C	B	F
279	A	D	B	F	**647**	A	D	B	F
280	A	E	B	F	**648**	A	D	A	F
281	A	E	A	F	**649**	A	D	A	E
282	A	E	B	F	**650**	A	D	A	F
283	A	E	B	F	**651**	A	D	A	E
284	A	E	B	F	**652**	A	D	A	F
285	A	E	A	F	**653**	A	D	B	F
286	A	D	A	E	**654**	A	D	A	F
287	A	D	A	F	**655**	A	E	B	F

[1799]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
288	A	C	A	E	**656**	A	E	B	F
289	B	C	B	F	**657**	A	D	B	F
290	B	D	B	F	**658**	B	D	B	F
291	A	E	B	F	**659**	A	E	B	F
292	A	C	A	E	**660**	A	D	A	E
293	B	E	A	F	**661**	A	E	B	F
294	A	D	A	E	**662**	A	E	B	F
295	B	D	B	F	**663**	A	E	A	F
296	A	E	B	F	**664**	A	E	B	E
297	A	E	B	F	**665**	A	E	B	D
298	A	E	B	F	**666**	A	E	B	F
299	A	C	B	F	**667**	A	E	A	F
300	B	D	B	F	**668**	A	E	B	F
301	A	D	B	F	**669**	B	E	B	F
302	B	E	B	F	**670**	A	E	B	F
303	A	E	B	F	**671**	A	E	B	F
304	A	D	A	F	**672**	A	E	A	F
305	A	C	A	F	**673**	A	E	A	F
306	B	E	B	E	**674**	A	E	B	F
307	B	D	A	F	**675**	A	E	A	F
308	A	D	B	F	**676**	A	E	B	F
309	A	D	A	F	**677**	A	E	B	
310	A	D	B	F	**678**	B	E	A	F
311	A	D	A	E	**679**	A	D	B	F
312	B	D	B	F	**680**	A	C	B	E
313	B	D	B	F	**681**	A	C	A	D
314	B	E	B	F	**682**	A	C	A	F
315	A	D	B	F	**683**	A	C	B	F
316	A	D	A	F	**684**	A	E	A	F
317	A	D	B	F	**6785**	A	C	A	C

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
318	A	E	A	F	686	A	C	A	F
319	A	C	B	E	687	A	D	A	F
320	A	D	B	F	688	A	C	A	F
321	A	D	B	F	689	A	C	B	F
322	A	C	A	F	690	B	E	B	F
323	B	E	B	F	691	A	E	B	F
324	B	E	B	F	692	B	E	B	F
325	B	E	B	F	693	A	E	B	F
326	A	C	A	F	694	B	E	B	F
327	A	D	A	F	695	A	E	A	F
328	B	D	B	F	696	A	E	B	F
329	A	C	B	E	697	A	D	B	E
330	A	E	B	F	698	A	F	B	F
331	A	D	B	F	699	B	F	B	F
332	A	D	B	F	700	A	E	A	F
333	A	E	B	E	701	B	E	B	F
334	B	E	A	F	702	B	E	B	F
335	A	C	A	F	703	A	D	B	F
336	B	D	B	F	704	A	C	B	F
337	B	D	B	F	705	A	C	A	F
338	A	C	B	F	706	A	D	B	F
339	A	C	A	F	707	A	D	B	F
340	A	E	A	F	708	A	D	B	F
341	A	E	B	F	709	A	D	B	F
342	B	F	B	F	710	A	C	A	F
343	A	C	B	F	711	A	E	B	F
344	A	E	B	F	712	A	D	A	F
345	A	E	B	F	713	A	D	A	F
346	A	D	B	F	714	A	E	A	F
347	A	E	B	F	715	A	D	A	E

[1800]

실시예	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}	Ex.	CK1α DC_{50}	CK1α Y_{min}	GSPT1 DC_{50}	GSPT1 Y_{min}
348	A	E	B	F	716	A	E	B	F
349	A	C	A	F	717	A	D	B	F
350	B	D	B	F	718	A	E	B	F
351	B	D	B	F	719	B	E	B	F
352	A	C	B	F	720	A	C	A	E
353	A	C	A	F	721	B	D	B	F
354	A	E	A	F	722	B	D	A	F
355	A	E	B	F	723	A	C	B	F
356	B	F	B	F	724	A	C	B	F
357	A	C	B	F	725	A	C	B	F
358	A	E	B	F	726	A	C	B	F
359	A	E	B	F	727	A	C	B	F
360	A	D	B	F	728	A	C	B	F
361	A	E	B	F	729	A	C	A	E
362	A	E	B	F	730	A	C	A	E
363	A	C	A	F	731	A	C	A	E
364	B	D	B	F	732	A	C	A	F
365	B	D	B	F	733	A	C	B	F
366	A	C	B	F	734	A	C	B	F
367	A	C	A	F	735	A	C	A	E
368	A	E	A	F					

[1801]

[1802] A = <25 nM, B = ≥25 nM, C = 0 - 10 % 남음, D = >10 - 25 % 남음, E = >25 - 75 % 남음, F = >75 - 100 % 남음

[1803] **실시예 737**

[1804] **Z-138 증식 검정**

[1805] **시약**

[1806] Z-138 세포(Catalog # CRL-3001, ATCC, USA)

[1807] 이스코브의 변형된 둘베코 배지(Iscove's Modified Dulbeco Medium: IMDM) (Catalog # 30-2005, Thermo Fisher Scientific, USA)

[1808] 소 태아 혈청 (Catalog # 1614007, Thermo Fisher Scientific, USA)

[1809] 페니실린-스트렙토마이신 (10,000 U/mL) (Catalog # 15140148, Thermo Fisher Scientific, USA)

[1810] Cel Titer-Glo (Catalog # G7572, Promega, Corporation, USA)

[1811] DMSO (Catalog # D2650, Sigma-Aldrich Corporation, USA)

[1812] **Z-138 세포 배양 배지**

[1813] Z-138 세포를 10% 열 불활성화된 소 태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신으로 보충된 IMDM 배지에서 배양하였다.

[1814] **화합물 제조**

[1815] 10 mM의 화합물 스톡을 신선한 분말로부터 제조하였다. DMSO를 고체 화합물에 첨가하여 최종 농도가 10 mM이 되도록 하였다. 화합물을 진탕시키고 5 분 동안 방치하여 완전히 용해되도록 하였다. 용매화된 화합물을 1ml Eppendorf 튜브에 분주하여 -20℃ 냉동고에 보관하였다.

[1816] **Z-138 세포 배양**

[1817] Z-138 세포를 표준 세포 배양 기술을 사용하여 배양액에 유지시켰다. 세포를 0.8×10^6 세포/ml의 밀도로 유지시켰다.

[1818] **세포 역가 글리오 시약(Cell Titer Glo Reagent)**

[1819] 제조업체의 원안에 따라서 세포 역가 글리오 시약을 재구성시킨다.

[1820] **Z-138 증식 검정**

[1821] Z-138 세포를 배양액으로부터 제거하였고 세포 생존율과 밀도를 제조업체의 프로토콜에 따라 트립판 블루 염색(Tryphan blue stain)이 있는 CellDrop™ 자동 세포 계수기를 사용하여 측정하였다. 세포를 원심분리하고 신선한 배지를 사용하여 0.1×10^6 세포/ml의 세포 밀도로 재현탁시켰다. 세포 생존율이 90%를 넘지 않는 한 세포를 사용하지 않았다. 40 μl의 세포 현탁액을 384 웰 조직 배양 플레이트(384 well tissue culture plate)의 웰에 첨가하였다(최종 4,000 세포/웰). 플레이트에의 세포의 첨가를 완료한 후에, 세포를 침전시키고 공기 방울을 웰 위로 올리는 것을 돕기 위해서 플레이트를 300 rpm에서 30초 동안 원심분리하였다. 공기 방울을 피펫 팁을 사용하여 터뜨렸다.

[1822] 10-점 용량 반응 곡선은 D300e 디지털 디스펜서를 사용하여 수행하였다. 검정에서 사용된 화합물의 최고 농도는 10,000 nM이었다. 1:2 희석은 최종 DMSO 농도가 0.1%인 10-점 범위에 걸쳐서 수행되었다. 세포를 화합물의 존재하에 72 시간 동안 배양하였다.

[1823] 72 시간 후에, 세포 플레이트를 인큐베이터에서 꺼내 실온으로 평형화되도록 하였다(약 15분). 20 μl의 세포 역가-글로 시약을 384 웰 플레이트의 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 암실에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 30 분 후에, 플레이트에 기포가 없는지 확인하고(필요한 경우, 피펫 팁으로 기포를 터뜨림), 광도계를 사용하여 플레이트를 분석하였다.

[1824] EC_{50} 곡선을 Prism Graph Pad를 사용하여 생성시켰다. 간단히 설명하면, POC(대조군의 백분율, 화합물/DMSO 대조군 x 100)를 화합물 농도(로그 스케일)에 대해 플로팅(plotting)하였다. EC_{50} 곡선을 4-매개변수 곡선 핏을 사용하여 생성시켰다.

[1825] **결과**

[1826] 상기 증식 검정에서 본원에서 제공된 화합물에 대한 EC_{50} 및 Y_{min}이 이하 제공된다.

[1827]

실시예	EC_{50} (nM)	Y_{min} (%)	실시예	EC_{50} (nM)	Y_{min} (%)
7	A	D	**379**	A	D
12	A	D	**421**	B	F
14	A	D	**422**	B	D
17	A	D	**488**	B	E
19	A	D	**518**	B	D
25	A	D	**519**	B	E
32	A	D	**546**	B	F
34	B	E	**550**	B	D
36	B	E	**553**	B	D
37	B	F	**588**	B	F
39	C	D	**594**	A	D
40	A	D	**606**	B	F
41	B	D	**614**	B	F
43	C	F	**615**	B	E
46	A	D	**619**	B	F
48	A	D	**621**	A	D
51	B	D	**622**	B	E
52	A	D	**692**	C	E
64	A	E	**703**	B	E
72	B	E	**705**	B	E
184	B	D	**710**	A	E
212	C	D	**717**	B	E
224	A	E	**726**	A	D

[1828]

실시예	EC_{50} (nM)	Y_{min} (%)	실시예	EC_{50} (nM)	Y_{min} (%)
269	A	D	**728**	A	E
287	A	D	**729**	A	D
319	B	D	**730**	A	D
331	B	D	**731**	A	D
335	B	D	**732**	A	D
339	B	D	**733**	A	D

[1829] A = <10 nM, B = 10-<100 nM, C = 100-500 nM, D = 0 - 10% 남음, E = >10 - 25% 남음, F = >25 - 50% 남음

[1830] 본 개시는 개별적인 양태의 단일 예시로 의도된 실시예에서 개시된 구체예에 의해 범위가 제한되지 않으며, 모든 균등물은 본 개시의 범위 내에 있다. 본원에서 나타내고 설명된 것 외에도 다양한 변형이 상기 설명으로부터 본 기술분야에서의 통상의 기술자에게는 명백해질 것이다. 그러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[1831] 특허, 특허 출원 및 공보와 같은 다양한 참조가 본원에서 인용되며, 이들의 개시는 본원에서 그 전체가 참조로 포함된다.