(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0102019
(43) 공개일자 2019년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7021537
(22) 출원일자(국제) 2017년12월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년07월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/068322
(87) 국제공개번호 WO 2018/119448
국제공개일자 2018년06월28일
(30) 우선권주장
62/438,803 2016년12월23일 미국(US)
62/582,698 2017년11월07일 미국(US)

(71) 출원인
아비나스 오퍼레이션스, 인코포레이티드
미국 코네티컷 뉴헤이븐 사이언스 파크 5 (우: 06511)
예일 유니버시티
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 투 휘트니 애비뉴
(72) 발명자
크루, 앤드류, 피.
미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 윈터베리 로드 2
혼버거, 키이스, 알.
미국, 코네티컷 06488, 사우스버리, 울프 피트 드라이브 182
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인씨엔에스

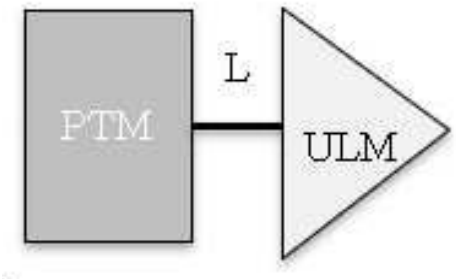
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **급속 진행성 섬유육종 폴리펩티드의 표적화 분해를 위한 화합물 및 방법**

(57) 요 약

본 발명은 급속 진행성 섬유육종(c-RAF, A-RAF 및/또는 B-RAF와 같은 RAF; 표적 단백질)의 조절제로서 유용성을 갖는 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 일 단부 상에 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 폰 히펠 린도우, 세레블론, 아폽토시스 단백질 억제제 또는 마우스 이중-분 상동체 2 리간드를 함유하고, 다른 단부 상에는 표적 단백질 RAF에 결합하는 잔기를 함유하는 이작용성 화합물에 관한 것으로서, 표적 단백질은 유비퀴틴 리가아제의 근접에 위치하여 표적 단백질의 분해(및 억제)를 일으킨다. 본 발명은 표적 단백질의 분해/억제와 관련된 광범위한 약리학적 활성을 보여준다. 표적 단백질의 응집 또는 축적으로부터 기인하는 질환 또는 장애, 또는 표적 단백질의 구성적인 활성화는 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방된다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/4375 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 417/12 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자
왕, 징
미국, 코네티컷 06460, 밀퍼드, 엘름 스트리트 25
동, 한칭
미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 오프닝 로드 248
치안, 이민
미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 캐머스 코트 5
크루즈, 크레이그, 엠.
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 리빙스톤 스트리트 286
제이미-피게로아, 사울
미국, 뉴저지 07950, 모리스 플레인스, 게더링 힐 코트 45

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학 구조식을 갖는 이작용성 화합물:

ULM-L-PTM,

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

여기에서,

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

상기 PTM은 급속 진행성 섬유육종(RAF) 단백질 표적화 잔기를 포함하는 소분자이고;

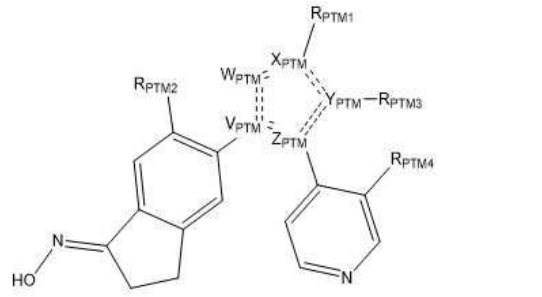
상기 L은 상기 ULM 및 상기 PTM을 연결하는 결합 또는 화학적 연결 잔기임.

청구항 2

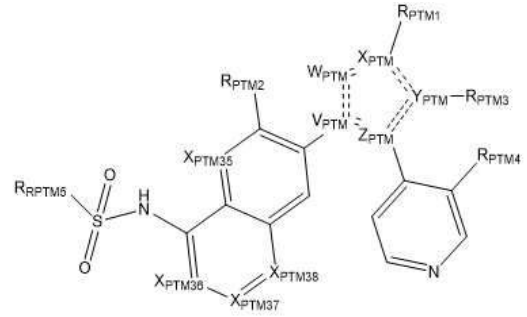
제1항에 있어서, 상기 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 폰 히펠 린도우(VLM), 세레블론(CLM), 마우스 이중-분상동체2(MLM) 및 IAP(ILM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제를 표적화하는, 이작용성 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학 구조식 PTM-Ia 또는 PTM-Ib로 대표되는 이작용성 화합물.



PTM-I 또는



PTM-Ib

여기에서,

이중 점선 결합은 방향족 결합이고;

V_{PTM}, W_{PTM}, X_{PTM}, Y_{PTM}, Z_{PTM}은 다음의 조합 중 하나이고: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C,

S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;

X_{PTM35}, X_{PTM36}, X_{PTM37}, 및 X_{PTM38}은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되고;

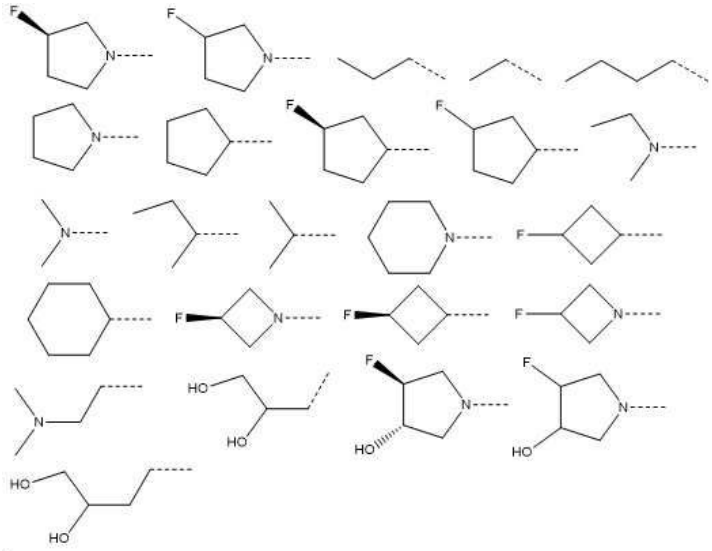
R_{PTM1}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합되고;

R_{PTM2}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

R_{PTM3}은 부재하거나, 수소, 아릴, 메틸, 에틸, 또 다른 알킬, 고리형 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

R_{PTM4}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

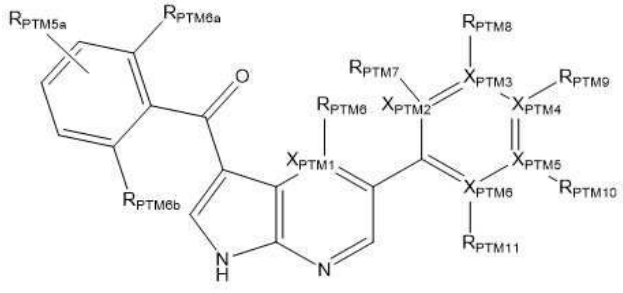
R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택됨:



.

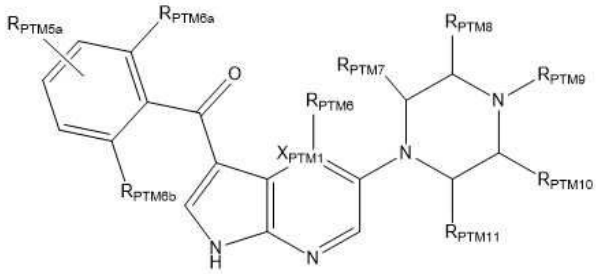
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학 구조식 PTM-IIa 또는 PTM-IIb로 대표되는 이작용성 화합물.



PTM-IIa

또는

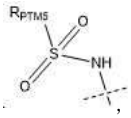


PTM-IIb

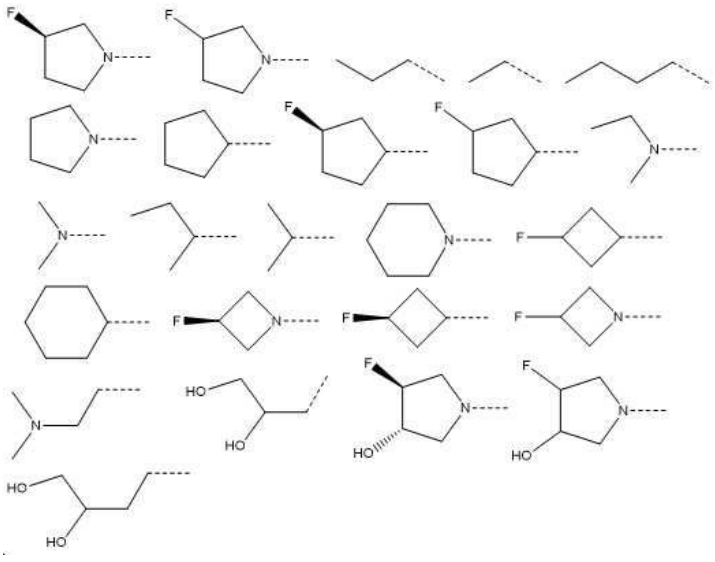
,

여기에서,

X_{PTM1}, X_{PTM2}, X_{PTM3}, X_{PTM4}, X_{PTM5}, 및 X_{PTM6}은 CH 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고: H, 선택적으로 치환된 아미드(예를 들어, 알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸 기로 선택적으로 치환된 아미드), 선택적으로 치환된 아민, , $-NHC(O)R_{PTM5}$;

R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



;

R_{PTM6a} 및 R_{PTM6b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R_{PTM6}는 다음의 군 중 하나이고: 부재, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

R_{PTM7}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{PTM11}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

적어도 하나의 R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합됨.

청구항 5

제4항에 있어서,

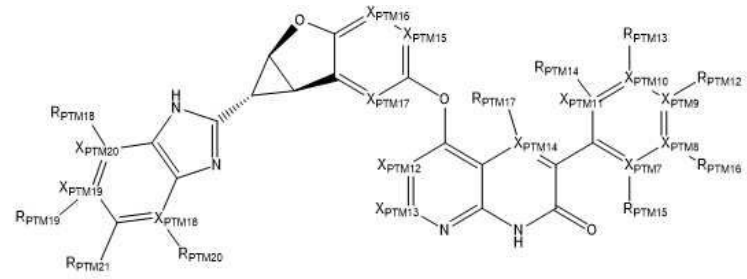
R_{PTM9}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM7} 및 R_{PTM8}은 R_{PTM7} 및 R_{PTM8}이 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나;

R_{PTM8}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM9} 및 R_{PTM10}은 R_{PTM9} 및 R_{PTM10}이 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나;

RPTM10이 공유 결합된 위치일 경우, RPTM8 및 RPTM9는 RPTM8 및 RPTM9가 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되는, 이작용성 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학 구조식 PTM-III으로 대표되는 이작용성 화합물.



PTM-III

여기에서,

X_{PTM7}, X_{PTM8}, X_{PTM9}, X_{PTM10}, X_{PTM11}, X_{PTM12}, X_{PTM13}, X_{PTM14}, X_{PTM15}, X_{PTM16}, X_{PTM17}, X_{PTM18}, X_{PTM19}, X_{PTM20}은 독립적으로 CH 또는 N이고;

R_{PTM12}, R_{PTM13}, R_{PTM14}, R_{PTM15}, R_{PTM16}, R_{PTM17}, R_{PTM18}, R_{PTM19}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{PTM20}은 4개 미만의 비-수소 원자를 함유하는 소형 기이고;

R_{PTM21}은 트리플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *삼차*-부틸, 부틸, 이소-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, OCH_3, $NHCH_3$, 디메틸아미노 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

적어도 하나의 R_{PTM12}, R_{PTM13} 또는 R_{PTM16}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합됨.

청구항 7

제6항에 있어서,

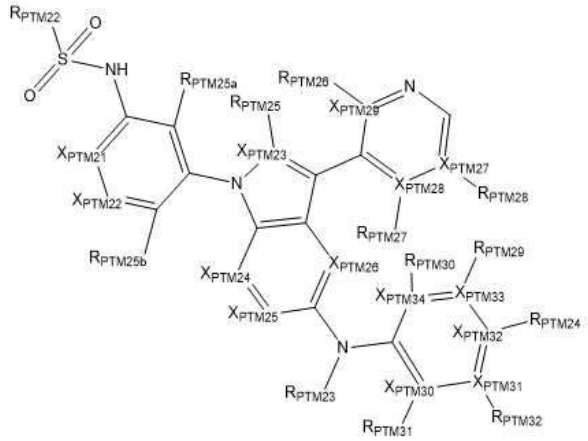
R_{PTM12}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고/되거나; R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고;

R_{PTM13}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고/되거나; R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나;

R_{PTM16}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM13}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM13}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고/되거나; R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되는, 화합물.

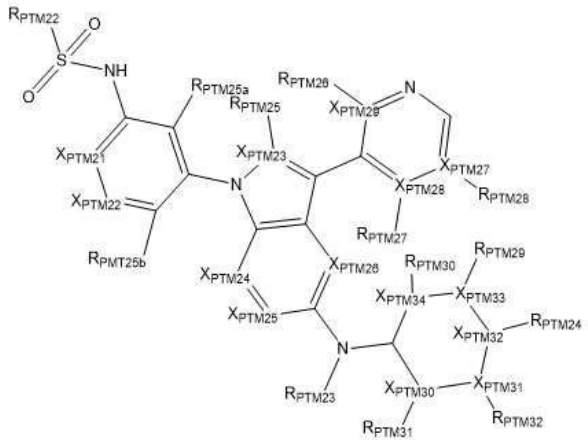
청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PTM은 하기 화학 구조식 PTM-IVa 또는 PTM-IVb로 대표되는 이작용성 화합물.



PTM-IVa

또는

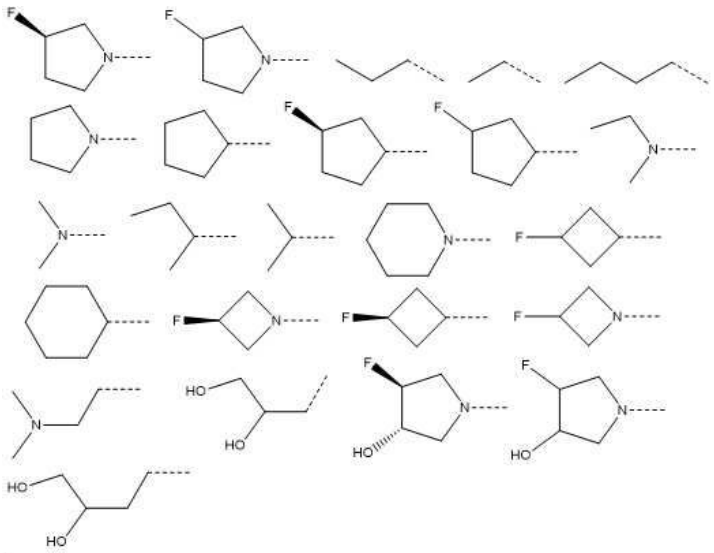


PTM-IVb ,

여기에서,

X_{PTM21}, X_{PTM22}, X_{PTM23}, X_{PTM24}, X_{PTM25}, X_{PTM26}, X_{PTM27}, X_{PTM28}, X_{PTM29}, X_{PTM30}, X_{PTM31}, X_{PTM32}, X_{PTM33}, X_{PTM34}는 독립적으로 CH 또는 N이고;

R_{PTM22}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



;

R_{PTM25a} 및 R_{PTM25b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R_{PTM23}, R_{PTM24}, R_{PTM28}, R_{PTM29}, R_{PTM30}, R_{PTM31}, R_{PTM32}는 부재이거나, 결합, 수소, 할로겐, 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 시클로알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로고리(선택적으로 치환됨), 메틸, 에틸(선택적으로 치환됨), (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 고리형 알킬(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로고리(선택적으로 치환됨)임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_{PTM25}는 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3로부터 선택되고;

R_{PTM26}은 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3로부터 선택되고;

R_{PTM27}은 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

적어도 하나의 R_{PTM24}, R_{PTM29}, R_{PTM32}는 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합됨.

청구항 9

제8항에 있어서,

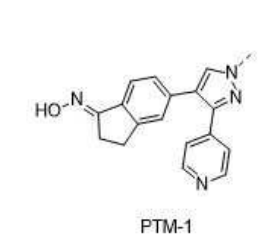
R_{PTM24}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나, R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나;

R_{PTM29}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고/되거나, R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되거나;

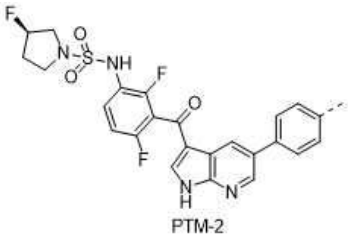
R_{PTM32}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM29}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM29}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되고/되거나, R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결되는, 이작용성 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5, PTM-6, PTM-7, 및 PTM-8로 이루어진 군으로부터 선택되는, 이작용성 화합물.



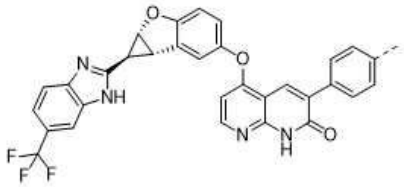
PTM-1



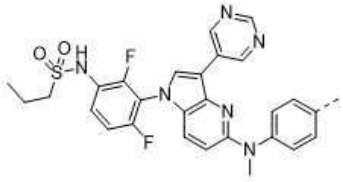
PTM-2



PTM-3



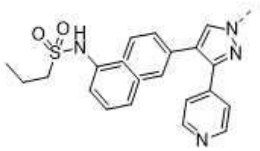
PTM-4



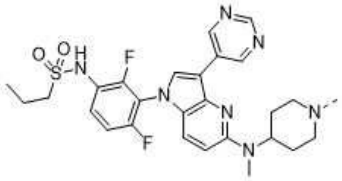
PTM-5



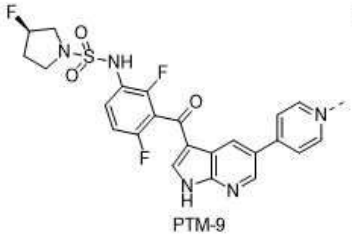
PTM-6



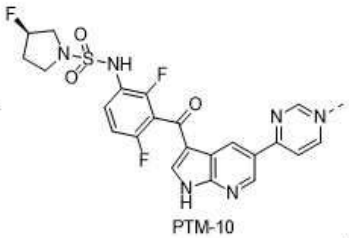
PTM-7



PTM-8



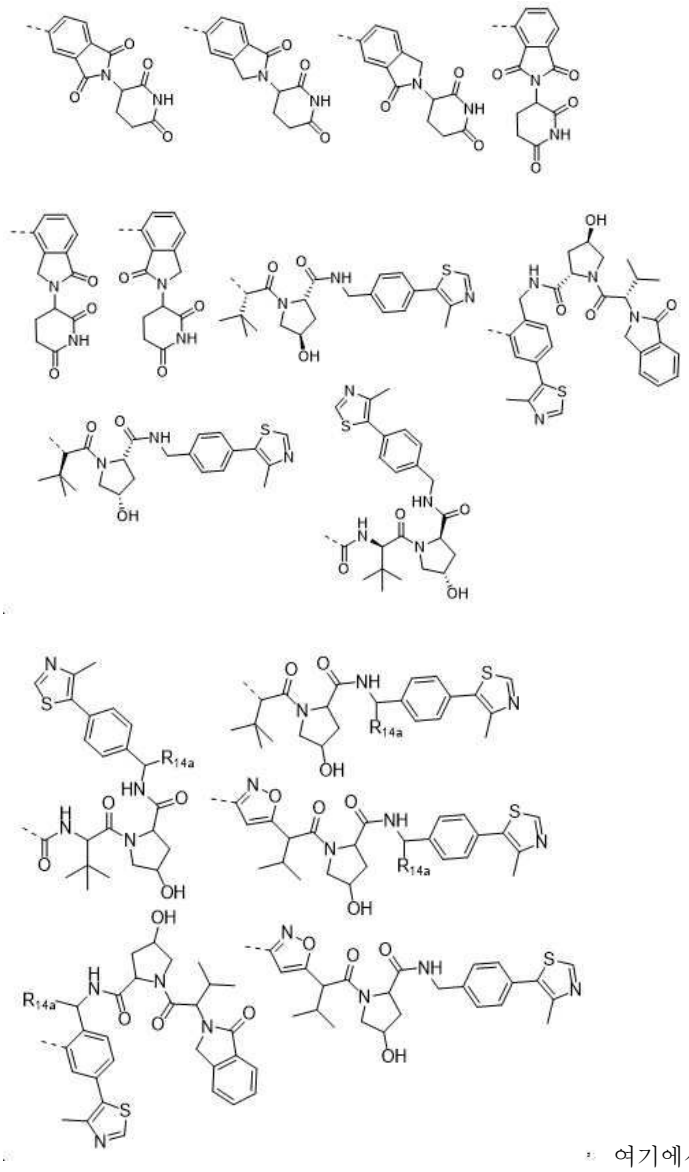
PTM-9



PTM-10

청구항 11

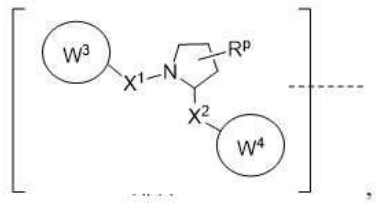
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.



여기에서, R_{14a}는 메틸 또는 히드록시메틸임.

청구항 12

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



여기에서,

X^1, X^2는, 결합부, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^{Y3}, R^{Y4}는 각각 독립적으로 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕실(예를 들어, 0 내지 3개의 R^P 기로 선택적으로 치환됨)의 군으로부터 선택되고;

R^P는 H, 할로, -OH, C_{1-3}알킬, C=O로부터 각각 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 기이고;

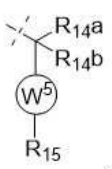
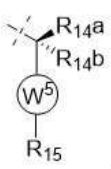
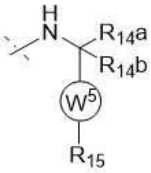
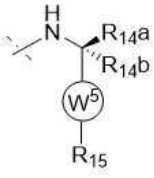
W^3는 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3, 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$), 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

화학식 ULM-a의 X^3는 C=O, R이고^1, R^{1a}, R^{1b}이고;

R^1, R^{1a}, R^{1b}는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=O, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=S, N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO, 및 N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

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

n은 0 내지 6이고,

W^4는 , ,  또는  이고,

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

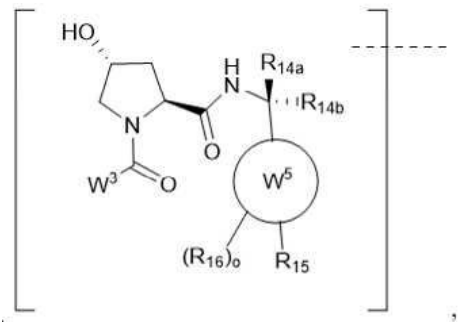
W^5는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

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

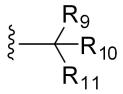
점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

청구항 13

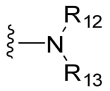
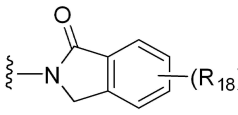
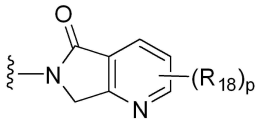
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 하기 화학적 구조로 대표되는 폰 히펠-린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)인, 이작용성 화합물.



여기에서,

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

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

R_{11}은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴,  ,  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

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

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

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

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

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

R_{16}은 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

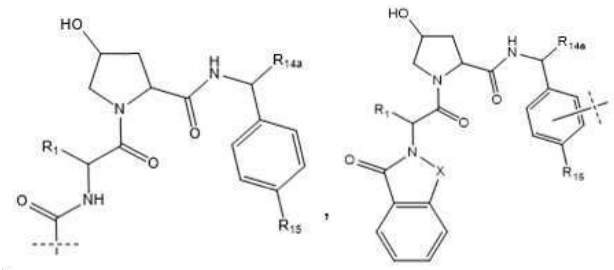
o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

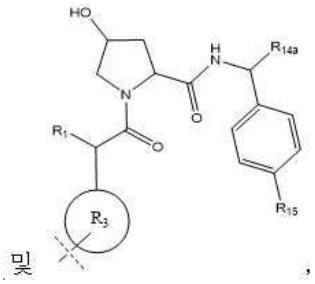
R_{18}은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

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

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는 이작용성 화합물.





및 ,

여기에서,

R_1은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

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

R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군(각각 독립적으로 치환됨)으로부터 선택되고;

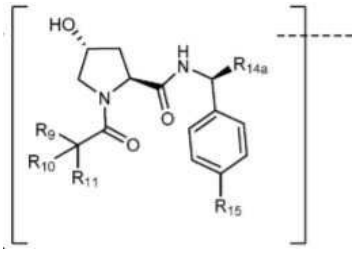
X는 C 또는 C=O이고;

R_3는 결합부 또는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

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

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식에 따른 기를 포함하는 이작용성 화합물.

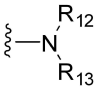
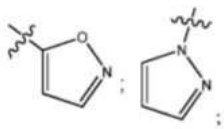
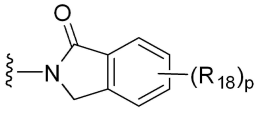


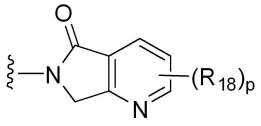
여기에서,

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

R_9는 H이고;

R_{10}은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

R_{11}은  ; 선택적으로 치환된 헤테로아릴,  ;  또는


이고;

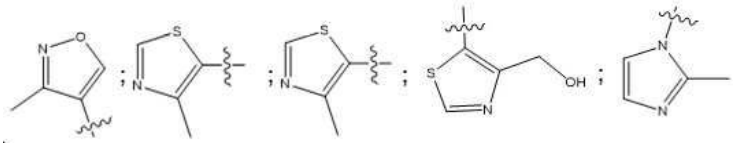
p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

R_{12}는 H, C=O이고;

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

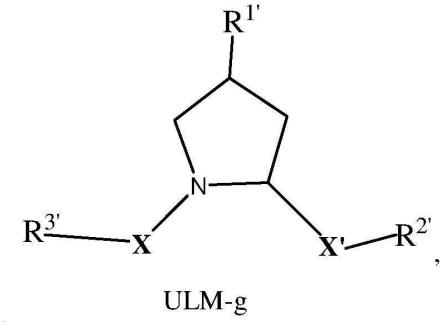
R_{15}는 H, 할로겐, Cl, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 및


로 이루어진 군으로부터 선택되고;

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

청구항 16

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식에 따른 기를 포함하는 이작용성 화합물.


ULM-g

여기에서,

ULM-g의 $R^{1'}$은, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 - $(CH_2)_n$, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$SH, 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)알킬기, 에폭시 잔기 WCOCW(각각의 W는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3알킬기임)를 함유하는 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2, -$(CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(CH_2CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -SO_2R_S, 선택적으로 치환된 S(O)R_S, NO_2, CN 또는 할로겐(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)이고;

ULM-g의 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기(바람직하게는 불소)로 선택적으로 치환될 수 있음)이고;

ULM-g의 R_S는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴이거나 헤테로고리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$기이고;

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

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

ULM-g의 $R^{3'}$은, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리; $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-알길기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 헤테로고리기이고;

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

ULM-g의 V는 O, S 또는 NR_1이고;

ULM-g의 R_1은 전술한 바와 같고;

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

ULM-g의 $X^{R2'}$ 및 $X^{R3'}$은 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2)_n-$, $-CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$(시스 또는 트랜스), $-CH_2)_n-CH\equiv CH-$. $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 C_3-C_6 시클로알킬기(X_v는 H, 할로 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기이고;

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

ULM-g의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;

ULM-g의 각각의 n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

ULM-g의 각각의 n' 은 독립적으로 0 또는 1이고;

ULM-g의 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고;

ULM-g의 각각의 v 는 독립적으로 0 또는 1이고;

ULM-g의 각각의 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

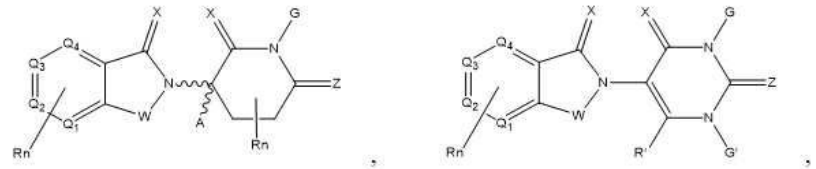
PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-g의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 연결기를 통해 PTM기에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형됨.

청구항 17

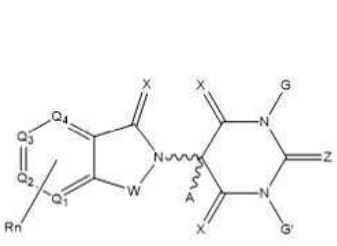
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 이소체, 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 세레블론 E3 리가아제-결합 잔기(CLM)인, 이작용성 화합물.

청구항 18

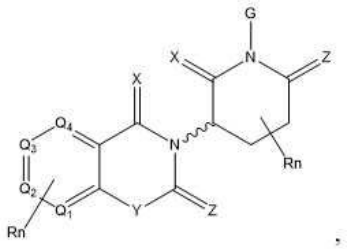
제1항 내지 제11항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는 이작용성 화합물.



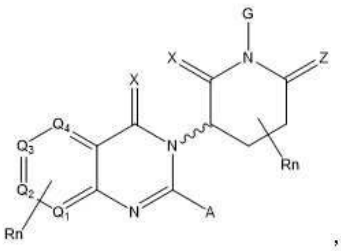
(a) (b)



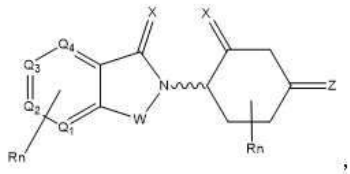
(c),



(d),



(e), 또는



(f),

여기에서,

W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 X는 O, S, 및 H_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

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

Z는 O, S, 및 H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

G 및 G'는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'으로 선택적으로 치환된 CH_2-헤테로시클릴, 및 R'으로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Q_1, Q_2, Q_3및 Q_4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

A는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택되고;

R은, -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤타릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형태), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR',

-S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ 및 $-OCF_3$를 포함하고;

R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

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

R_n는 1 내지 4개의 독립적으로 선택되는 작용기, 선택적으로 치환된 알콕실기, 또는 작용원자를 포함하고,

n은 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4)이되,

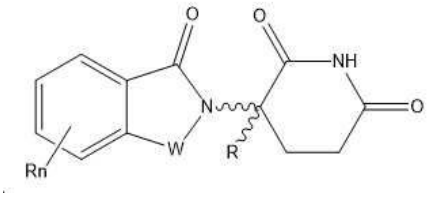
n이 1인 경우, R_n은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고,

n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R_n은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고, 임의의 다른 R_n은 CLM, CLM', 제

2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 선택적으로 변형됨.

청구항 19

제1항 내지 제11항, 제17항 또는 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는 이작용성 화합물.



여기에서,

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

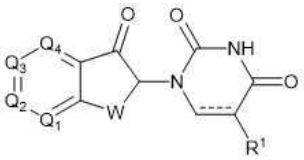
R은 H, 메틸, 또는 알킬(예를 들어, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

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

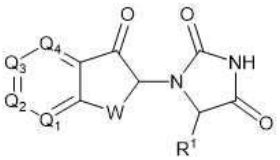
Rn은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기, 선택적으로 치환된 알콕시기, 또는 작용원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는 PTM, 화학적 연결기(L), CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형됨.

청구항 20

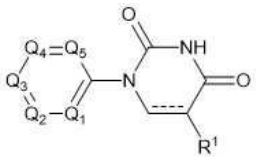
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 다음으로 대표되는 화학적 구조를 갖는 이작용성 화합물.



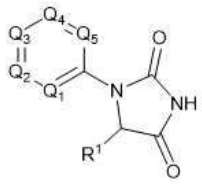
(h)



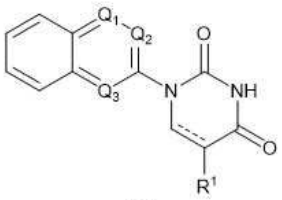
(i)



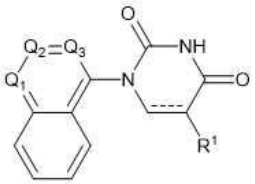
(j)



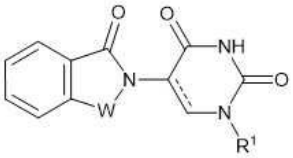
(k)



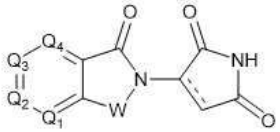
(l)



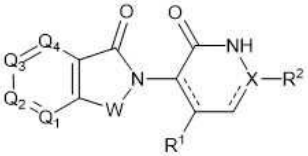
(m)



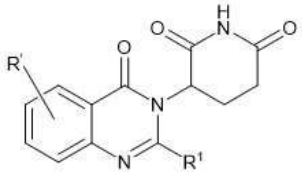
(n)



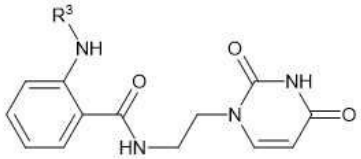
(o)



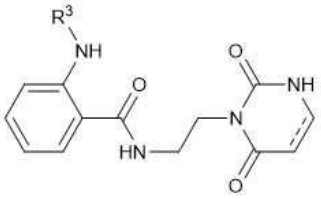
(p)



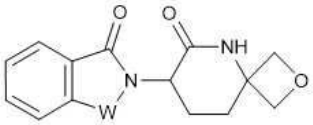
(q)



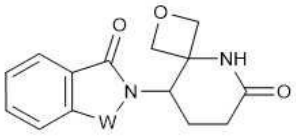
(r)



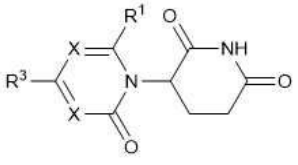
(s)



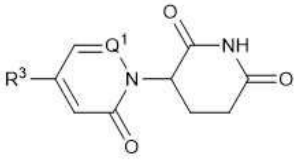
(t)



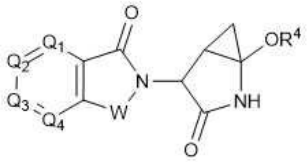
(u)



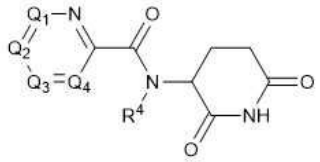
(v)



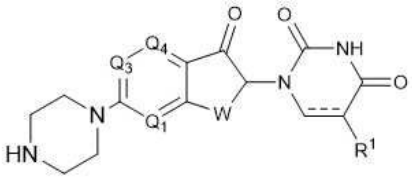
(w)



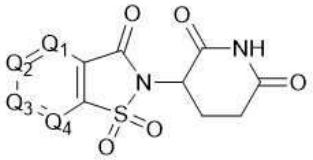
(x)



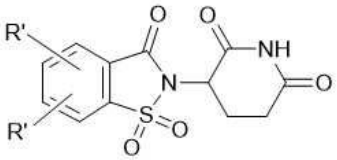
(y)



(z)



(aa)



(ab)

,

여기에서,

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^1은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^2는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF_2, CF_3, CHO의 군으로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^3는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^4는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^5는 H 또는 저급 알킬이고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R'은 H, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R은 H, OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로겐화 저급 알콕시 또는 할로겐화 저급 알킬이고,

// (화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;

CLM은 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합됨.

청구항 21

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리디논, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀리논으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학적 잔기를 갖는 (MDM2) 결합 잔기(MLM)인, 이작용성 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 아미노산 알라닌(A), 발린(V), 프롤린(P), 및 이소류신(I) 또는 그들의 인공적인 모방체를 포함하는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ILM)인, 이작용성 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제11항 또는 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 AVPI 테트라펩티트 단편 또는 이의 유도체를 포함하는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ILM)인, 이작용성 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 대표되는 화학적 구조 단위를 포함하는, 이작용성 화합물.

$$-(A^{L})_{q}-,$$

여기에서,

$(A^{L})_{q}$는 ULM 또는 PTM 잔기에 연결되는 기이고;

q는 1 이상의 정수이고;

여기에서, 각각의 A^{L}은, 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2}는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, 0 내지 4개의 R^{L5}기로 선택적으로 치환됨);

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}은 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{1-8}시클로알킬, SC_{1-8}시클로알킬, NHC_{1-8}시클로알킬, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)(C_{1-8}$알킬), $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)_2$, CC-C_{1-8}알킬, CCH, CH=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=C(C_{1-8}알킬$)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$알킬$)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$알킬$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 할로겐, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}알킬, $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, $SONHC_{1-8}$알킬, $SON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $CONHC_{1-8}$알킬, $CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)CONH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH(C_{1-8}$알킬), $NHCON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2NH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}$알킬), NH $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH SO_2NH_2임.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일반적인 구조로 대표되는 기를 포함하는, 이작용성 화합물.

$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

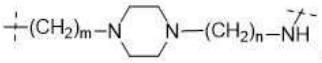
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

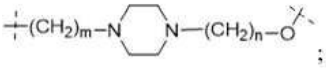
-N(R)-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

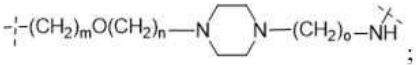
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-O-;

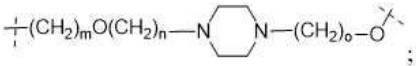
-$(CH2)_m$-O$(CH2)_n$-O$(CH2)_o$-O$(CH2)_p$-O$(CH2)_q$-O$(CH2)_r$-OCH2-;

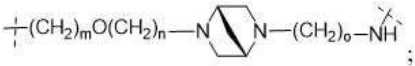

;

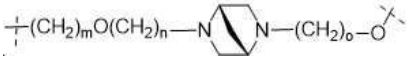

;

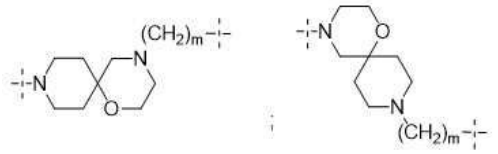

;

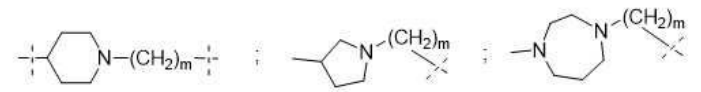

;

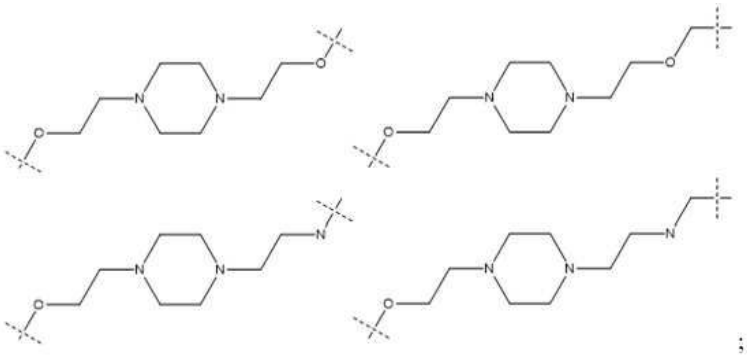

;

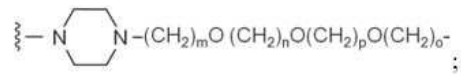

;

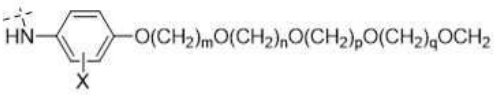

;

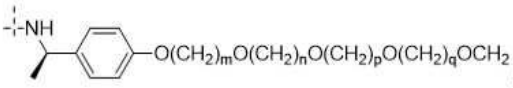

;

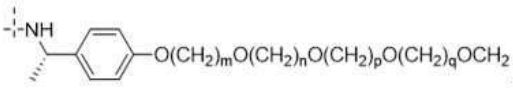

;

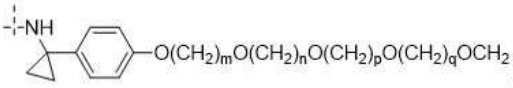

;

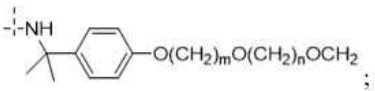

;

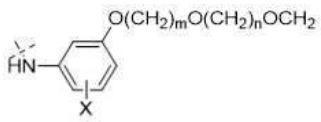

;

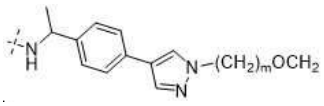

;

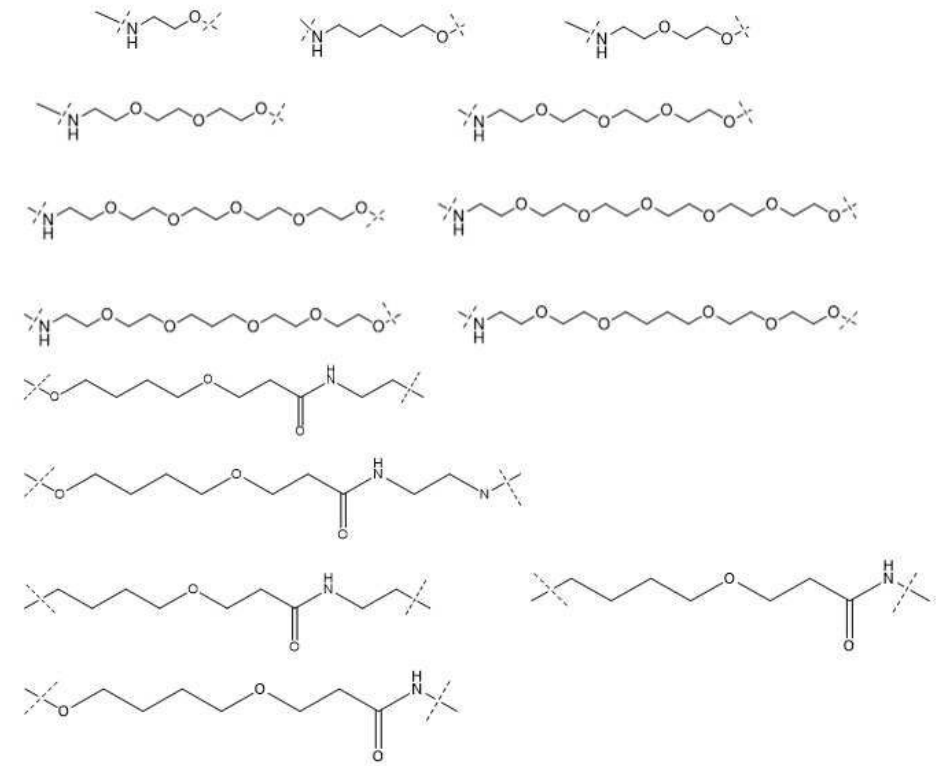

;

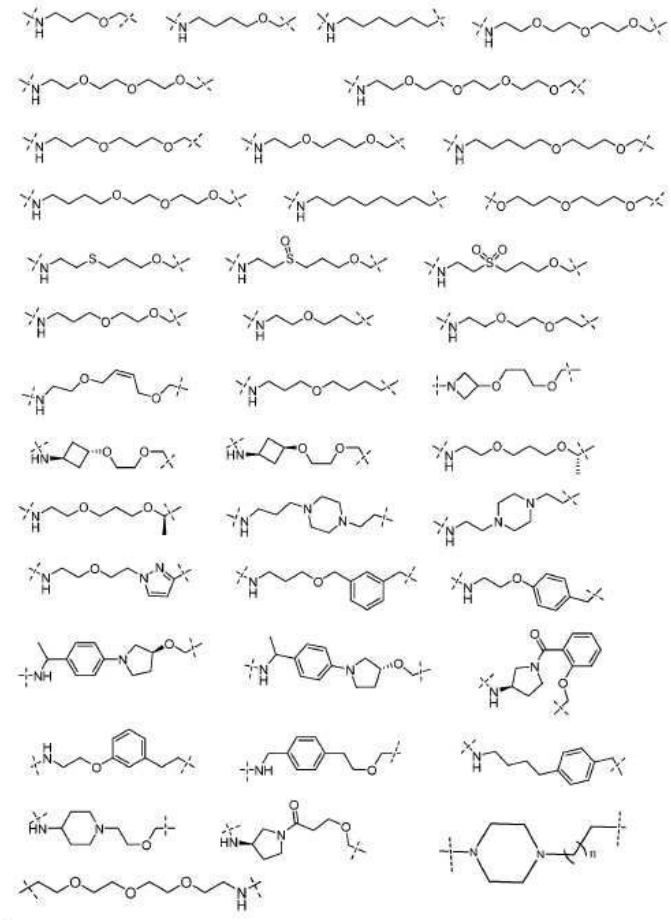

;

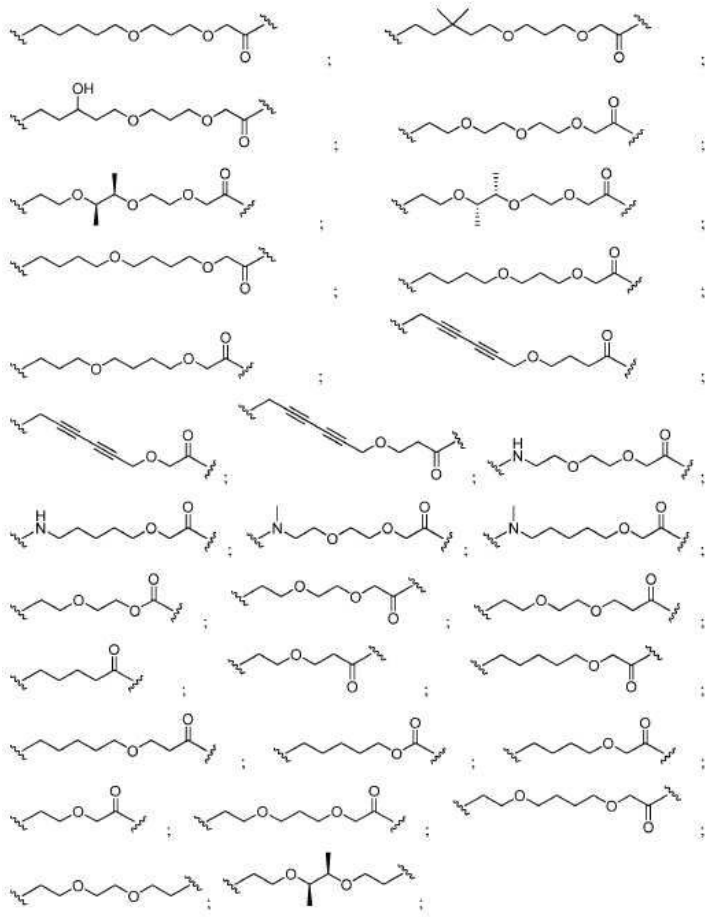

;

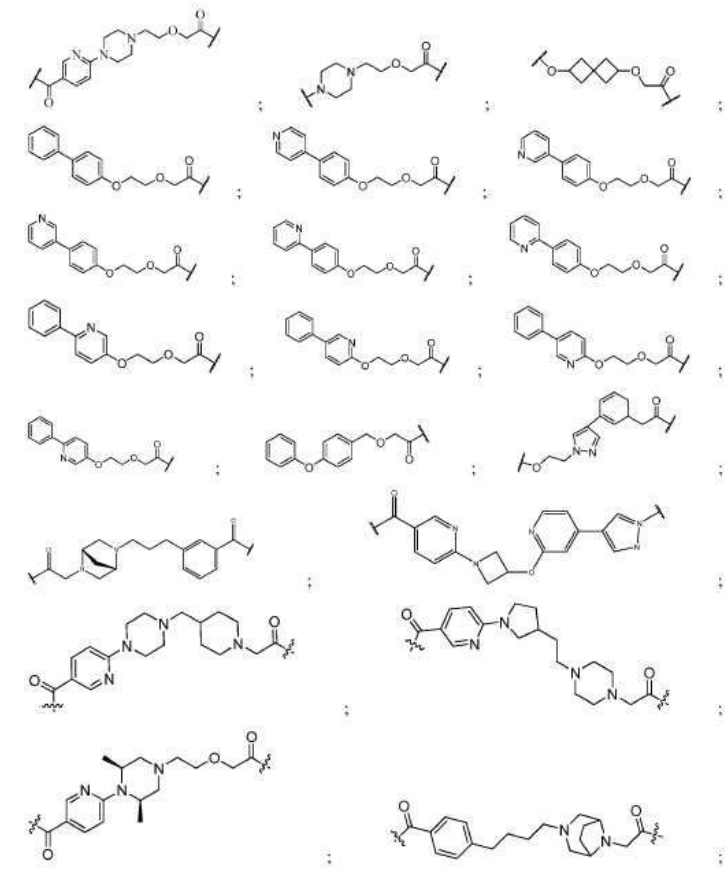

; 및

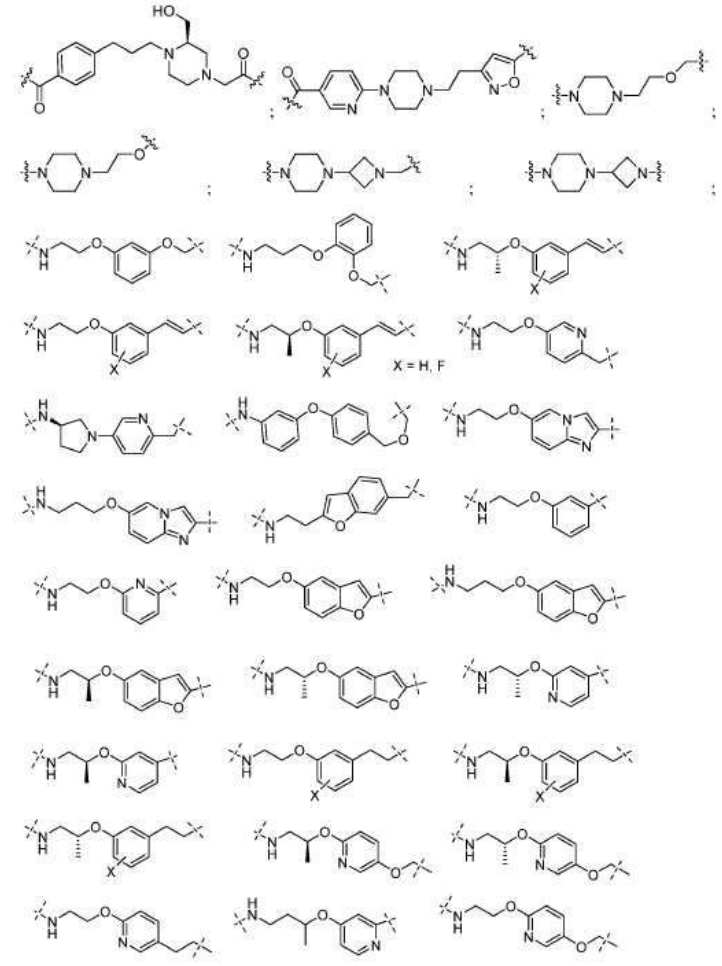

;(여기에서, 각각의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고, 0일 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없고; R은 H, 메틸 또는 에틸의 군으로부터 선택되고, X는 H 또는 F의 군으로부터 선택됨)

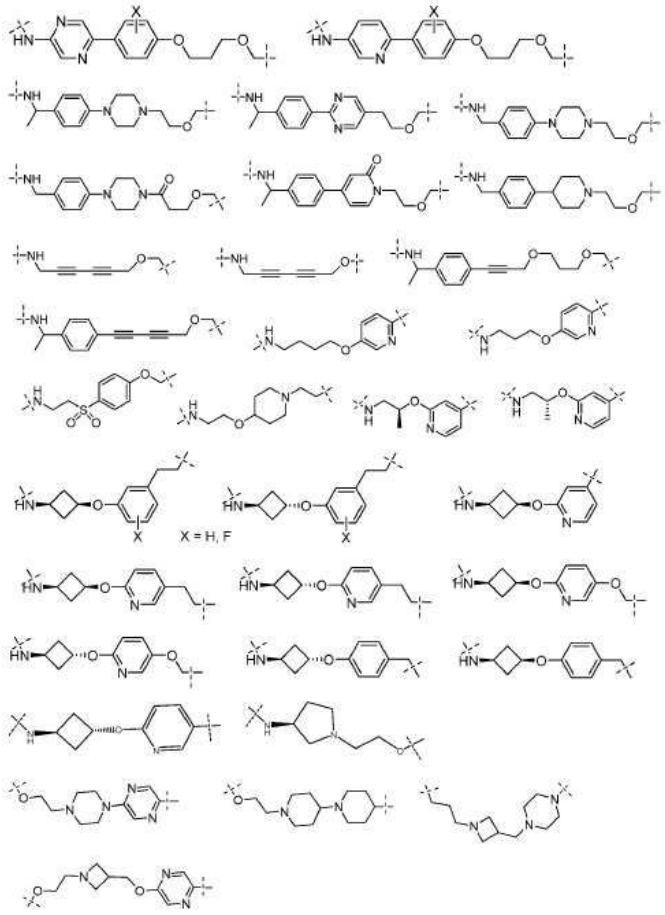


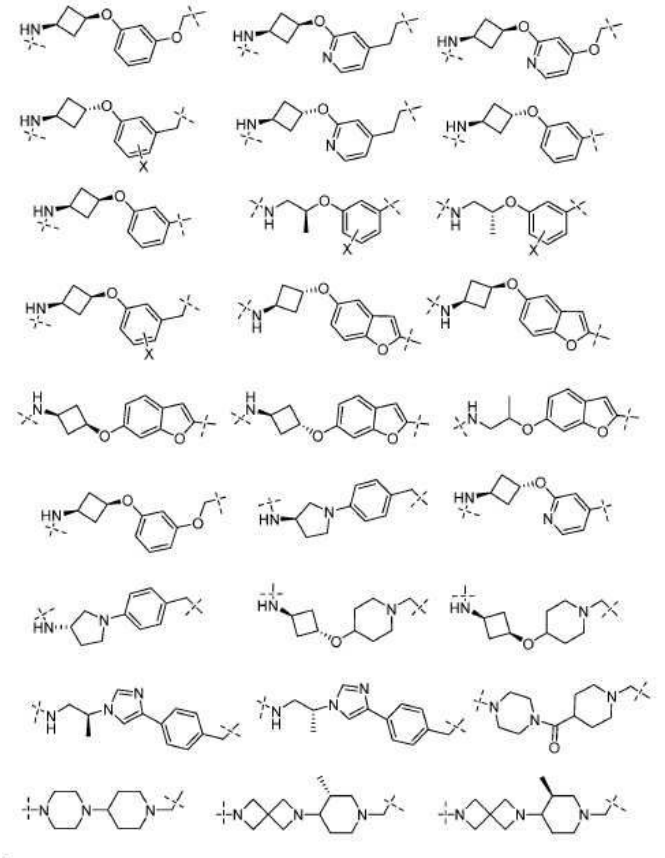


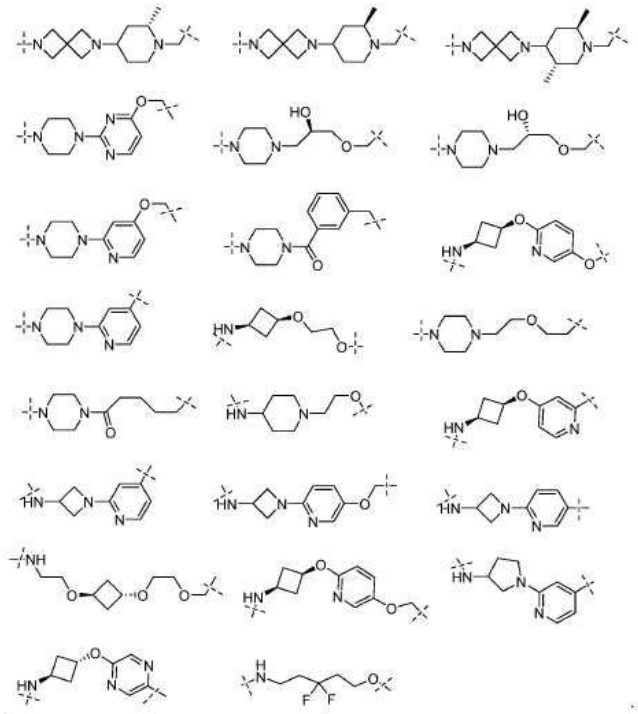





HO
X = H, F

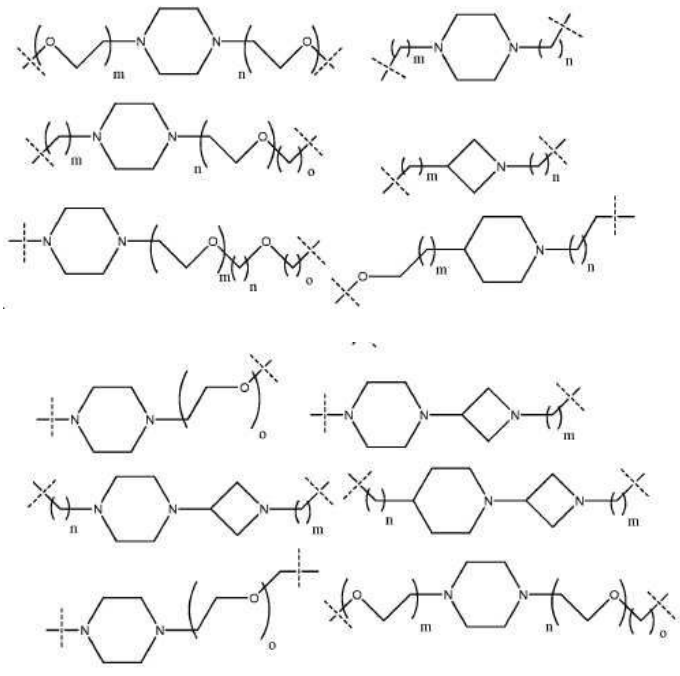

X = H, F

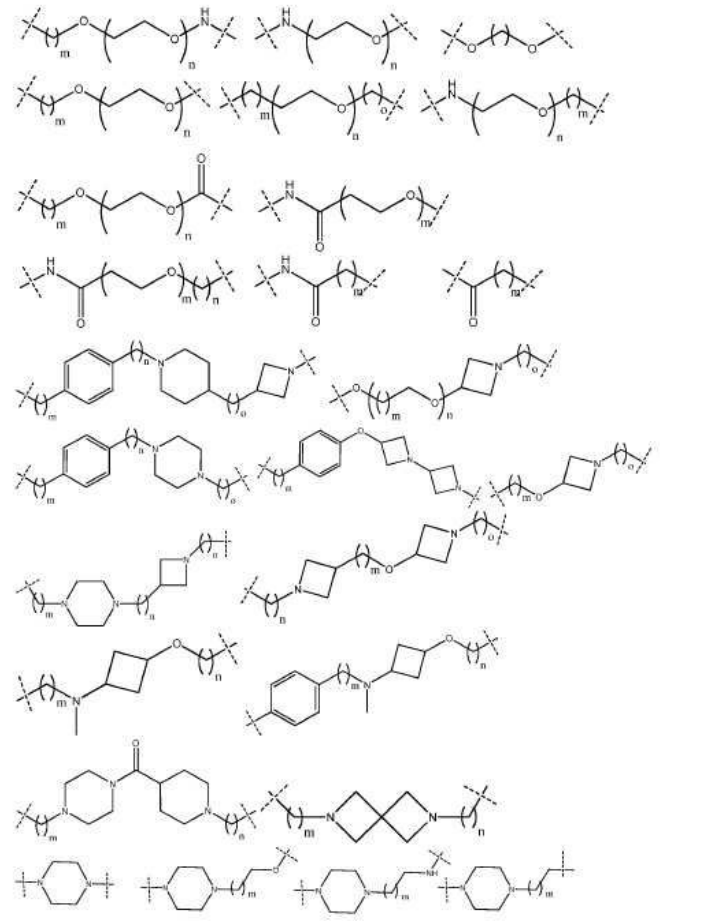


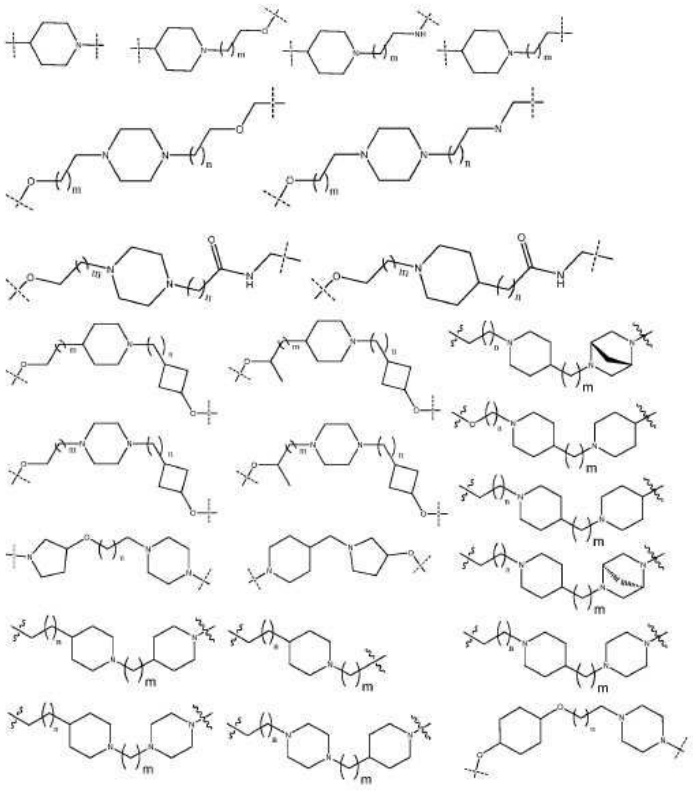


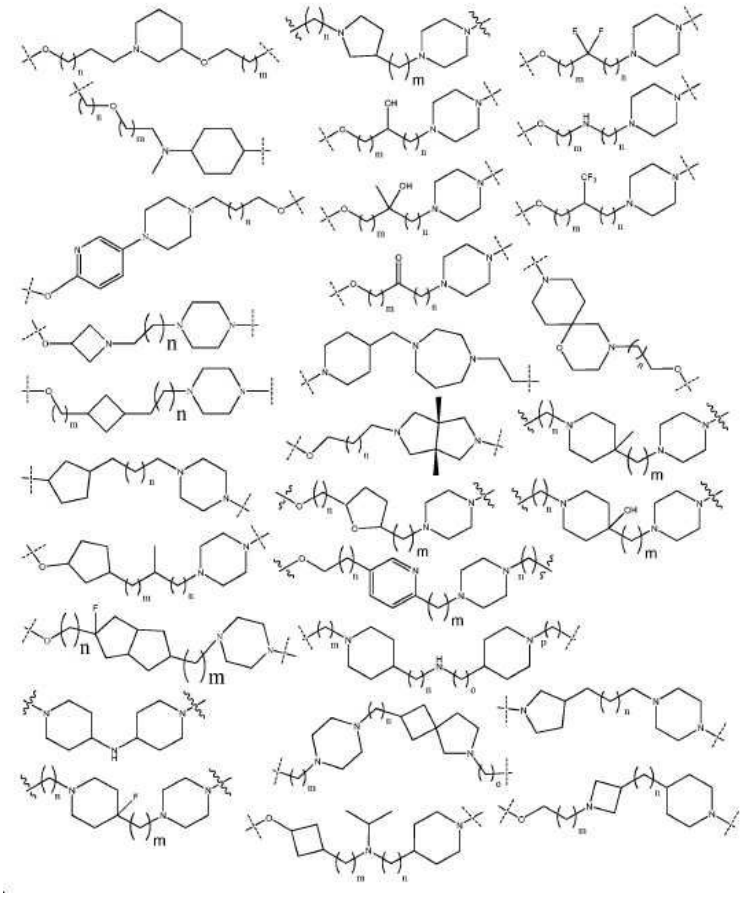
청구항 26

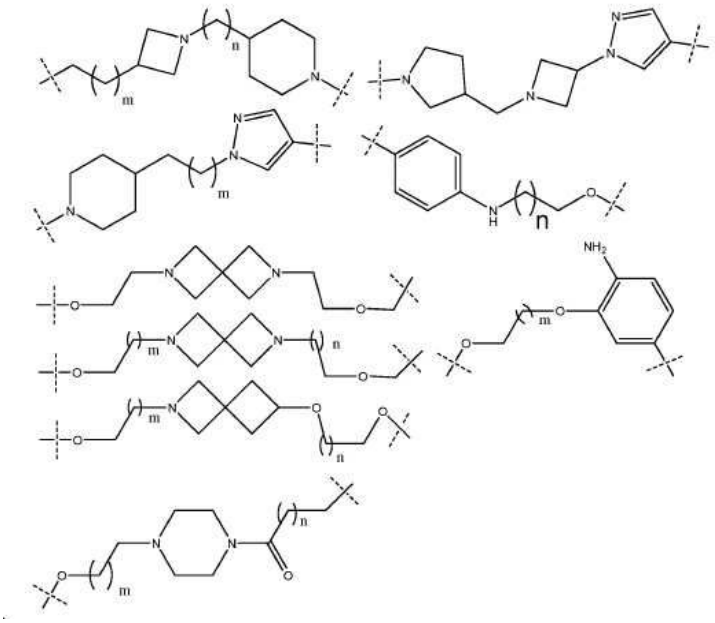
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.

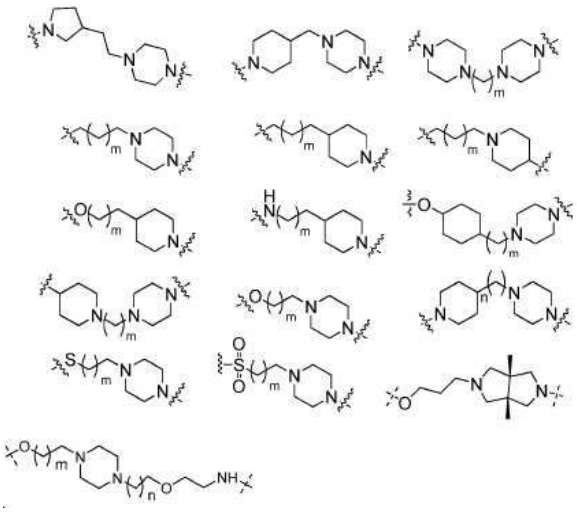


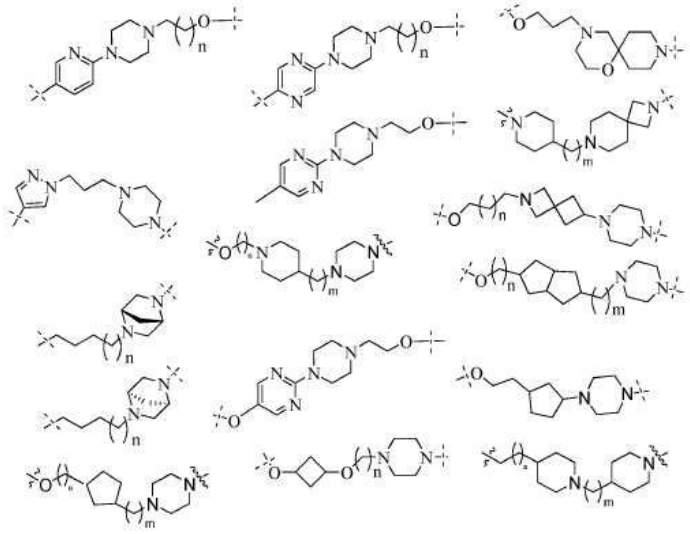


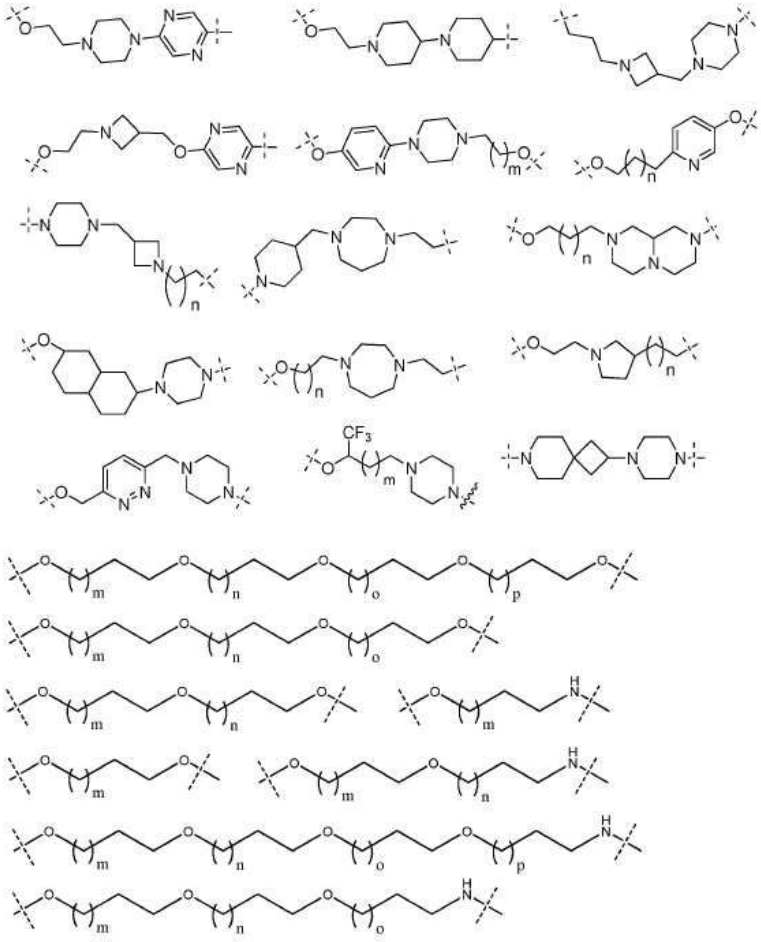


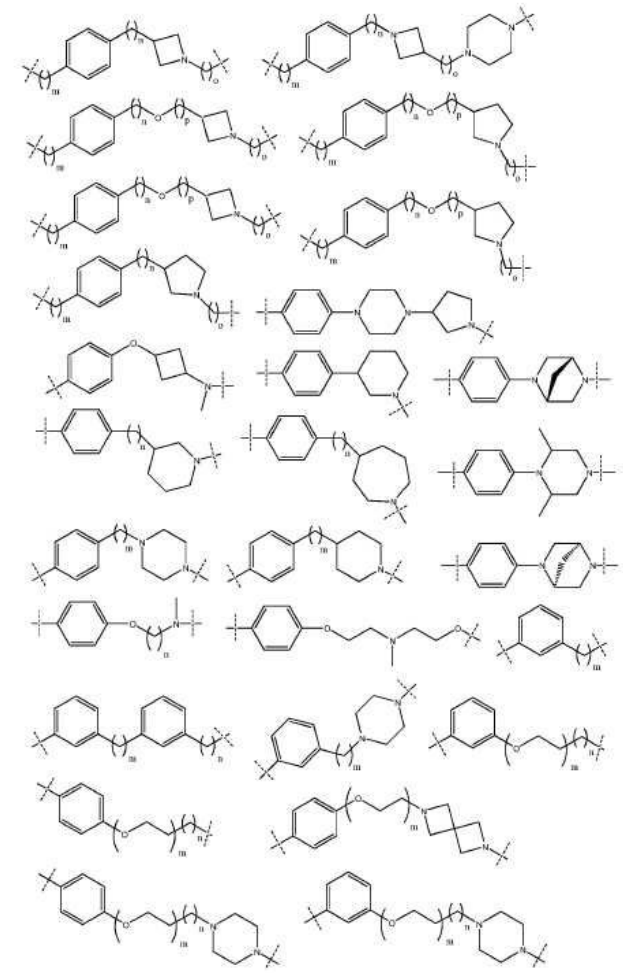


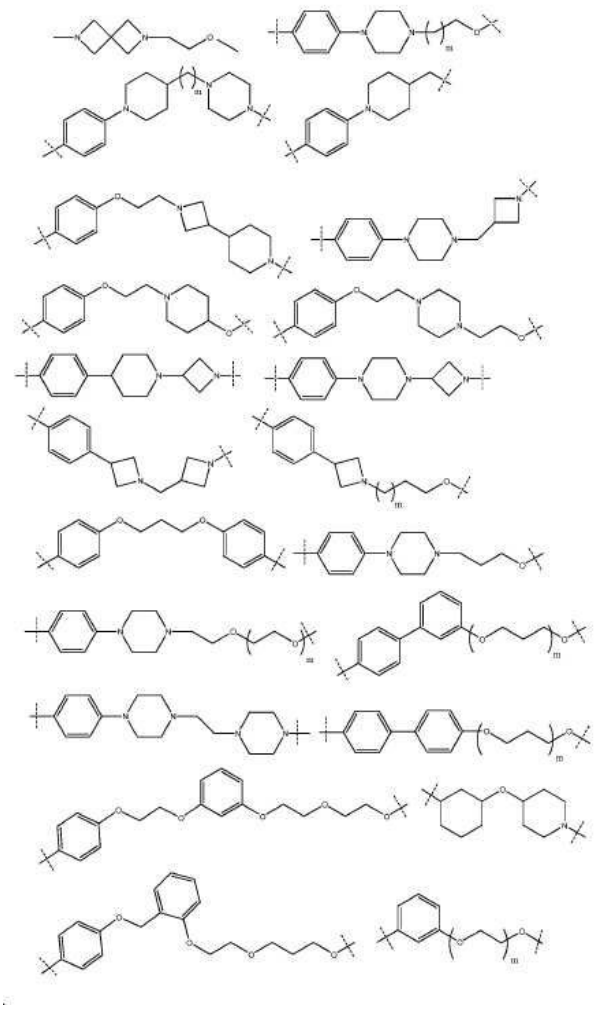


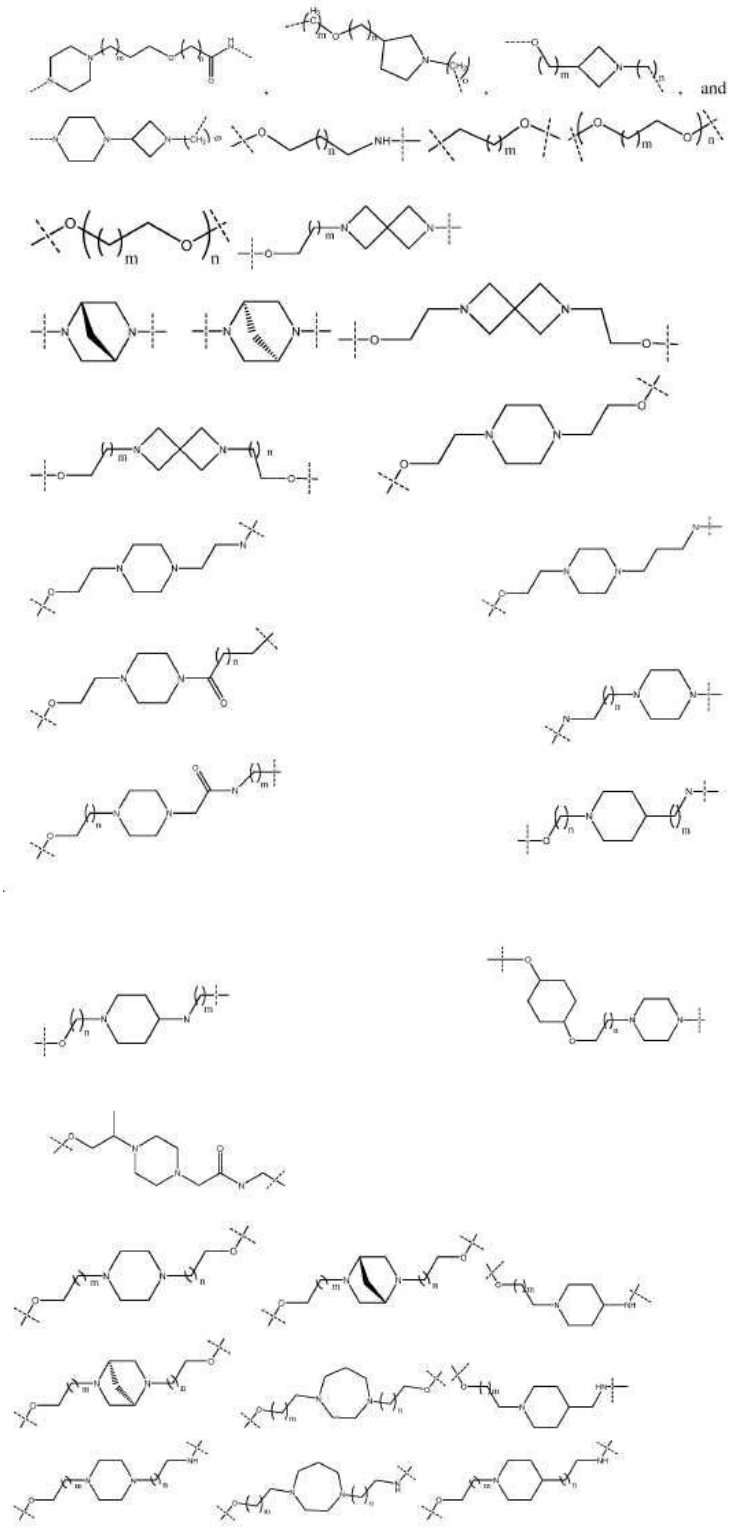


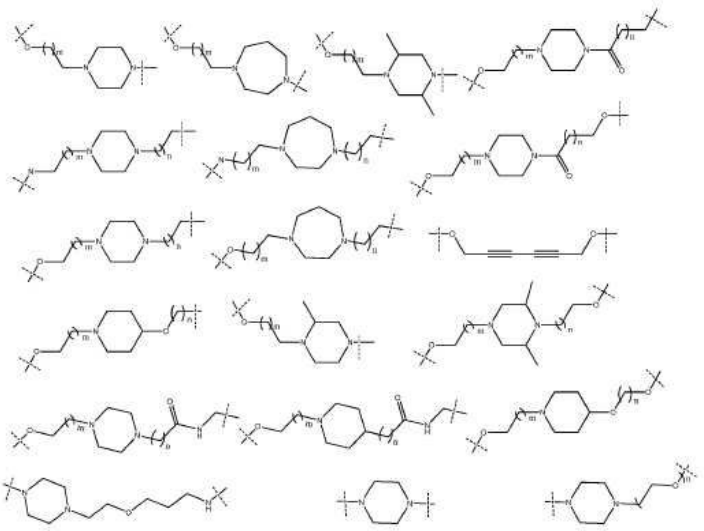


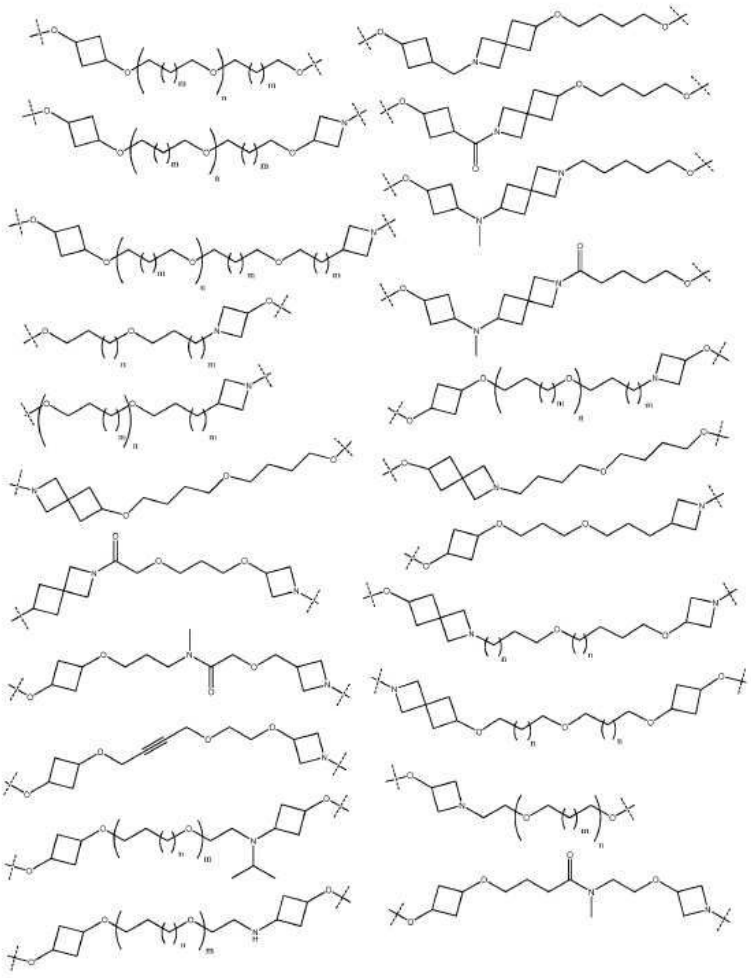


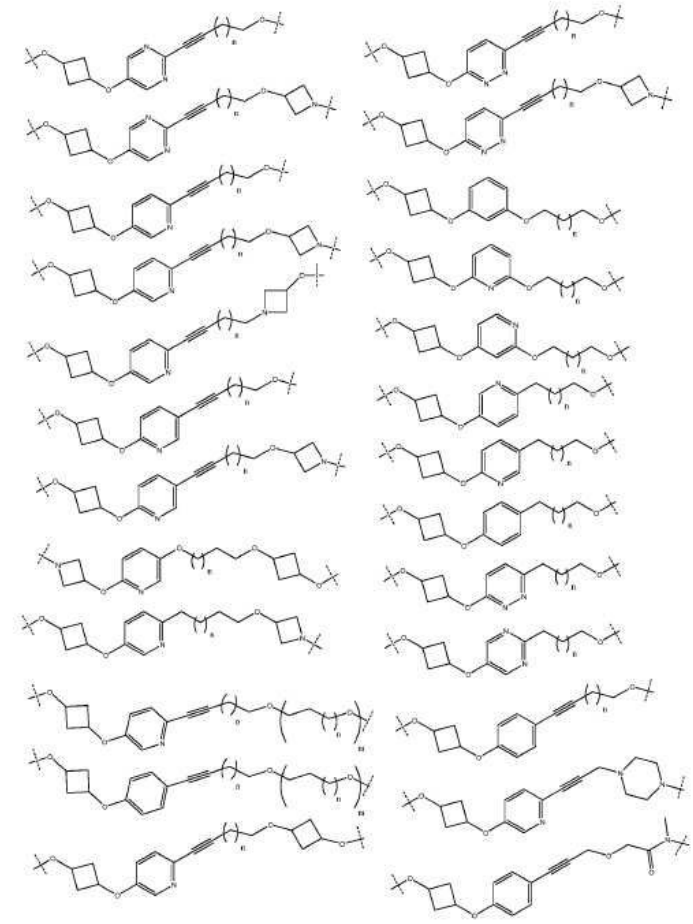


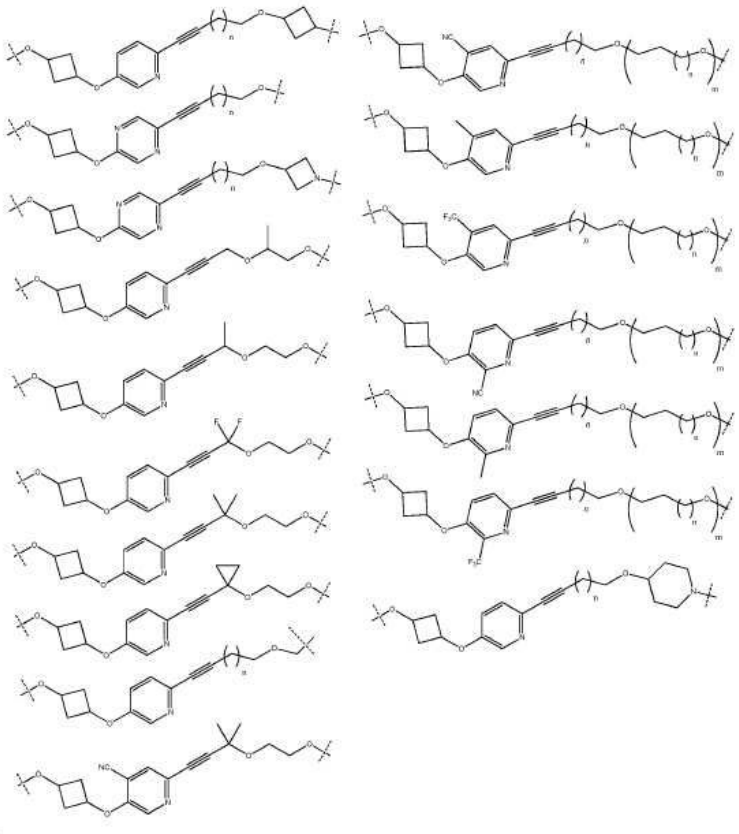


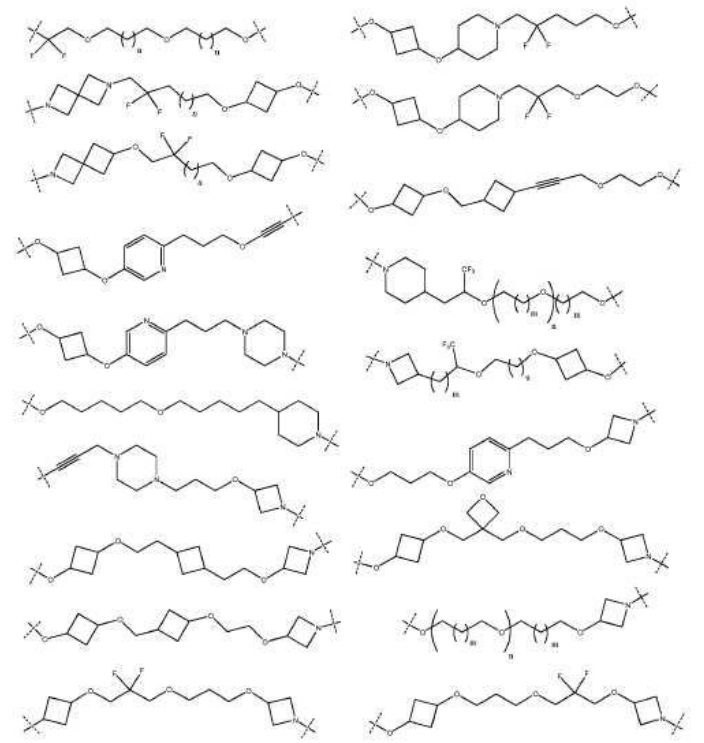


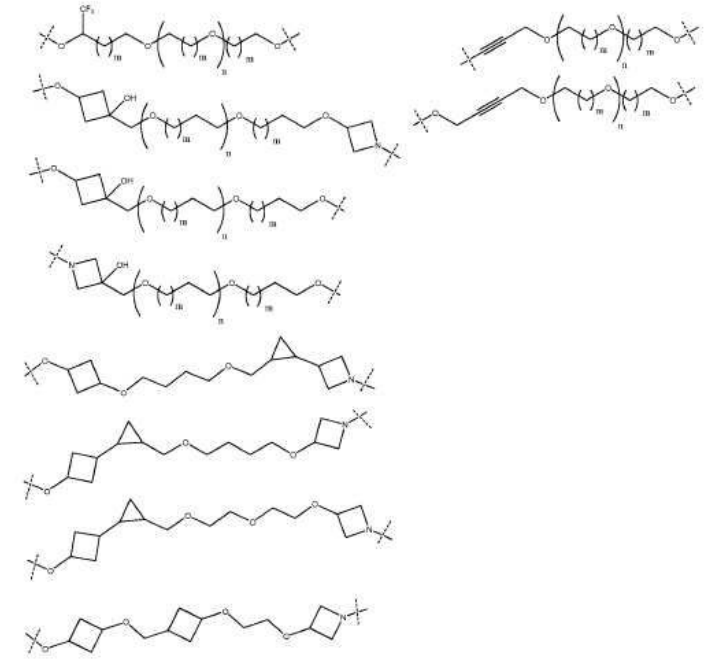


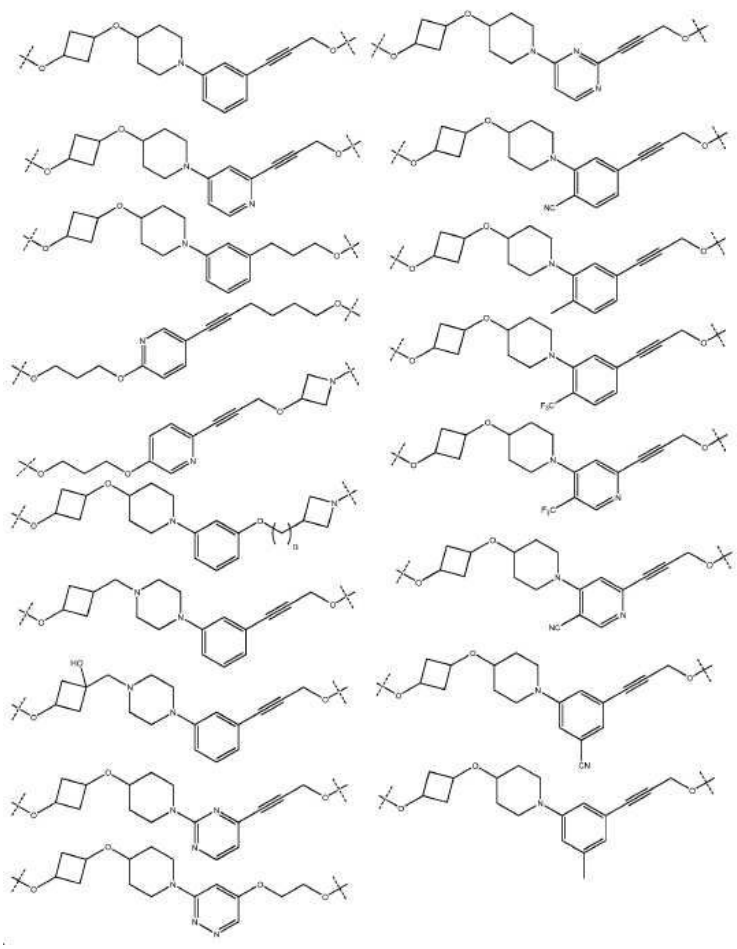


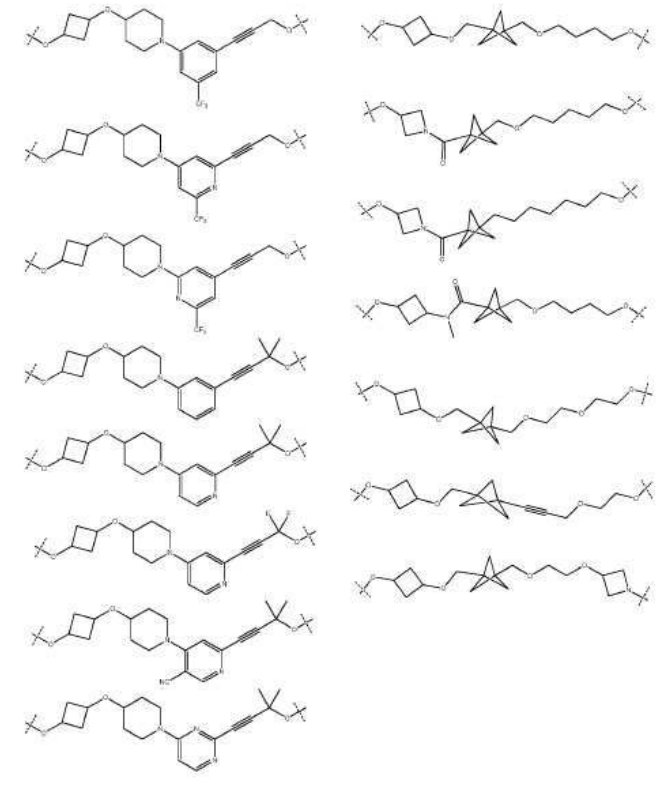


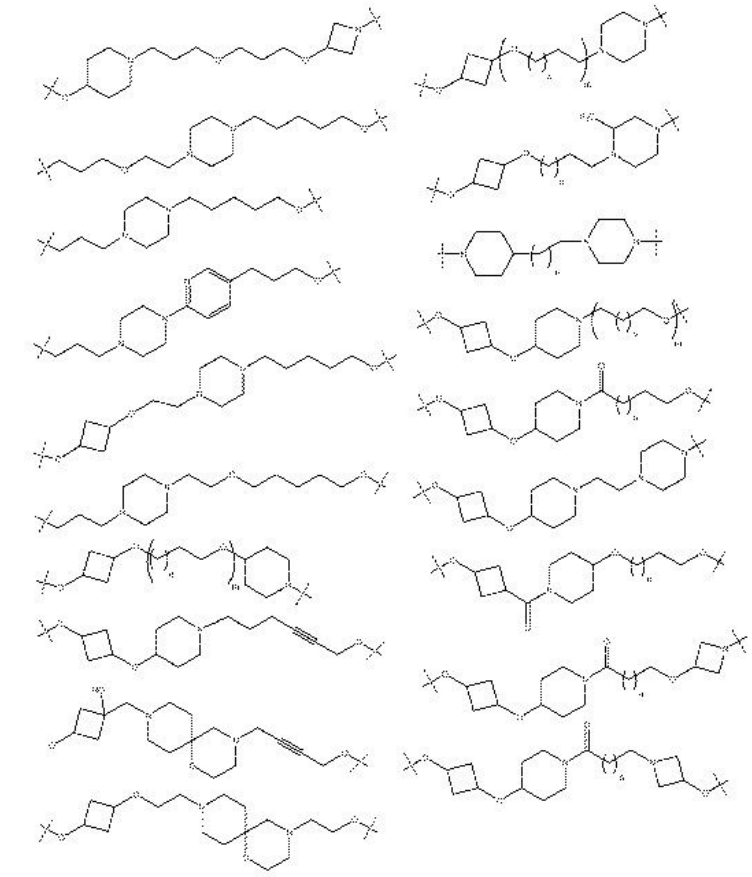


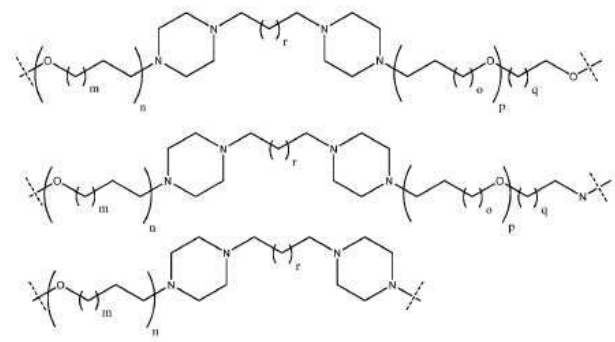


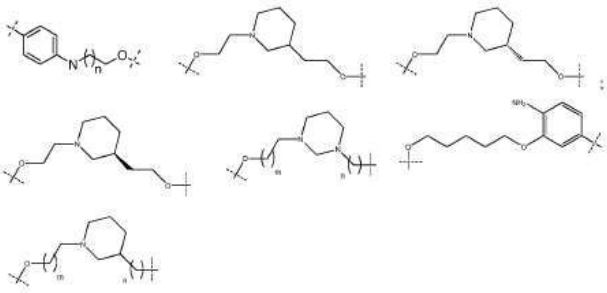


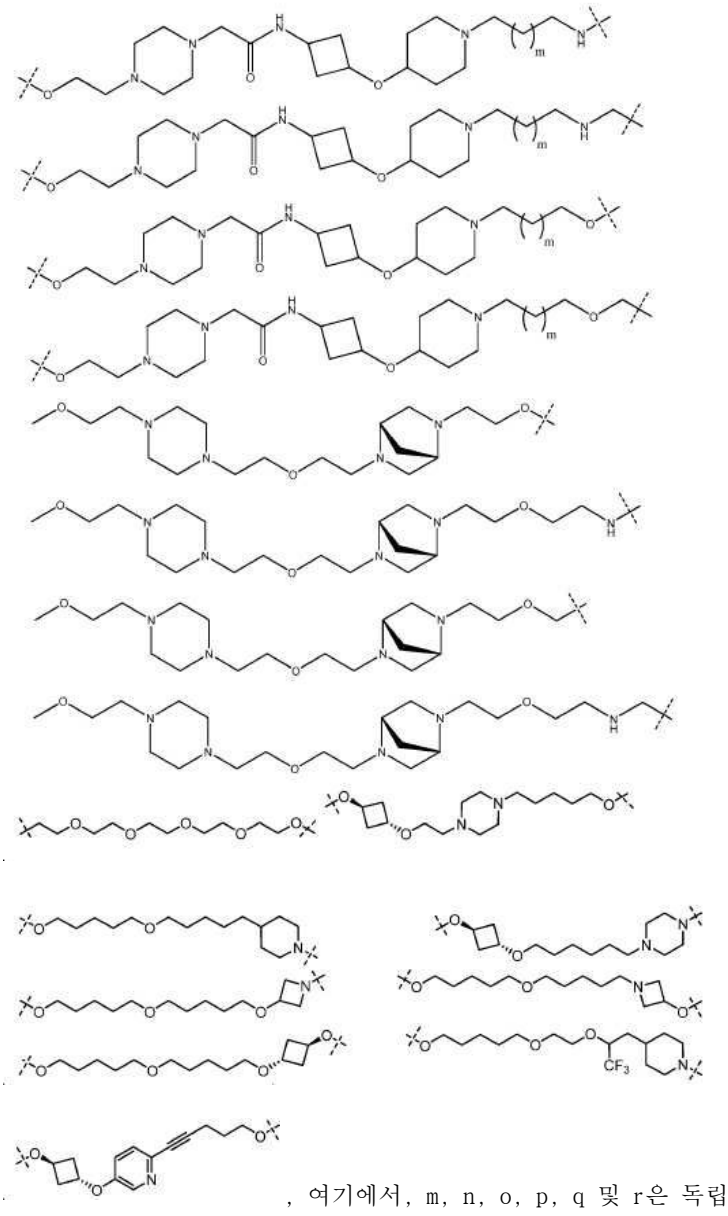








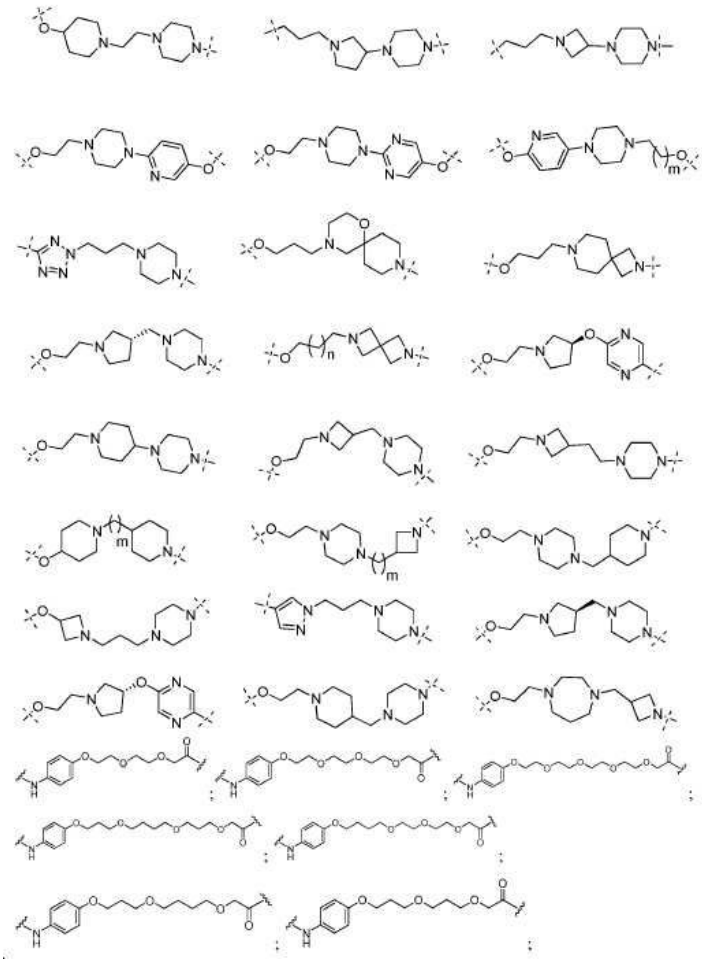


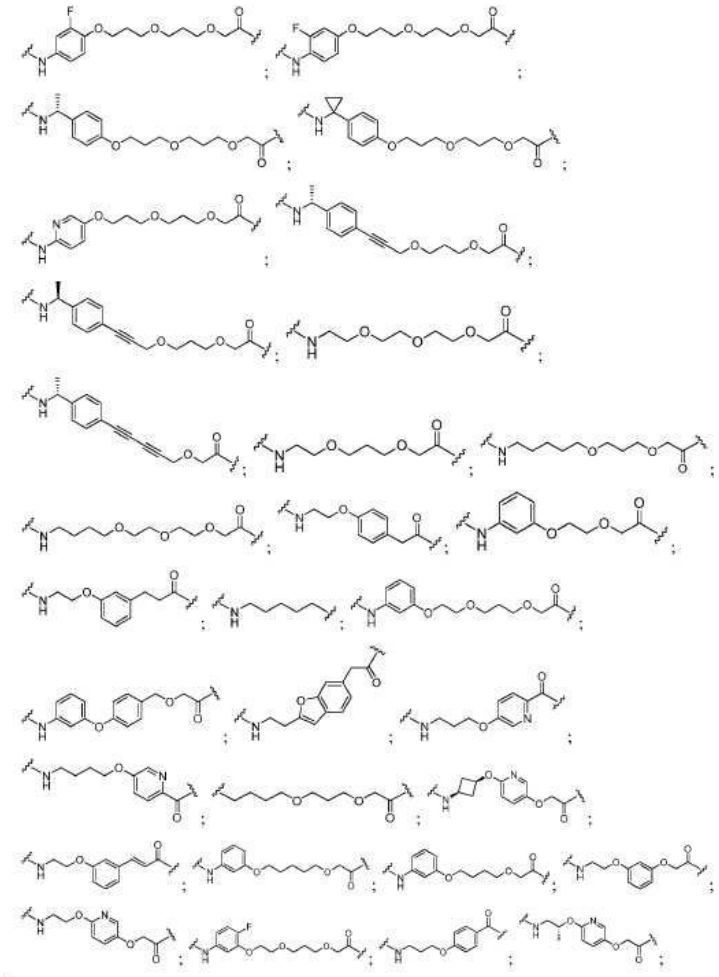


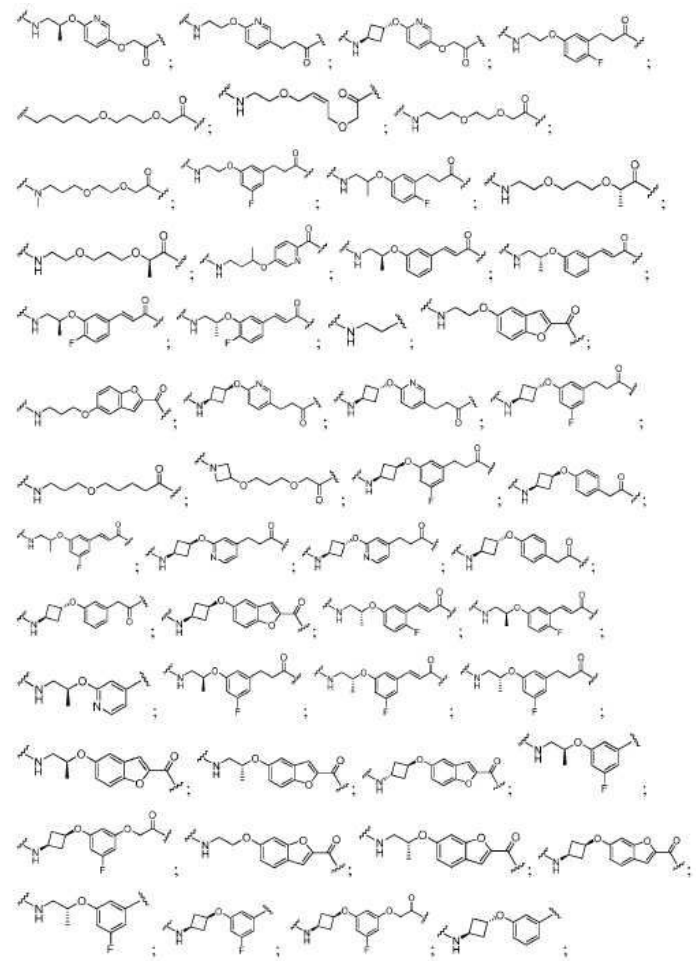
, 여기에서, m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7임.

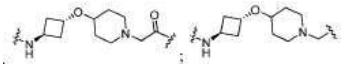
청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.



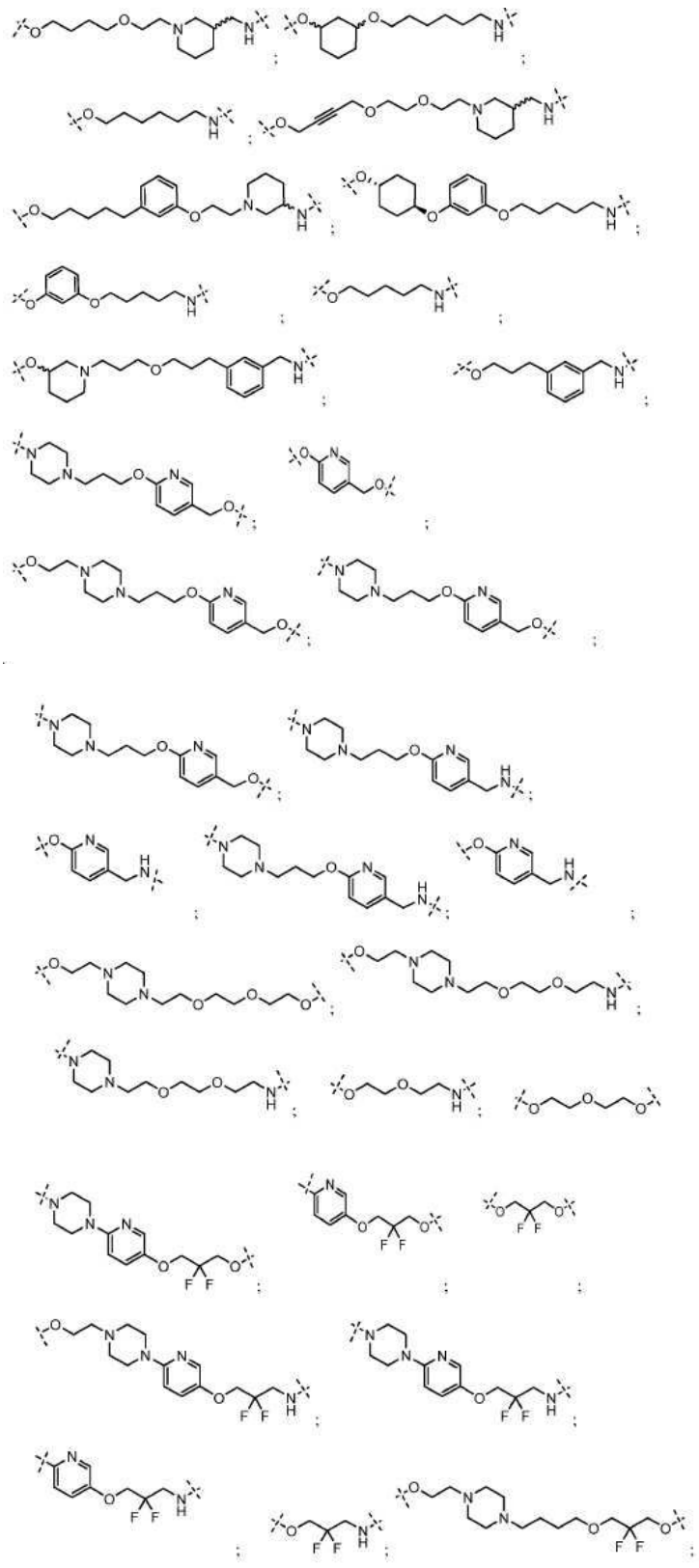


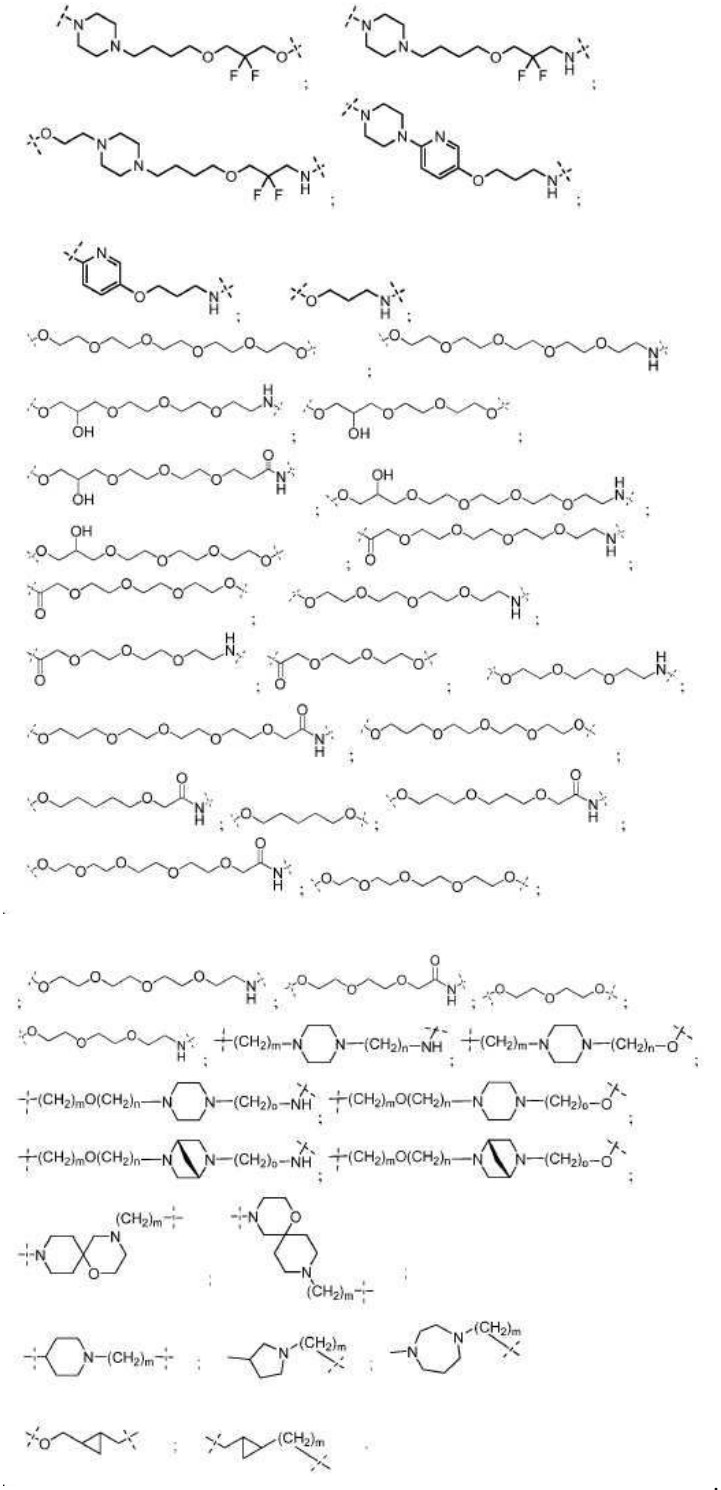



및 , 여기에서, 각각의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임.

청구항 28

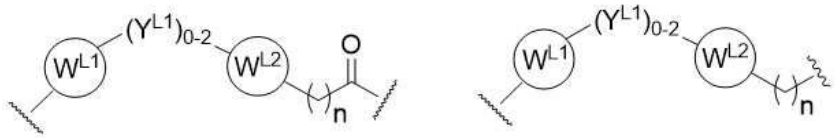
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.





청구항 29

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학 구조식을 포함하는 이작용성 화합물.



또는

,

여기에서,

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

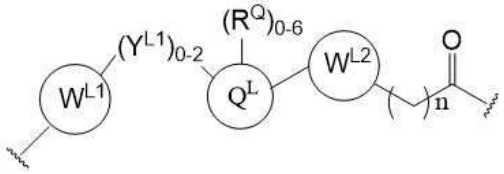
Y^{L1}은 각각 독립적으로, 결합부, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시로 치환되며;

n은 0 내지 10이고;

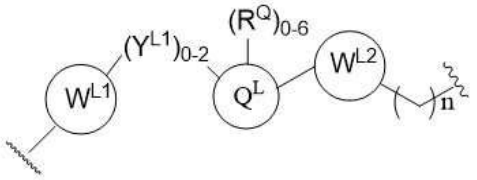
점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 30

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학 구조식을 포함하는 이작용성 화합물.



또는



,

여기에서,

W^{L1} 및 W^{L2}는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C_{1-6} 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각 R^{Q}로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^{Q}는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3, 히드록실, 니트로, C≡CH, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC_{1-3}알킬, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 R^{Q}기고;

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

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

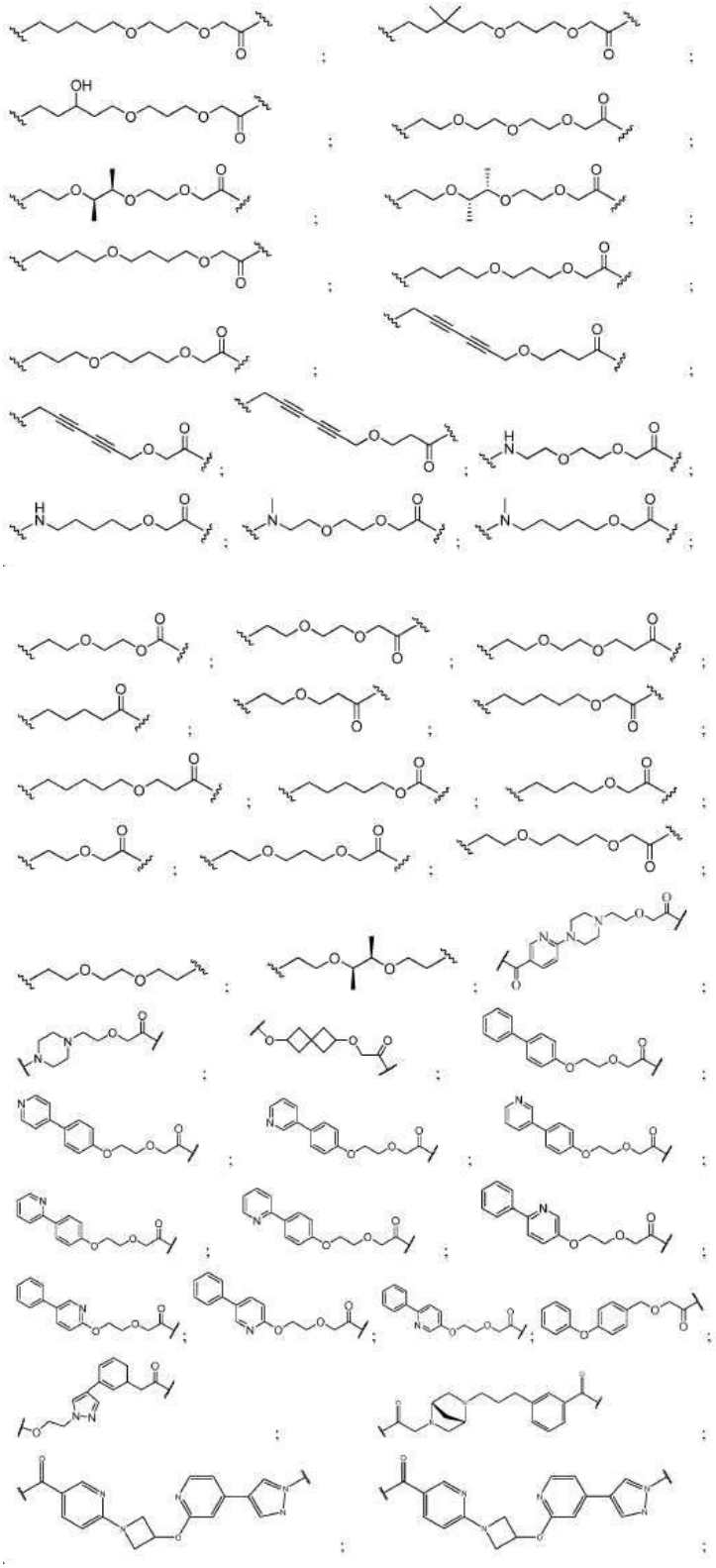
R^{YL1}, R^{YL2}는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6} 알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 R^{1}, R^{2}로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

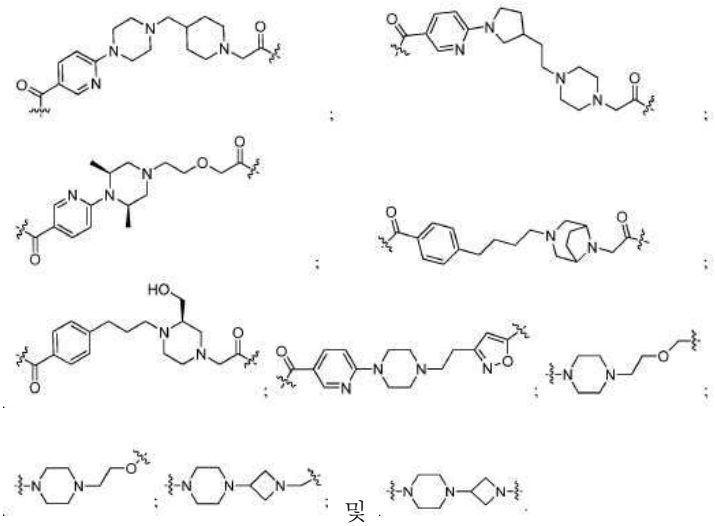
n은 0 내지 10이고;

점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.





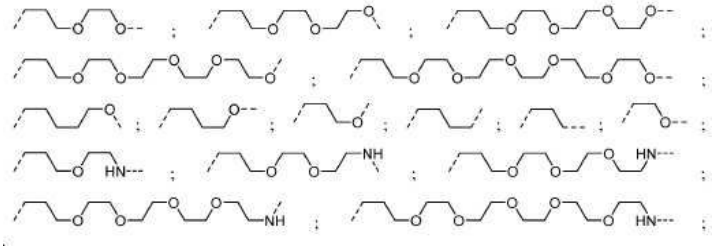
및

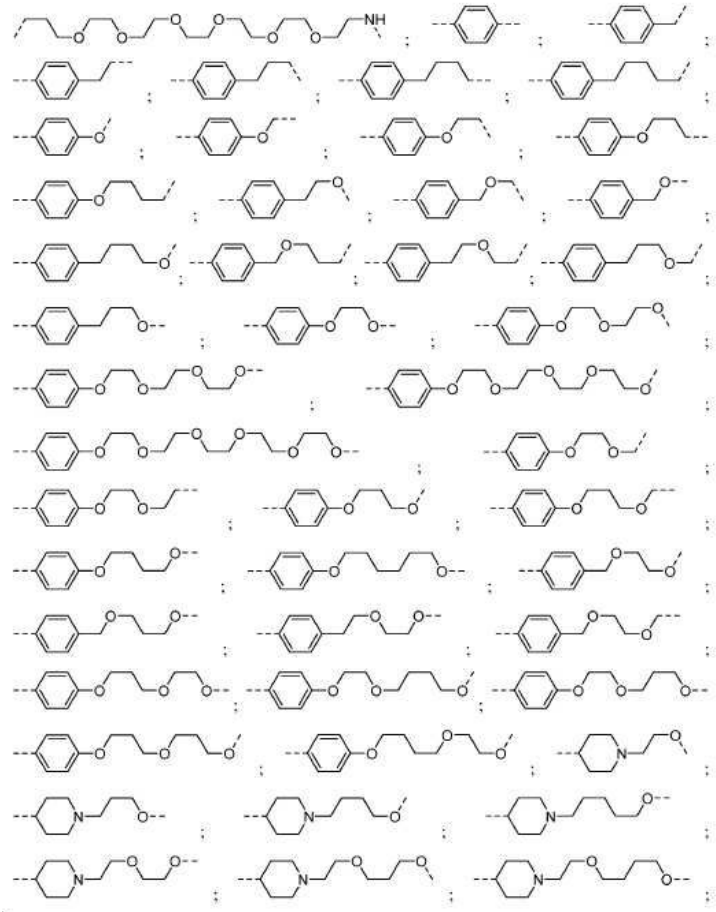
청구항 32

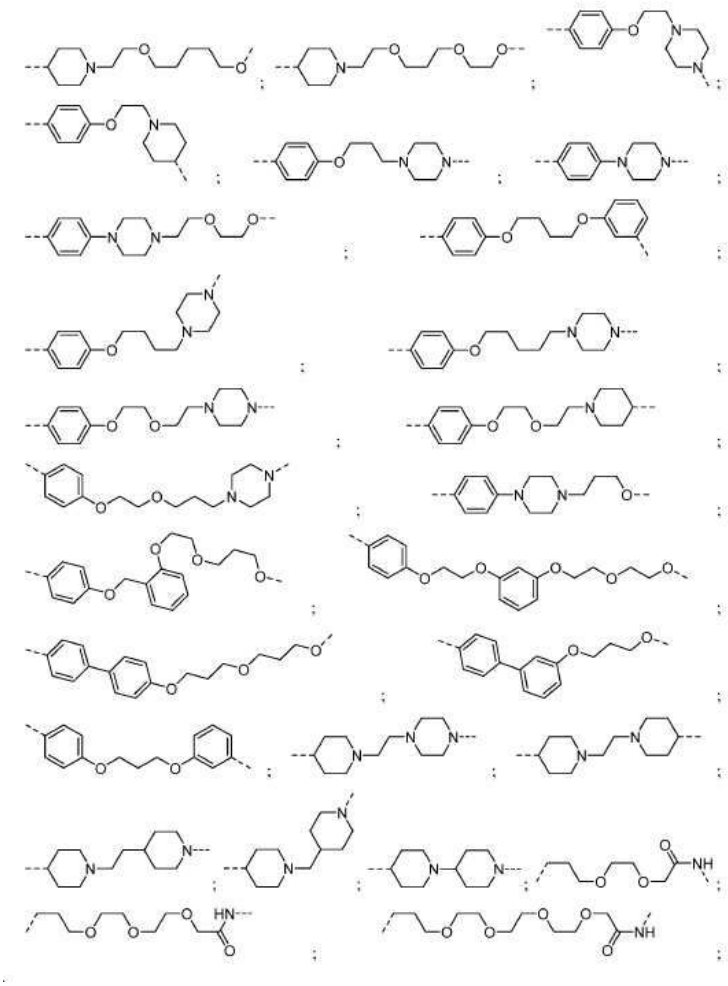
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 1개 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌옥시기인, 이작용성 화합물.

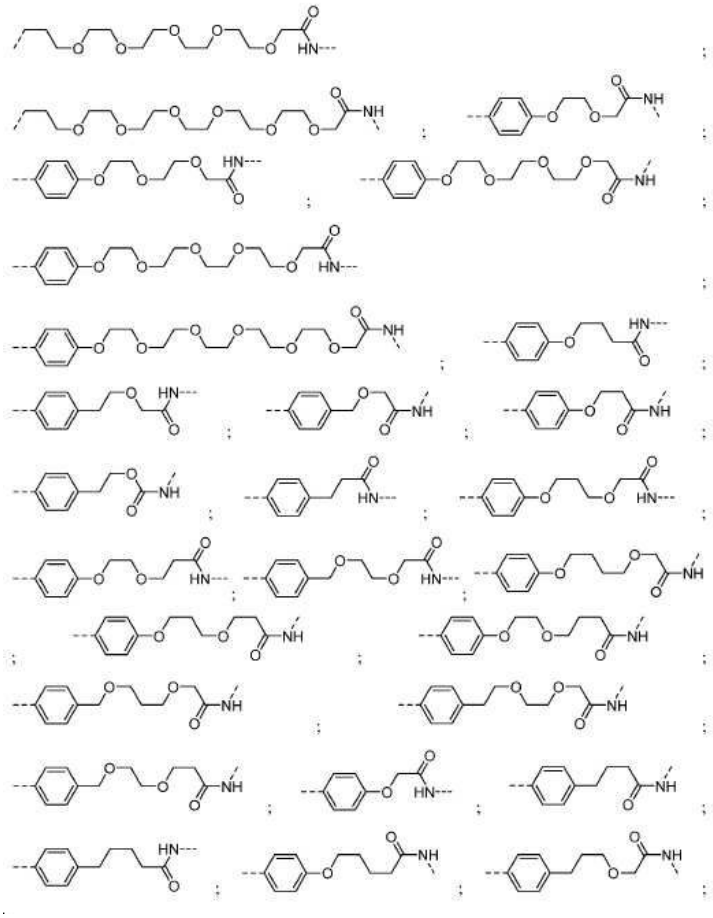
청구항 33

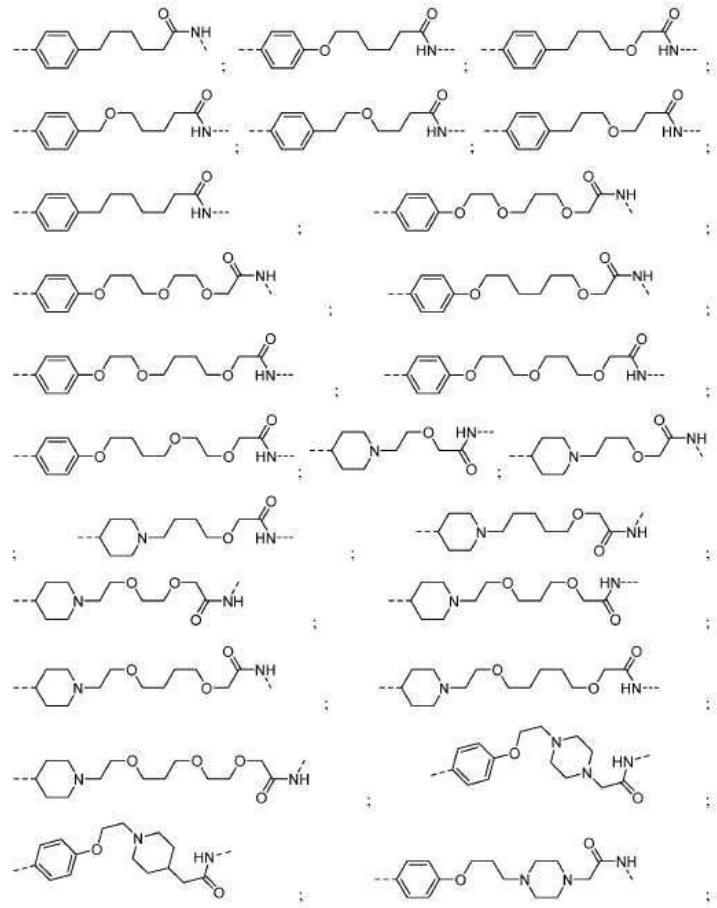
제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 이작용성 화합물.

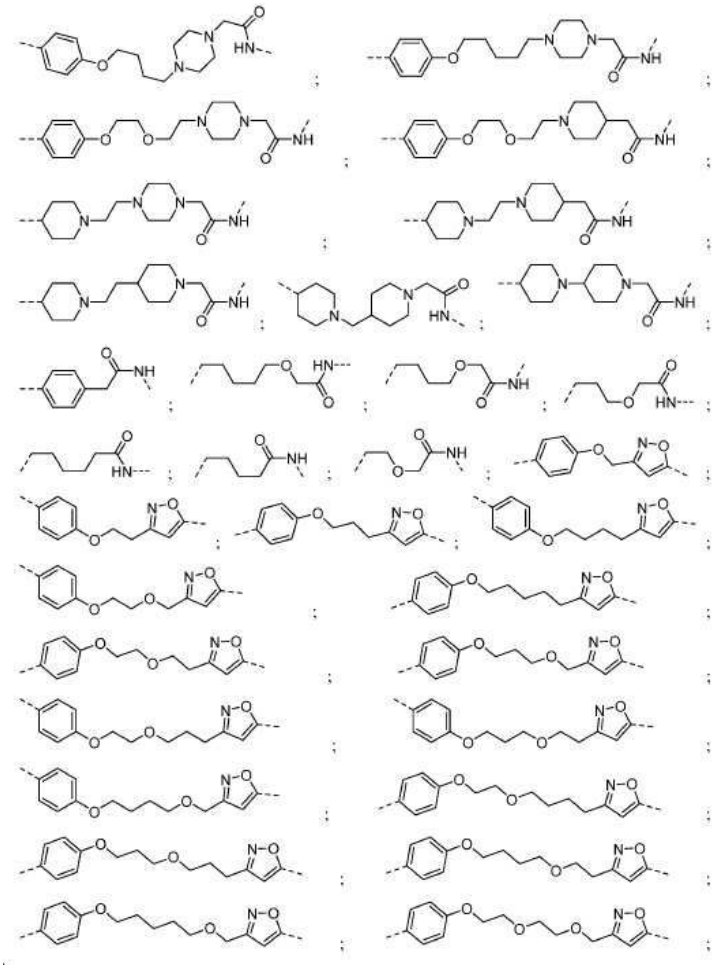


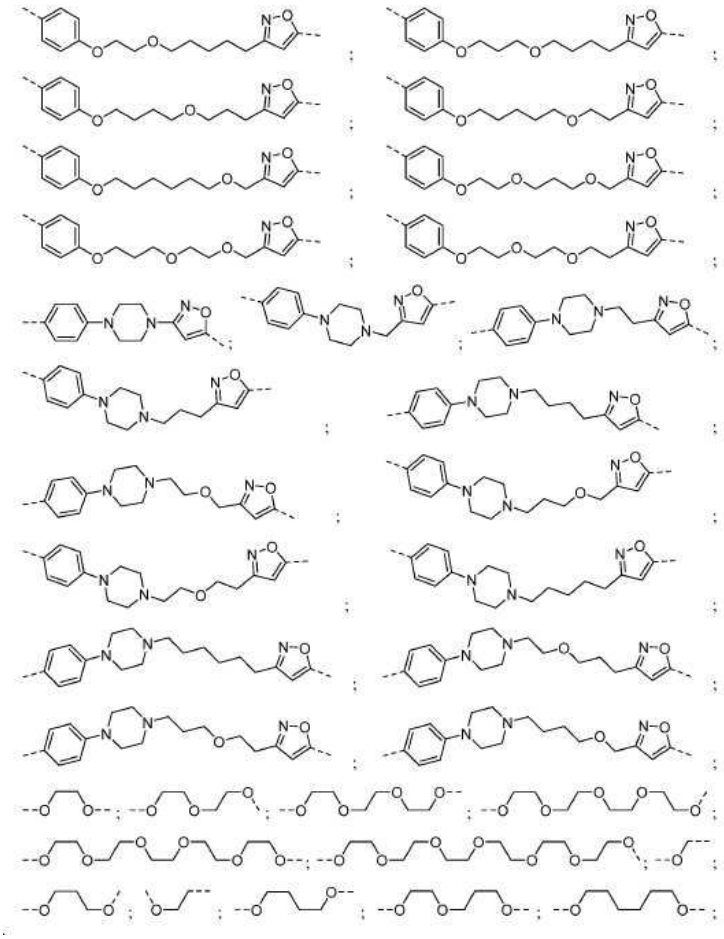


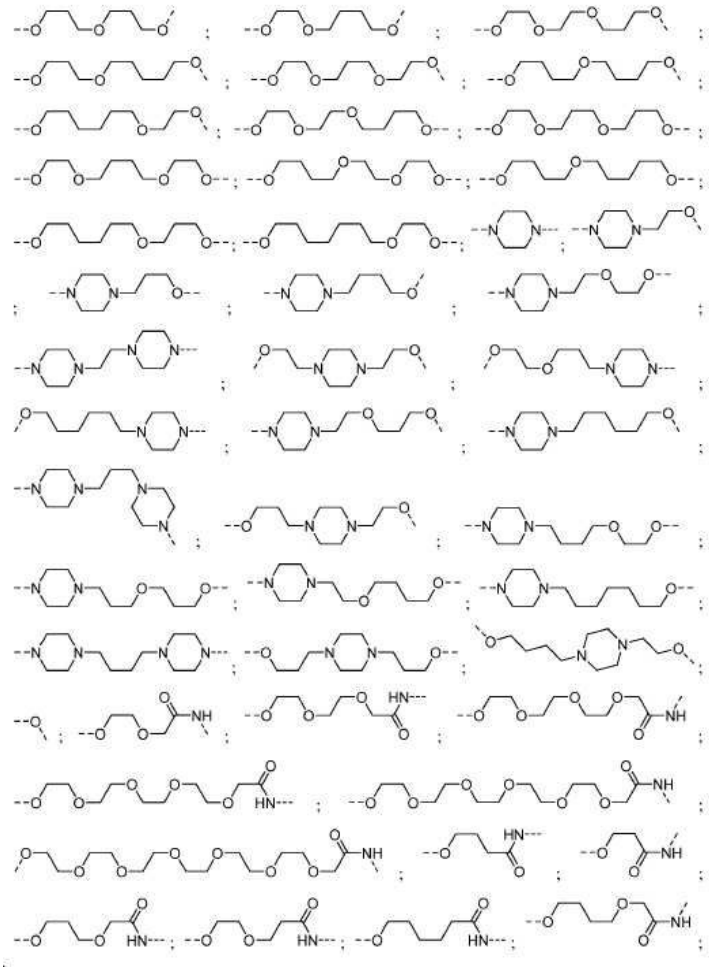


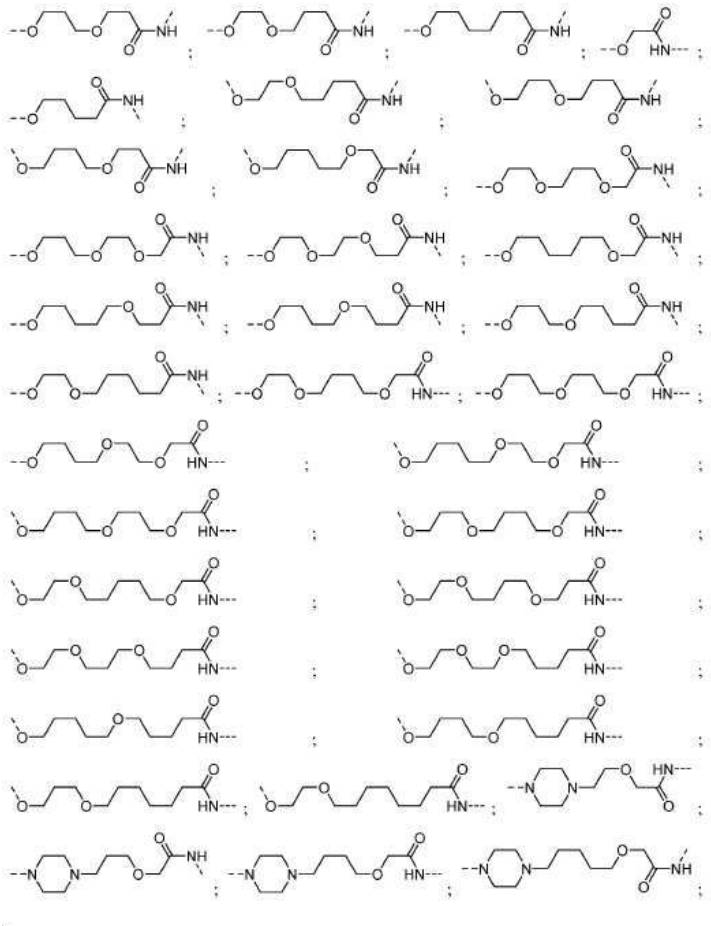


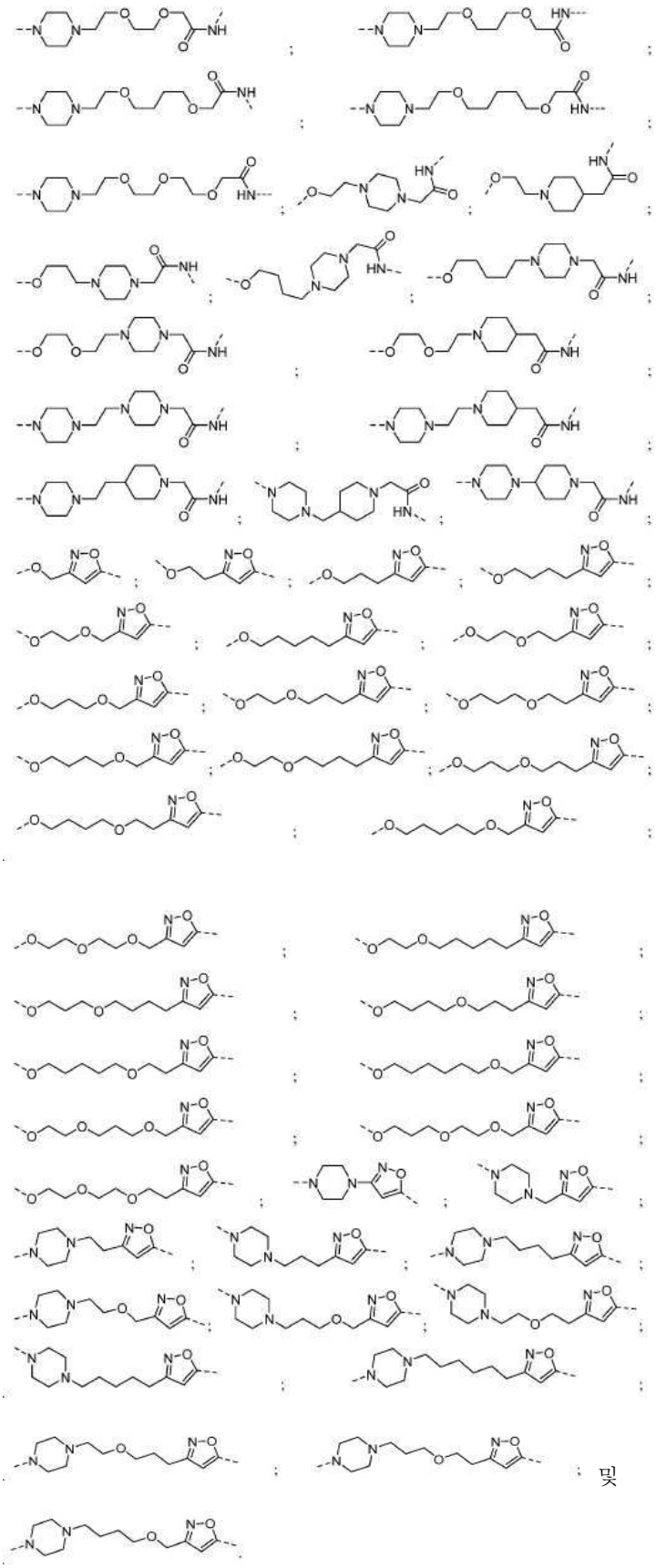












및

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 1 내지 표 42로부터 선택되는 이작용성 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은 B-RAF 단백질 표적 잔기를 포함하는 소분자인 이작용성 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 이작용성 화합물의 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 37

제30항에 있어서, 부가적인 생리활성제 또는 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항의 또 다른 이작용성 화합물 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 부가적인 생리활성제는 항암제인 조성물.

청구항 39

대상체 내에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물로서, 상기 방법은 상기 조성물을 필요로 하는 대상체에게 이를 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적인, 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 BRaf 축적 및 응집과 연관된 조성물.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 RAF 축적 및 응집과 연관된 암; 심장심부 자극 증후군; 신경 섬유종증 제1형; 코스텔로 증후군; 누난 증후군; 레오파드(LEOPARD) 신드롬(흑자, 심전도 이상, 안구 고혈압증, 폐 협착증, 비정상적 성기, 지연 성장, 청각 장애)인, 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 암은 신장 세포 암종; 췌장암, 결장 직장암; 폐암; 난소암; 갑상선암; 모양세포성 성상세포종; 전립선암; 위암; 간세포암종; 및 흑색종인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 개시는 2016년 12월 23일자로 출원된 미국 가출원 제62/438,803호 및 2017년 11월 7일자로 출원된 미국 가출원 제62/582,698호의 우선권을 주장하며, 이들 모두의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **참조로서 포함되는 관련 출원**

[0004] 2016년 8월 5일자로 출원된 미국 특허출원 제15/230,354호; 2016년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제15/206,497호; 2016년 7월 13일자로 출원된 미국 특허출원 제15/209,648호; 2016년 10월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제62/406,888호; 미국 특허출원 공보 제2015/0291562호로서 공개된 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 특허출원 제14/686,640호; 미국 특허출원 공보 제2016/0058872호로서 공개된 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 특허출원 제14/792,414호; 미국 특허출원 공보 제2014/0356322호로서 공개된 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제14/371,956호; 및 미국 특허출원 공보 2016/0272639호로서 공개된 2016년 3월 18일자로 출원된 미국

특허출원 제15/074,820호의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 또한, 본원에서 인용된 모든 참조 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0005] **연방 지원 연구에 관한 명시**

[0006] 본 발명은, 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 발행된 바와 같이, 정부 지원 수여번호 NIH R35CA197589로 이루어졌다. 본 발명에서 정부는 특정 권리를 갖는다.

[0007] **기술 분야**

[0008] 본 명세서는 표적 단백질 결합 잔기 및 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하는 이작용성 화합물 및 관련된 사용 방법을 제공한다. 이작용성 화합물은, 특히 급속 진행성 섬유육종(Rapidly Accelerated Fibrosarcoma, RAF) 단백질에 대해 표적화된 유비퀴틴의 조절제로서 유용하며, 이는 본 발명에 따른 이작용성 화합물에 의해 분해되고/분해되거나 그렇지 않으면 억제된다.

배 경 기 술

[0009] 대부분의 소분자 약물은 밀착되고 윤곽이 분명한 포켓 내에서 효소 또는 수용체를 결합시킨다. 반면, 단백질-단백질 상호작용은 큰 접촉면 및 얕은 홈 또는 이와 관련된 평면형 계면으로 인해 소분자를 사용하여 표적화하기에는 매우 어렵다. E3 유비퀴틴 리가아제(수백 개가 인체에 알려져 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여하며, 특정 단백질 기질에 대한 특이성으로 인해 일반적인 프로테아좀 억제제보다 더 각광받는 치료 표적이다. E3 리가아제의 리간드의 개발은, 부분적으로 단백질-단백질 상호작용을 파괴해야 한다는 사실 때문에, 어려운 것으로 입증되었다. 그러나, 최근의 개발은 이들 리간드에 결합하는 특정 리간드를 제공하였다. 예를 들어, 최초의 소분자 E3 리가아제 억제제인 뉴트린(nutlin)의 발견 이후, E3 리가아제를 표적으로 하는 추가적인 화합물이 보고되었지만, 그 분야는 아직 미개발 상태로 남아있다. 예를 들어, 최초의 소분자 E3 리가아제 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) 억제제인 뉴트린(Nutlins)의 발견 이후, MDM2(즉, 인간 이중 분 2 또는 HDM2) E3 리기아제를 표적으로 하는 추가적인 화합물이 보고되었다(J. Di, 등, *Current Cancer Drug Targets* (2011), 11(8), 987-994).

[0010] 종양 억제 유전자 p53은 DNA 손상 또는 스트레스에 반응하여 세포 성장 정지 및 세포 사멸에 있어서 중요한 역할을 하고(A. Vazquez 등, *Nat. Rev. Drug. Dis.* (2008), 7, 979-982), p53의 불활성화는 종양 세포 생존에 대한 주요 경로 중 하나로 제시되었다(A. J. Levine 등, *Nature* (2000), 408, 307-310). 암 환자 중, 약 50%는 p53 돌연변이를 가지는 것으로 발견되었으나(M. Hollstein 등, *Science* (1991), 233, 49-53), 야생형 p53을 가진 환자들은 종종 p53 및 MDM2의 단백질-단백질 상호작용을 통한 MDM2에 의한 p53 하향 조절이 발견되었다(P. Chene. *Nat. Rev. Cancer* (2003), 3, 102-109). 종양 형성 스트레스 신호가 없는 정상적인 세포 조건 하에서, MDM2는 p53을 저 농도로 유지한다. DNA 손상 또는 세포 스트레스에 반응하여, p53 레벨은 증가하고 이는 또한 p53/MDM2 자동 조절 시스템으로부터의 피드백 루프로 인한 MDM2의 증가를 야기한다. 즉, p53은 전사 레벨에서 MDM2를 조절하고, MDM2는 그의 활성 레벨에서 p53을 조절한다(A. J. Levine 등, *Genes Dev.* (1993) 7, 1126-1132).

[0011] 여러 메커니즘은 MDM2에 의한 p53 하향 조절을 설명할 수 있다. 먼저, MDM2는 p53의 N-말단 도메인에 결합하고 p53-반응성 유전자의 발현을 차단한다(J. Momand 등, *Cell* (1992), 69, 1237-1245). 둘째, MDM2는 p53을 핵으로부터 세포질로 이동시켜 단백질 가수 분해를 촉진한다(J. Roth 등, *EMBO J.* (1998), 17, 554-564). 마지막으로, MDM2는 유비퀴틴 의존성 26s 프로테아좀 시스템(UPS)을 통한 분해를 위해 유비퀴틴을 접합시키는 고유의 E3 리가아제 활성을 p53으로 운반한다(Y. Haupt 등, *Nature* (1997) 387, 296-299). 이와 같이, MDM2는 E3 리가아제로서 기능하기 때문에, MDM2를 질환 유발 단백질에 모집하고 그의 유비퀴틴화 및 분해를 수행하는 것은 약물 발견에 대한 주목받는 접근이다.

[0012] 흥미로운 치료 잠재력을 갖는 하나의 E3 리가아제는 E3 리가아제 복합체 VCB의 기질 인식 서브유닛인 폰 히펠 린도우(VHL, von Hippel-Lindau) 종양 억제제이며, 이는 또한 엘론긴(eleongin) B 및 C, Cul2 및 Rbx1으로 구성된다. VHL의 주요 기질은, 전구 혈관 형성 성장 인자(VEGF) 및 적혈구와 같은 유전자를 상향 조절하여, 저산소 레벨에 반응하여 이토카인 에리스로포이에틴(cytokine erythropoietin)을 유도하는 전사 인자인, 저산소증 유도성 인자 1α(HIF-1α) 이다. E3 리가아제의 기질 인식 서브유닛에 대한 폰 히펠 라도우(VHL)의 제1 소분자 리간드가 생성되었고, 그 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1α의 결합 모드를 모방한다는 것을 확인하는 결정 구조를 얻었다.

[0013] 세레블론은 인체 내에서 CRBN 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. CRBN 오르소로그는 주로 식물로부터 인체 내로 보존되며, 이는 CRBN 오르소로그의 생리학적 중요성을 강조한다. 세레블론은 손상된 DNA 결합 단백질 1(DDB1), 쿨린(cullin)-4A(CUL4A), 및 쿨린 1의 조절체(ROC1)와 함께 E3 유비퀴틴 리가아제 복합체를 형성한다. 이 복합체는 다수의 다른 단백질을 유비퀴틴화한다. 완전히 규명되지 않은 기구를 통해, 표적 단백질의 세레블론 유비퀴틴화는 섬유아세포 성장 인자 8(FGF8) 및 섬유아세포 성장 인자 10(FGF10)의 레벨을 증가시킨다. FGF8은 결국 사지 및 청각적 소포 형성과 같은 다수의 발달 과정을 조절한다. 최종적인 결과는 이 유비퀴틴 리가아제 복합체가 배아에서의 사지 성장에 중요하다는 것이다. 세레블론의 부재 시, DDB1은 DNA 손상 결합 단백질로서 기능하는 DDB2와 복합체를 형성한다.

[0014] 세포 사멸(Apotosis) 단백질 억제제(IAP)는 세포 사멸, 즉 세포의 사망을 억제하는 데 관여하는 단백질 족이다. 인간 IAP 족은 8개의 구성원을 포함하고, 다수의 다른 생물체는 IAP 동족체를 포함한다. IAP는 기질을 인식하고 그들의 유비퀴틴화을 촉진하는 E3 리가아제 특정 도메인 및 바큘로 바이러스(Baculoviral) IAP 반복(BIR) 도메인을 함유한다. IAP는 유비퀴틴화를 촉진하고 카스파제에 직접 결합하고 이를 억제할 수 있다. 카스파제는 세포 사멸을 구현하는 프로테아제(예를 들어, 카스파제-3, 카스파제-7 및 카스파제-9)이다. 이와 같이, 카스파제의 결합을 통해, IAP는 세포 사멸을 억제한다. 그러나, 프로-세포 사멸 자극은 미토콘드리아 단백질 DIABLO(카스파제의 제2 미그로콘드리아 유래 활성제 또는 SMAC로도 알려짐) 및 HTRA2(Omi로도 알려짐)의 방출을 야기할 수 있다. DIABLO와 HTRA2의 결합은 IAP 활성을 차단하는 것으로 보인다.

[0015] SMAC는 XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, 브루스(Bruce) 및 서바이빈(survivin)을 포함하는 본질적으로 모든 공지된 IAP와 상호 작용한다. 성숙한 SMAC의 처음 4개의 아미노산(AVPI)은 IAP의 일부에 결합하며, 이는 IAP의 항-세포 사멸 효과를 차단하는 데 필수적인 것으로 여겨진다.

[0016] 미국 특허 출원 공보 제2015-0291562호 및 제2014-0356322호(본원에 참조로서 통합됨)에 기술된 것과 같은, 이작용성 화합물들은, 분해를 위해 내인성 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제로 모으는 기능을 한다. 특히, 간행물은 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용성을 발견하고, 이어서 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 그렇지 않으면 이작용성 화합물에 의해 억제되는, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 기술한다.

[0017] 급속 진행성 섬유육종(RAF)의 과발현 또는 응집, 또는 RAF의 과활성화(구성적으로 활성 RAF)와 관련된 질환에 대한 효과적인 치료를 위해 본 분야에서는 계속 진행해야 할 필요성이 존재한다. 예를 들어, 현재의 BRaf 억제제(예컨대, 베무라페닙 및 다브라페닙)는 단지 V600 돌연변이 BRaf를 표적화한다. 따라서, 현재 시판 중인 제제에 민감하지 않은 상이한 BRaf 돌연변이를 갖는 질환 또는 장애(예: 흑색종, 폐암, 췌장암, 및/또는 대장암)를 위한 필요성이 존재한다. 또한, 내성 돌연변이는 BRaf/MEK 억제제 요법에 반응하여 나타날 수 있다. 예를 들어, p61 스플라이스 변이체는 BRaf/MEK 억제제로 치료된 흑색종 환자에서 나타날 수 있으며, 이는 환자를 임상적인 선택이 없는 상태로 남기게 된다. 현재 시판되고 있는 제제는 또한 야생형 BRaf에 결합하여 야생형 BRaf의 역설적 활성화를 일으키며, 이는 임상적 합병증을 야기한다. 또한, CRaf와 이종이량체화를 통해 신호를 보내는 저활성형 분류 III BRaf 돌연변이체의 군은 비소 세포 폐암(NSCLC)의 Braf 돌연변이의 40%를 차지하고, 다른 암을 통해 산발적으로 나타나며, 현재 승인되거나 임상 단계인 BRaf 억제제로 표적화될 수 없다.

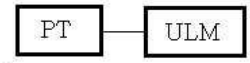
[0018] 따라서, 비-특이적 효과 및 RAF 표적화와 조절에 대한 능력은 효과적인 치료제의 개발에 장애물로 남아있다. 이와 같이, RAF를 효과적으로 표적화하고(예를 들어, 야생형 BRaf는 남겨 두고 BRaf의 돌연변이 형태를 효과적으로 억제하고/하거나 분해하는 것), VHL, 세레블론, MDM2 및 IAP의 기질 특이성을 효능화하거나 강화하는 소분자 치료제는 매우 유용할 것이다.

발명의 내용

[0019] 본 발명은 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가아제에 내인성 단백질을 도입시키는 기능을 갖는 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 특히, 본 발명은 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용성을 발견하고, 이어서 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 그렇지 않으면 이작용성 화합물에 의해 억제되는, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 제공한다. 본원에서 제공되는 화합물의 이점은, 사실상 모든 단백질 류류 또는 족으로부터 표적화된 폴리펩티드의 분해/억제에 부합하는 광범위한 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 발명은 암(예를 들어, 신장 세포 암종, 췌장암, 결장직장암, 폐암, 난소암, 갑상선 암, 골판 아스트로세포마, 전립선암, 위암, 간세포암종, 전립선암, 위암, 간세포암종, 및 흑색종), 심장심부 자극 증후군, 신경 섬유종증 제1형, 코스텔로 증후군, 누난 증후군, 레오파드(LEOPARD, 흑자

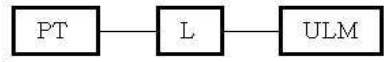
(Lentigo), 심전도 이상(Electrocardiographic abnormalities), 안구 고혈압증(Ocular hypertelorism), 폐 협착증(Pulmonary stenosis), 비정상적 성기(Abnormal genitalia), 지연 성장(Retarded growth), 청각 장애(Deafness)) 증후군과 같은 질병 상태의 치료 또는 완화를 위해 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물을 사용하는 방법들을 제공한다.

[0020] 이와 같이, 일 양태에서, 본 발명은 표적 단백질/폴리펩티드가 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되어 그 단백질의 분해(및 억제)에 영향을 미치도록, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(즉, E3의 유비퀴틴 리가아제에 대한 리간드 또는 "ULM" 기), 및 표적 단백질(즉, 단백질/폴리펩티드 표적화 리간드 또는 "PTM" 기)에 결합하는 잔기를 포함하는 이작용성 화합물 또는 PROTAC 화합물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, ULM(유비퀴틴화 리가아제 조절제)은 폰 히펠 린도우(Von Hippel-Lindau) E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VHL), 또는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(CLM), 또는 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM), 또는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(즉, "ILM")일 수 있다. 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0021] 

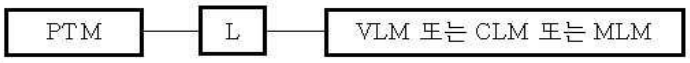
[0022] PTM 및 ULM 잔기(예를 들어, VLM, CLM, MLM 또는 ILM)의 각각의 위치 뿐만 아니라 본원에서 도시된 그의 번호는 단지 예로서 제공되며, 어떠한 형태로든 화합물을 한정지으려 하는 것은 아니다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 기능적 잔기의 수 및 위치가 목적하는 대로 변경될 수 있도록 합성될 수 있다.

[0023] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 연결기("L")를 더 포함한다. 이 예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0024] 

[0025] 여기에서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 잔기이고, L은 연결기(예를 들어, PTM에 ULM을 연결하는 결합 또는 화학적 기)이고, ULM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기, 또는 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VLM), 또는 세레브론 E3 유비쿠퀴틴 라가아제 결합 잔기(CLM), 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM)이다.

[0026] 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0027] 

[0028] 여기에서, PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 잔기이고; "L"은 PTM 및 VLM, CLM, MLM, ILM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 결합시키는 링커(예를 들어, 결합 또는 화학적 링커 기)이고; VLM은 VHL E3 리가아제에 결합하는 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; CLM은 세레블론에 결합하는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; ILM은 IAP에 결합하는 IAP 결합 잔기이다.

[0029] 소정의 바람직한 구현예에서, ILM은 AVPI 테트라펩티드 단편이다. 이와 같이, 추가의 특정 구현예에서, 이작용성 화합물의 ILM은 아미노산 알라닌(A), 발린(V), 프롤린(P), 및 이소류신(I) 또는 이들의 비자연적인 모방체를 각각 포함한다. 추가적인 구현예에서, AVPI 테트라펩티드 단편의 아미노산은 아미드 결합(즉, -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-)를 통해 서로 연결된다.

[0030] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 독립적으로 선택되는 ULM, 다수의 PTM, 다수의 화학적 연결 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0031] 소정의 구현예에서, ILM은 본원에 기재된 것과 같은 화학적 잔기를 포함한다.

[0032] 추가의 구현예에서, VLM은 히드록시프롤린 또는 이의 유도체일 수 있다. 또한, 다른 고려된 VLM은 미국 특허출원공보 제2014/03022523호에 포함되며, 전술한 바와 같이, 그 전체가 본원에 통합된다.

[0033] 일 구현예에서, CLM은 이미드, 티오이미드, 아미드, 또는 티오아미드로부터 유래된 화학적 기를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학적 기는 프탈이미도기, 또는 그의 유사체 또는 유도체이다. 소정의 구현예에서, CLM은 탈리도

미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 이소체, 또는 이들의 유도체이다. 다른 고려된 CLM은 그 전체가 본원에 통합되는 미국 특허출원공보 제2015/0291562호에 기술되어 있다.

[0034] 소정의 구현예에서, MLM은 누트린 또는 이의 유도체일 수 있다. 또한, 다른 고려된 MLM은 2016년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제15/206,497호에 포함되며, 전술한 바와 같이, 그 전체가 본원에 통합된다. 소정의 추가적인 구현예에서, 이작용성 화합물의 MLM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리디논, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀린논과 같은 화학적 잔기를 포함한다.

[0035] 추가적인 구현예에서, MLM은 시스- 또는 트랜스-구성으로서 위치된 인접한 비스-아릴 치환기과 함께 전술한 코어 구조를 포함한다.

[0036] 소정의 구현예에서, "L"은 결합이다. 추가적인 구현예에서, 연결기 "L"은 1 내지 20 개 범위의 선형 비-수소 원자 수를 갖는 연결기이다. 연결기 "L"은 에테르, 아미드, 알칸, 알켄, 알킨, 케톤, 히드록실, 카복실산, 티오에테르, 술폭시드 및 술폰과 같은 작용기를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 연결기는 방향족, 헤테로방향족, 고리형, 비시클릭 및 트리시클릭 잔기를 함유할 수 있다. Cl, F, Br 및 I와 같은 할로겐을 가진 치환기가 연결기에 포함될 수 있다. 불소 치환의 경우, 단일 또는 다수의 불소가 포함될 수 있다.

[0037] 특정 구현예에서, VLM은 *트랜스*-3-히드록시프롤린의 유도체(*트랜스*-3-히드록시프롤린의 질소 및 카복실산 둘 모두는 아미드로 기능화됨)이다.

[0038] 특정 구현예에서, CLM은 피페리딘-2,6-디온의 유도체(피페리딘-2,6-디온은 3-위치에서 치환될 수 있고, 3-치환은 C-N 결합 또는 C-C 결합으로서의 연결과 함께 비시클릭 헤테로-방향족일 수 있음)이다. CLM의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 포말리도미드, 레날리도미드 및 탈리도미드 및 이들의 유도체일 수 있다.

[0039] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 완화를 위한 목적 단백질의 분해를 유도하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 방법은, 바람직하게는 연결기 잔기를 통해 연결된 ILM 및 PTM, PTM 및 VLM, 또는 PTM 및 CLM, 또는 PTM 및 MLM을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 분해를 위해 VLM/ILM/CLM/MLM은 PTM에 결합하는 표적 단백질에 연결기를 통해 PTM에 결합된다. 유사하게, PTM은 연결기를 통해 VLM 또는 CLM 또는 MLM 또는 ILM에 결합되어 분해를 위해 단백질 또는 폴리펩티드를 표적화할 수 있다. 표적 단백질의 분해는 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치될 때 발생할 것이고, 이에 따라 표적 단백질의 영향의 분해/억제 및 단백질 레벨의 조절이 야기된다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 레벨의 조절은 환자의 세포 내에서의 해당 단백질의 레벨을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 제공한다.

[0040] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 그로부터의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체의 유효량(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 양)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것를 포함하여, 대상체 또는 환자(예를 들어 인간과 같은 동물)의 질환, 장애 또는 증상을 치료하거나 완화하기 위한 방법을 제공하되, 조성물은 대상체의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.

[0041] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[0042] 전술한 대체적인 유용 영역은 단지 예시로서 주어지며, 본 발명 및 첨부된 청구 범위를 제한하는 것은 아니다. 본 발명의 조성물, 방법 및 공정과 관련된 추가적인 목적 및 이점은 본원의 청구 범위, 상세한 설명 및 실시예에 비추어 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 양태 및 구현예는 다수의 조합으로 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에서 명백히 고려된다. 이러한 추가적인 양태 및 구현예는 본 발명의 범위 내에 명백히 포함된다. 본 발명의 배경을 밝히기 위해, 그리고 특별한 경우, 사례를 나타내는 추가적인 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료들은 참조로서 통합된다.

도면의 간단한 설명

[0043] 본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 구현예를 도시하고, 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 본 발명의 구현예를 도시하기 위한 목적으로만 사용되며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 추가적인 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 구현예를 도시하는 첨부 도면과 관련하여 취해진 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1a 및 도 1b. PROTAC 기능에 대한 일반 원칙 (**a**) 예시적인 PROTAC은 단백질 표적화 잔기(PTM; *어두운 음영 직사각형*), 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ULM; *밝은 음영 삼각형*), 및 선택적으로 PTM을 ULM에 결합 또는 연결시키는 연결기 잔기(L; *검정색 라인*)을 포함한다. (**b**) 본원에 기술된 바와 같은 PROTAC의 기능적 활용을 도시한다. 간략하게, ULM은 특정 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하며, PTM은 표적 단백질을 결합시키고 채용하여 이를 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 한다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-접합 단백질과 착화되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 통해 이소펩티드 결합을 통한 유비퀴틴(*어두운 서클*)의 표적 단백질 상의 리신에 대한 부착에 촉매 작용을 미친다. 폴리-유비퀴틴화 단백질(*맨 오른쪽*)은 이어서 세포의 프로테오좀 기구에 의한 분해를 위해 표적화된다.

도 2. 표 42. 본 발명의 예시적인 단백질 표적화 잔기 및 화합물.

도 3. 표 43. 본 발명의 예시적인 단백질 표적화 잔기 및 화합물의 데이터.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 다음에 따르는 것은 본 발명을 실시함에 있어서 당업자에게 도움을 주기 위해 제공되는 상세한 설명이다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 본원에서 설명된 구현예에 변형과 변경을 가할 수 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 다른 참조는 그 전체가 참조로써 통합된다.

[0045] 본원에서는, 일단 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질(예를 들어, 세포 사멸 단백질 억제제(IAP), 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL), 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제, 또는 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제) 및 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 및 표적 단백질을 결합시키는 이작용성 또는 키메라 구조체에 의해 인접하여 위치하게 되면 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질을 유비퀴틴화한다는 놀랍고도 예기치 못한 발견과 관련된 조성물과 방법이 기술된다. 이와 같이, 본 발명은 단백질 표적 결합 잔기("PTM")에 결합된 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ULM")를 포함하는 화합물 및 조성물을 제공하며, 이는 프로테아좀(도 1 *참조*)에 의한 표적 단백질의 분해(및/또는 억제)로 이어지는 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화를 야기한다. 본 발명은 또한 조성물 라이브러리 및 이의 사용법을 제공한다.

[0046] 특정 양태에서, 본 발명은 리간드, 예를 들어, IAP, VHL, MDM2 또는 세레블론과 같은 유비퀴틴 리가아제에 결합할 수 있는 소분자 리간드(예를 들어, 2,000, 1,000, 500 또는 200달톤 이하의 분자량)를 포함하는 화합물을 제공한다. 화합물은 또한, 표적 단백질의 분해(및/또는 억제)를 위해 그 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접되어 위치되도록, 표적 단백질에 결합할 수 있는 잔기를 포함한다. 소분자는 전술한 것 외에, 펩티드가 아닌, 즉 일반적으로 펩티드로 간주되지 않는, 예를 들어, 4, 3, 또는 2개 미만의 아미노산을 포함하는 분자일 수도 있다. 본 발명에 따르면, PTM, ULM 또는 PROTAC 분자는 소분자일 수 있다.

[0047] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 속하는 당업자에 의해 널리 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 사용된 용어는 특정 구현예를 설명하기 위한 것이고, 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

[0048] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥상 명백하게 달리 기술되지 않는 한(예를 들어, 다수의 탄소 원자를 함유하는 경우, 그러한 범위 내에 속하는 각각의 탄소 원자의 수가 제공됨), 그 범위의 상한치와 하한치 사이에 하한치의 단위의 10분의 1까지 각각의 그 사이의 값, 그리고 명시된 범위에서 임의의 다른 명시되거나 그 사이에 있는 값은 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해된다. 이러한 더 작은 범위의 상한치 및 하한치는 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있고, 또한 명시된 범위 내의 임의의 구체적으로 배제된 제한치에 종속되어 본 발명의 범위 내에 포함된다. 명시된 범위가 제한치 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 포함된 제한치 중 어느 하나 또는 둘 모두를 배제하는 범위 또한 본 발명에 포함된다.

[0049] 다음의 용어는 본 발명을 설명하기 위해 사용된다. 용어가 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 경우, 해당 용어는 본 발명을 설명함에 있어서 그 용어의 용도와 관련하여 적용되며, 그 용어는 당업자에 의해 당 업계에 공지된 의미로 주어진다.

[0050] 본원 및 첨부된 청구 범위에서 사용되는, "일" 및 "하나"라는 단수형은 문맥상 달리 명시하지 않는 한, 그 단수

형의 문법상 대상의 하나 또는 둘 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 언급하는 데 사용된다. 예로서, "일 요소"는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0051] 본 명세서 및 청구 범위에서 사용된 "및/또는"이라는 문구는, 결합되는 요소들의 "하나 또는 둘 다", 즉, 일부 경우에서는 결합하여 존재하고 다른 경우에서는 분리되어 존재하는 요소들을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"과 함께 열거된 다수의 요소들은 동일한 방식, 즉, 결합되는 요소들의 "하나 또는 그 이상의"로 해석되어야 한다. 구체적으로 식별되는 요소들과 관련되든 관련되지 않든, "및/또는" 문구에 의해 구체적으로 식별되는 요소들 이외의 다른 요소들도 선택적으로 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 경우, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 일 구현예에서는 A 단독(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 다른 구현예에서는 B 단독(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 구현예에서는 A와 B 둘 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0052] 본 명세서 및 청구 범위에 있어서 본원에서 사용되는 바와 같이, "또는"은 위에서 정의한 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록 내의 항목들을 분리할 경우, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적인 것, 즉, 적어도 하나를 포함하지만, 둘 이상의 개수 또는 요소의 항목, 그리고 선택적으로, 열거되지 않은 추가적인 항목들을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 반대로, "단지 하나" 또는 "정확히 하나"와 같이 명확하게 표시되거나, 또는 청구항에서 사용되는 경우에서만, "~(으)로 이루어지는(이루어진)"은, 하나의 숫자 또는 요소들의 항목 중 정확히 하나의 요소만를 포함하는 것을 의미한다. 대체적으로, 본원에서 사용된 용어 "또는"이 배타적인 다른 용어(예를 들어, "~ 중 어느 하나의", "~ 중 하나의", "단지 하나의" 또는 "정확히 하나의")에 선행하는 경우, 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나, 그러나 둘 모두는 아닌")을 나타내는 것으로서 해석되어야 한다.

[0053] 전술한 명세서뿐만 아니라, 청구항에서, "~을(를) 포함하는", "~을(를) 가지는", "~을(를) 수반하는", "~을(를) 갖는", "~을(를) 함유하는", "~을(를) 포괄하는", "~을(를) 보유하는", "~(으)로 이루어지는" 등과 같은 모든 접속 문구는 개방된 것, 즉, 이에 한정되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "~(으)로 구성된" 및 "~(으)로 본질적으로 구성된"이라는 접속 문구만이, 미국 특허국 매뉴얼의 특허 심사 절차, 섹션 제2111.03항에 명시된 바와 같이, 각각 폐쇄형 또는 반폐쇄형 접속 문구이다.

[0054] 본 명세서 및 청구 범위에 있어서 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나 이상의 요소의 항목에 관하여 "적어도 하나의"라는 문구는, 요소들의 항목 내의 임의의 요소 또는 그 이상의 요소들로부터 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소들의 항목 내에서 구체적으로 나열된 적어도 하나의 각 요소 및 모든 요소를 반드시 포함할 필요는 없으며, 요소들의 항목 내에서의 요소들의 임의의 조합을 배제하는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 이러한 정의는, 구체적으로 식별된 요소들이 관련되든 관련되지 않든, "적어도 하나"라는 문구가 언급된 요소들의 목록 내에서 구체적으로 식별되는 요소 이외의 요소가 또한 선택적으로 존재할 수 있게 한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는 이와 동등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나", 또는 이와 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 A, 그러나 B는 존재하지 않음 (및 B 이외의 요소를 선택적으로 포함); 다른 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 B, 그러나 A는 존재하지 않음 (및 A 이외의 요소를 선택적으로 포함); 또 다른 구현예에서, 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 A, 그리고 둘 이상을 포함하는 적어도 하나의 B (및 다른 요소를 선택적으로 포함); 등을 지칭할 수 있다.

[0055] 또한, 둘 이상의 단계 또는 행위을 포함하는 본원에서 설명된 특정 방법에서, 단계 또는 행위의 순서는, 문맥에서 달리 명시되지 않는 한, 방법의 단계 또는 행위가 언급되는 순서로 반드시 한정되지는 않는다는 점을 이해해야 한다.

[0056] 치료제가 환자 체내에 어느 정도, 바람직하게는 효과적인 양으로 동시에 존재하는 한, 용어 "병용 투여" 및 "병용 투여하는 단계" 또는 "병용 요법"은 동시 투여(동시에 2개 이상의 치료제의 투여) 및 시간차를 둔 투여(추가 치료제 또는 제제의 투여와 상이한 시간에 한 번에 하나 이상의 치료제의 투여) 모두를 지칭한다. 특정 바람직한 양태에서, 본원에서 기술된 하나 이상의 본 발명의 화합물은 특히 항암제를 포함하여 적어도 하나의 추가적인 생리활성제와 조합되어 병용 투여된다. 특정 바람직한 양태에서, 화합물의 병용 투여는 항암 요법을 포함하는 상승 활성 및/또는 치료로 결부된다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하며, 이의 호변이성질체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 및 적용 가능한 경우, 광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 다른 입체이성질체(부분입체이성질체)를 포함하는 입체이성질체 뿐만 아니라, 문맥에서 적용 가능한

경우, 전구약물 및/또는 이의 중수소화된 형태를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 유도체를 포함한다. 고려되는 중수소화된 소분자는 약물 분자에 함유된 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 것들이다.

[0058] 문맥에서의 사용에 있어서, 용어 "화합물"은 일반적으로 단일 화합물을 지칭하지만, 개시된 화합물의 다른 화합물, 예를 들어, 입체이성질체, 위치이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세미 혼합물 포함)뿐만 아니라, 특정한 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질성으로 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 문맥에서, 전술한 용어는 또한 활성 부위로의 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 화합물을 설명함에 있어서, 본 화합물에 연관된 다수의 치환체 및 변수들이 다른 것들 중에서 기술됨을 유의한다. 본원에 기술된 분자는 대체적으로 본 명세서에서 후술되는 바와 같은 안정적인 화합물인 것으로 당업자에 의해 이해된다. 결합부가 도시될 경우, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두는 도시된 화합물의 문맥 및 원자가 상호 작용의 규칙 내에서 표현되거나 이해된다.

[0059] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 분해를 위해 기질 단백질을 표적화하여, 특정 기재 단백질로의 유비퀴틴의 전달을 촉직시키는 단백질 군을 지칭한다. 예를 들어, IAP는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질로서, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 조합하여 유비퀴틴이 표적 단백질 상의 라이신에 부착되도록 하고, 이어서 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정 단백질 기재를 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 복합되어 유비퀴틴을 표적화된 단백질로 전달하는 역할을 한다. 대체적으로, 유비퀴틴 리가제는, 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되도록; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되도록, 이러한 방식으로 계속 부착되도록 하는 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 단백질을 표시한다. 그러나, 단 하나의 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가되는, 모노유비퀴틴화에 한정되는 일부 유비퀴틴화의 경우가 존재한다. 모노유비퀴틴화 단백질은 분해를 위한 프로테아좀에 대해 표적화되지 않지만, 그 대신, 예를 들어 유비퀴틴을 결합할 수 있는 도메인을 가진 다른 단백질과의 결합을 통해, 그 세포 위치 또는 기능에 있어서 변경될 수 있다. 더욱 복잡한 문제인 유비퀴틴 상의 상이한 라이신은 E3에 의해 표적화되어 사슬을 만들 수 있다. 가장 일반적인 라이신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는, 폴리유비퀴틴을 만드는 데 사용되는 라이신이다.

[0060] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물로, 예방적 처치를 포함한 치료가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축을 기술하기 위해 명세서 전반에서 이용된다. 인간 환자와 같은 특정한 동물에 특이적인 감염증, 질환 또는 질병 상태의 치료의 경우, 용어 "환자"는 가축, 예를 들어, 개 또는 고양이 또는 경작용 동물, 예를 들어, 말, 소, 양 등을 포함하는 특정한 동물을 지칭한다. 대체적으로, 본 발명에서, 용어 "환자"는, 용어의 이용의 문맥으로부터 달리 기술하지 않거나 암시되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

[0061] 용어 "효과적인"은 의도된 용도의 문맥 내에서 이용될 경우, 의도된 결과를 달성하는 화합물, 조성물 또는 성분의 양을 설명하기 위해 이용된다. 용어 "효과적인"은 본 출원에서 달리 기술되거나 또는 이용되는 모든 다른 유효량 또는 효과적인 농도 용어들을 포함한다.

[0062] **화합물 및 조성물**

[0063] 일 양태에서, 본 발명은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ILM"), 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("CLM"), 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VHL) 결합 잔기(VLM), 및/또는 마우스 이중분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM)인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ULM")를 포함하는 화합물을 제공한다. 예시적인 구현예에서, ULM은 다음의 구조에 따른 화학적 링커(L)를 통해 표적 단백질 결합 잔기(PTM)에 결합된다:

[0064] (A) PTM-L-ULM

[0065] 여기에서 L은 결합 또는 화학적 연결기이고, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, PTM은 표적 단백질 결합 잔기이다. 본원에 도시된 화합물에서의 잔기의 수 및/또는 상대 위치는 단지 예로서 제공된다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물은 각각의 기능성 잔기의 임의의 목적하는 수 및/또는 상대 위치로 합성될 수 있다.

[0066] 문맥에서 달리 표시하지 않는 한, 용어 ULM, ILM, VLM, MLM 및 CLM은 포괄적인 의미로 사용된다. 예를 들어, 용어 ULM은 IAP(즉, ILM), MDM2(즉, MLM), 세레블론(즉, CLM), 및 VHL(즉, VLM)에 결합하는 것들을 포함하는 모든 ULM을 포함한다. 또한, 용어 ILM은 모든 가능한 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하며, 용어 MLM은 모든 가능한 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하며, 용어 VLM은 모든 가능한 VHL 결합 잔기를 포함하며, 용어 CLM은 모든 세레블론 결합 잔기를 포함한다.

[0067] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표적 단백질의 분해를 유도함으로써 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 이작용성 또는 다기능성 화합물(예를 들어, PROTAC)을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단백질에 결합하는 잔기(즉, 단백질 표적화 잔기 또는 "PTM")에 결합(예를 들어, 공유 결합, 직접 결합 또는 간접 결합)된 ILM 또는 VLM 또는 CLM 또는 MLM을 포함한다. 특정 구현예에서, ILM/VLM/CLM/MLM 및 PTM은 화학적 연결기(L)를 통해 연결되거나 결합된다. ILM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, VLM은 VHL에 결합하고, CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, PTM은 표적 단백질을 인식하고, 각 잔기의 그의 표적과의 상호 작용은 표적 단백질을 유비퀴틴 리가아제 단백질에 근접하여 위치시킴으로써 표적 단백질의 분해를 용이하게 한다. 예시적인 이작용성 화합물은 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0068] (B) PTM－ILM

[0069] (C) PTM－CLM

[0070] (D) PTM－VLM

[0071] (E) PTM－MLM

[0072] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 연결기("L")를 더 포함한다. 예를 들어, 이작용성 화합물은 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0073] (F) PTM－L－ILM

[0074] (G) PTM－L－CLM

[0075] (H) PTM－L－VLM

[0076] (I) PTM－L－MLM

[0077] 여기에서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 잔기이고, L은 화학적 연결기이고, ILM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, VLM은 VHL 결합 잔기이고, MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이다.

[0078] 특정 구현예에서, ULM(예를 들어, ILM, CLM, VLM, 또는 MLM)은 활성을 나타내거나, 약 200 μM 미만의 IC_{50}을 가진 E3 유비퀴틴 리가아제(예를 들어, IAP E3 유비퀴틴 리가아제, 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제, VHL, 또는 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제)에 결합한다. IC_{50}은 당 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 형광 편광 분석에 따라 결정될 수 있다.

[0079] 추가적인 특정 구현예에서, 본원에 기술된 이작용성 화합물은 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 mM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 μM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 nM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 pM 미만의 IC_{50}을 갖는 활성을 보인다.

[0080] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 PTM(동일하거나 상이한 단백질 표적을 표적화함), 다수의 ULM, 하나 이상의 ULM(즉, 다중/상이한 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들어 VHL, IAP, 세레블론 및/또는 MDM2에 특정적으로 결합하는 잔기) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM 및 ULM(예를 들어, ILM, VLM, CLM 및/또는 MLM)은 직접적으로 또는 하나 이상의 화학적 링커 또는 이들의 조합을 통해 결합될 수 있다. 추가적인 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 갖는 경우, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 것일 수 있거나 각각의 ULM은 상이한 E3 유비퀴틴 리가제에 특정적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물이 다수의 PTM을 갖는 경우, PTM는 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 각각의 PTM은 상이한 표적 단백질에 특정적으로 결합할 수 있다.

[0081] 특정 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 포함하는 경우, ULM들은 동일하다. 추가적인 구현예에서, 화합물은 복수의 ULM(예를 들어, ULM, ULM' 등), ULM에 직접적으로 또는 화학적 연결기(L) 또는 둘 모두를 통해 ULM에 결합된 적어도 하나의 PTM을 포함한다. 추가적인 특정 구현예에서, 복수의 ULM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 선택적으로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특정적으로 결합할 수 있다.

[0082] 특정 구현예에서, 화합물은 복수의 ULM 및/또는 복수의 ULM'을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 적어도 2개의 상이한 ULM, 복수의 ULM, 및/또는 복수의 ULM'을 포함하는 화합물은 ULM 또는 ULM'에 직접적으로 또는 화학적

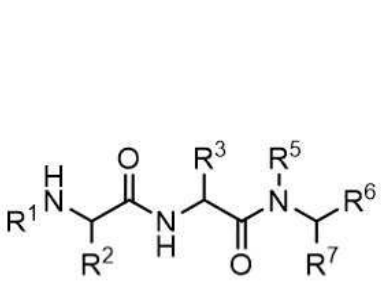
연결기 또는 둘 모두에 결합된 적어도 하나의 PTM을 더 포함한다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 적어도 2개의 상이한 ILM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 더 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 선택적으로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특정적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM 자체는 ILM, 예컨대 ILM, VLM, CLM, MLM, ILM', VLM', CLM' 및/또는 MLM'과 같은 ULM(또는 ULM')이다.

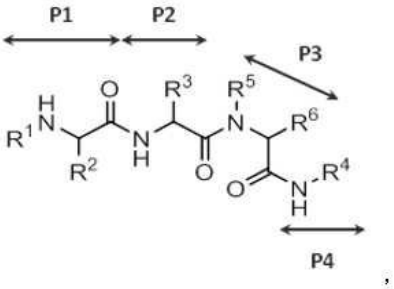
[0083] 추가적인 구현예에서, 본 명세서는, 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 형태(예를 들어, 산성 및 염기성 염 형태)를 포함하여, 그의 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 용매 및 다형체를 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 제공한다.

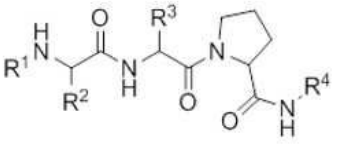
[0084] **예시적인 ILM**

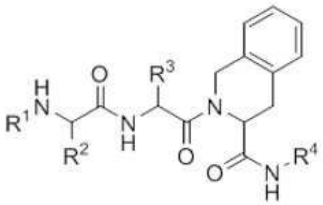
[0085] AVPI 테트라펩티트 단편

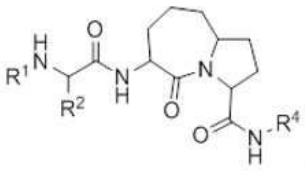
[0086] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 알라닌-발린-프롤린-이소류신(AVPI) 테트라펩티트 단편 또는 이의 비자연적인 모방체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)로 대표되는 화학 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0087] 
화학식 (I)


화학식 (II)


화학식 (III)


화학식 (IV)


화학식 (V)

[0088]

[0089] 여기에서,

[0090] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^1은 H 또는 알킬로부터 선택되고;

[0091] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^2는 H 또는 알킬로부터 선택되고;

[0092] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^3는 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0093] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^5 및 R^6는 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 보다 바람직하게는, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대해 함께 취해진 R^5 및 R^6는 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고, 선택적으로 1 또는 2 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 추가로 융합될 수 있고(이들 각각은 다른 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴

고리에 추가로 융합될 수 있음);

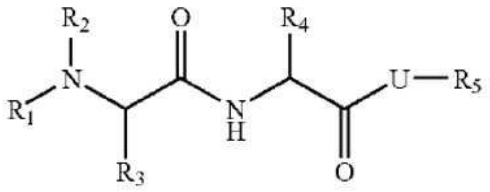
[0094] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대해 함께 취해진 R^3 및 R^5는 선택적으로 1 또는 2 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 추가로 융합될 수 있는 5 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고;

[0095] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^7은 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나(이들 각각은 선택적으로 할로겐, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 시아노, (헤테로)시클로알킬 또는 (헤테로)아릴로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환됨), R^7은 -C(O)NH-R^4이고;

[0096] R^4는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬로부터 선택된다(전술한 바와 같이 선택적으로 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환됨).

[0097] 전술한 바와 같이, 화학식 (II)의 P1, P2, P3, 및 P4는 각각 AVPI 테트라펩티드 단편 또는 이의 비자연적인 모방체의 A, V, P 및 I와 상관된다. 마찬가지로, 화학식 (I) 및 (III) 내지 (V)의 각각은 AVPI 테트라펩티드 단편 또는 이의 비자연적인 모방체의 A, V, P, 및 I와 상관된다.

[0098] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2008/014236호에 기재된 IAP 길항제 또는 그의 비자연적인 모방체의 유도체인 화학식 (VI)의 구조를 가질 수 있다:



[0099] 화학식 (VI),

[0100] 여기에서,

[0101] 화학식 (VI)의 R_1은 H, 비치환되거나 치환된 C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐 또는 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0102] 화학식 (VI)의 R_2는 H, 비치환되거나 치환된 C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐 또는 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0103] 화학식 (IV)의 R_3는 H, $-CF_3$, $-C_2H_5$, C_1-C_4-알킬, C_1-C_4-알케닐, C_1-C_4-알키닐, $-CH_2$-Z로부터 독립적으로 선택되거나 임의의 R_2 및 R_3는 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0104] 화학식 (VI)의 각각의 Z는 H, -OH, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2OH$로부터 독립적으로 선택되고;

[0105] 화학식 (VI)의 R_4는 C_1-C_{16} 직선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_{16}-알케닐, C_1-C_{16}-알키닐, C_3-C_{10}-시클로알킬, $-(CH_2)_{0-6}Z_1$, $-(CH_2)_{0-6}$-아릴, 및 $-(CH_2)_{0-6}$-헤트로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환이거나 치환됨);

[0106] 화학식 (VI)의 R_5는, H, C_{1-10}-알킬, 아릴, 페닐, C_{3-7}-시클로알킬, $-(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, $-C_{1-10}$-알킬-아릴, $-(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-시클로알킬-$(CH_2)_{0-6}$-페닐, $-(CH_2)_{0-4}$-CH[$(CH_2)_{1-4}$-페닐]$_2$, 인다닐, -C(O)-C_{1-10}-알킬, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-페닐, $-(CH_2)_{0-6}$-C(O)-페닐, $-(CH_2)_{0-6}$-헤트, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-헤트로부터 독립적으로 선택되거나, R_5는 아미노산의 잔여기에서 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 아릴 치환체는 비치환이거나 치환됨);

[0107] 화학식 (VI)의 Z_1은, $-N(R_{10})$-C(O)-C_{1-10}-알킬, $-N(R_{10})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, $-N(R_{10})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-페닐, $-N(R_{10})$-C(O)$(CH_2)_{1-6}$-헤트, -C(O)-$N(R_{11})(R_{12})$, -C(O)-O-C_{1-10}-알킬, -C(O)-O-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-페닐, -C(O)-O- $(CH_2)_{1-6}$-헤트, -O-C(O)-C_{1-10}-알킬, -O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -O-C(O)-$(CH_2)_{0-}$

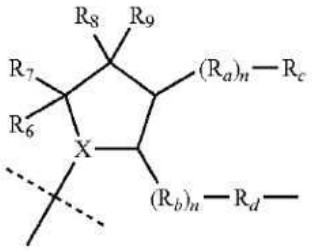
$_6$-페닐, - O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-헤트로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환이거나 치환됨);

[0108] 화학식 (VI)의 *헤트*는, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로시클릭 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 적어도 하나의 5 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8 내지 12원 융합 고리 시스템이고(헤테로시클릭 고리 또는 융합 고리 시스템은 탄소 또는 질소 원자 상에서 비치환이거나 치환됨);

[0109] 화학식 (VI)의 R_{10}은 H, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, 또는 $-CH_2Cl$로부터 선택되고;

[0110] 화학식 (VI)의 R_{11} 및 R_{12}는 H, C_{1-4}-알킬, C_{3-7}-시클로알킬, $-(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, $(CH_2)_{0-6}$-페닐로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환되거나 치환됨); R_{11} 및 R_{12}는 질소와 함께 헤트를 형성하고,

[0111] 화학식 (VI)의 U는 독립적으로 화학식 (VII)에 나타낸 바와 같다:

[0112] 

화학식 (VII),

[0113] 여기에서,

[0114] 화학식 (VII)의 각각의 n은 독립적으로 0 내지 5로부터 선택되고;

[0115] 화학식 (VII)의 X는 -CH 및 N의 기로부터 선택되고;

[0116] 화학식 (VII)의 R_a 및 R_b는 O, S 또는 N 원자 또는 C_{0-8}-알킬의 기로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 알킬 사슬의 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, 또는 N로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 각각의 알킬은 독립적으로 비치환되거나 치환됨);

[0117] 화학식 (VII)의 R_d는 Re-Q-$(R_f)_p(R_g)_q$, 및 Ar_1-D-Ar_2의 기로부터 선택되고;

[0118] 화학식 (VII)의 R_c는 H의 기로부터 선택되거나, 임의의 R_c 및 R_d는 함께 시클로알킬 또는 헤트를 형성하고(여기에서, R_c 및 R_d가 시클로알킬 또는 헤트를 형성할 경우, R_5는 형성된 링의 C 또는 N 원자에 부착됨);

[0119] 화학식 (VII)의 p 및 q는 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되고;

[0120] 화학식 (VII)의 R_e는 C_{1-8}-알킬 및 알키리덴의 기로부터 선택되고(각각의 Re는 비치환이거나 치환됨);

[0121] Q는 N, O, S, S(O), 및 $S(O)_2$의 기로부터 선택되고;

[0122] 화학식 (VII)의 Ar_1 및 Ar_2는 치환되거나 비치환인 아릴 및 헤트의 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] 화학식 (VII)의 R_f 및 R_g는 H, -C1-10-알킬, C_{1-10}-알킬아릴, -OH, -O-C_{1-10}-알킬, - $(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -O-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, 페닐, 아릴, 페닐-페닐, $-(CH_2)_{1-6}$-헤트, -O-$(CH_2)_{1-6}$-헤트, $-OR_{13}$, -C(O)-R_{13}, -C(O)-N(R_{13})(R_{14}), -N(R_{13})(R_{14}), -S-R_{13}, -S(O)-R_{13}, $-S(O)_2$-R_{13}, $-S(O)_2$- $NR_{13}R_{14}$, $-NR_{13}$-$S(O)_2$-R_{14}, -S-C_{t-10}-알킬, 아릴-C_{1-4}-알킬, 또는 헤트-C_{1-4}-알킬, $-SO_2$-C_{1-2}-알킬, $-SO_2$-C_{1-2}-알킬페닐, -O-C_{1-4}-알킬로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서, 알킬, 시클로알킬, 헤트 및 아릴은 비치환이거나 치환됨), 임의의 R_g 및 R_f는 함께 헤트 또는 아릴로부터 선택되는 고리를 형성하고;

[0124] 화학식 (VII)의 D는 -CO-, -C(O)-C_{1-7}-알킬렌 또는 아릴렌, $-CF_2$-, -O-, $-S(O)_r$(r은 0 내지 2임), 1,3-디옥살란,

또는 C_{1-7}-알킬-OH의 기로부터 선택되거나(여기에서 알킬, 알킬렌, 또는 아릴렌은 하나 이상의 할로겐, OH, -O-C_{1-6}-알킬, -S-C_{1-6}-알킬, 또는 $-CF_3$로 치환되거나 비치환임); 각각의 D는 $N(R_h)$로부터 독립적으로 선택되고;

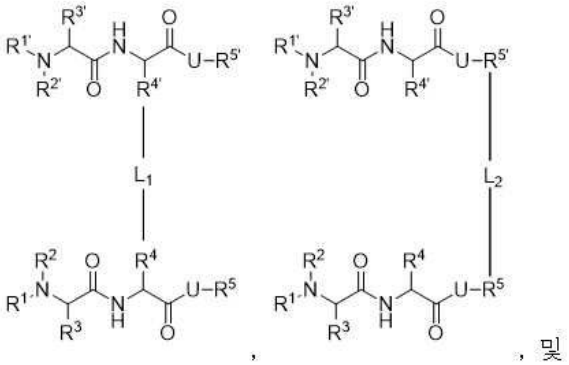
[0125] Rh는 H, 비치환이거나 치환된 C_{1-7}-알킬, 아릴, 비치환이거나 치환된 -O-(C_{1-7}-시클로알킬), -C(O)-C_{1-10}-알킬, -C(O)-C_{0-10}-알킬-아릴, -C-O-C_{01-10}-알킬, -C-O-C_{0-10}-알킬-아릴, $-SO_2$-C_{1-10}-알킬, 또는 $-SO_2$-(C_{0-10}- 알킬아릴)의 기로부터 선택되고;

[0126] 화학식 (VII)의 R_6, R_7, R_8, 및 R_9는 H, -C_{1-10}-알킬, -C_{1-10}-알콕시, 아릴-C_{1-10}-알콕시, -OH, -O-C_{1-10}-알킬, -$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -O-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, 페닐, -$(CH_2)_{1-6}$-헤트, -O-$(CH_2)_{1-6}$-헤트, $-OR_{13}$, -C(O)-R_{13}, -C(O)-$N(R_{13})(R_{14})$, $-N(R_{13})(R_{14})$, -S-R_{13}, -S(O)-R_{13}, $-S(O)_2$- R_{13}, $-S(O)_2-NR_{13}R_{14}$, 또는 $-NR_{13}-S(O)_2-R_{14}$의 기로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 각각의 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환이거나 치환됨); 임의의 R_6, R_7, R_8, 및 R_9은 함께 선택적으로 고리 시스템을 형성하고;

[0127] 화학식 (VII)의 R_{13} 및 R_{14}는 H, C_{1-10}-알킬, -$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -$(CH_2)_{0-6}$- $(CH)_{0-1}$-(아릴)$_{1-2}$, -C(O)-C_{1-10}-알킬, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, - C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-O-플루오레닐, -C(O)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, -C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, -C(O)-$(CH_2)_{0.6}$-헤트, - C(S)-C_{1-10}-알킬, -C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-시클로알킬, -C(S)-O-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, -C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-O-플루오레닐, -C(S)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, -C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-아릴, 또는 -C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-헤트의 기로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서 각각의 알킬, 시클로알킬 및 아릴은 비치환이거나 치환됨); 임의의 R_{13} 및 R_{14}은 질소 원자와 함께 헤트를 형성하고;

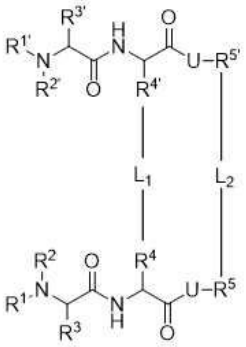
[0128] 여기에서 화학식 (VII)의 R_{13} 및 R_{14}의 알킬 치환기는 비치환이거나 치환되고, 치환될 경우, 이들은 C_{1-10}-알킬, 할로겐, OH,- O-C_{1-6}-알킬, -S-C_{1-6}-알킬, 및 $-CF_3$로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R_{13} 및 R_{14}의 치환된 페닐 또는 아릴은 할로겐, 히드록실, C_{1-4}-알킬, C_{1-4}-알콕시, 니트로, -CN, -O-C(O)-C_{1-4}-알킬, 및 -C(O)-O-C_{1-4}-아릴; 또는 약학제적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0129] 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 추가적으로 독립적으로 선택되는 연결기에 의해, 화학식 (VI)의 ILM에 부착된 독립적으로 선택되는 제2 ILM, 또는 이의 비자연적인 모방체를 더 포함한다. 일 구현예에서, 제2 ILM은 화학식 (VI)의 유도체, 또는 이의 비자연적인 모방체이다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 독립적으로 선택되는 연결기는 ILM과 제2 ILM을 화학적으로 연결하는 2개의 추가적인 독립적으로 선택되는 연결기를 포함한다. 일 구현예에서, 화학식 (VI)의 ILM에 대한 적어도 하나의 추가 연결기, 또는 그의 인공적인 모방체는, R_4 및 R_5로부터 선택되는 기를 화학적으로 연결한다. 예를 들어, 화학식 (VI)의 ILM 및 화학식 (VI)의 제2 ILM, 또는 이의 인공적인 모방체는 다음에 나타낸 바와 같이 연결될 수 있다:



, , 및

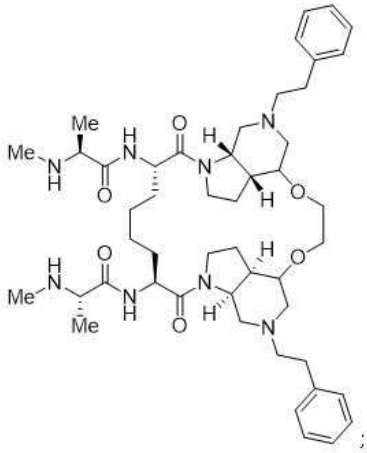
(A) (B)



(C).

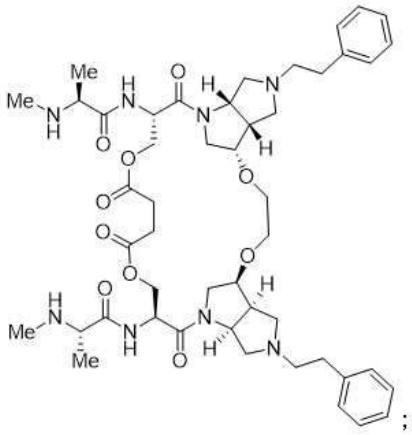
[0130]

[0131] 특정 구현예에서, ILM, 적어도 하나의 추가적인 독립적으로 선택되는 연결기 L, 및 제2 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:



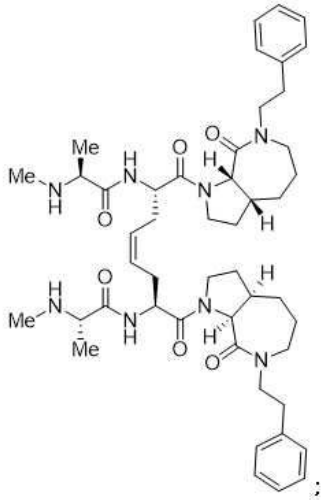
;

(A)



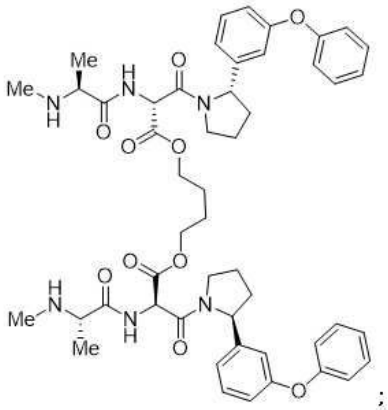
;

(B)



;

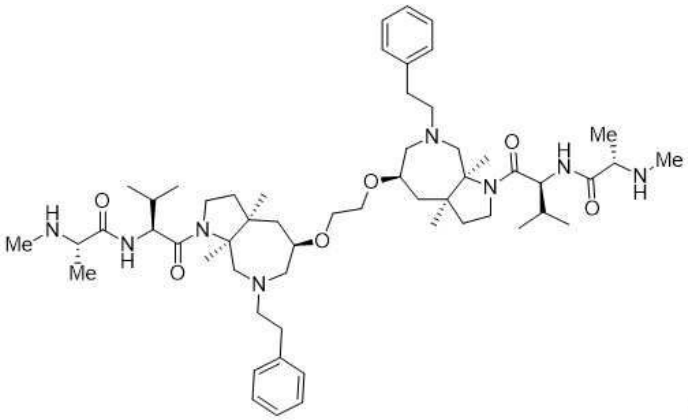
(C)



;

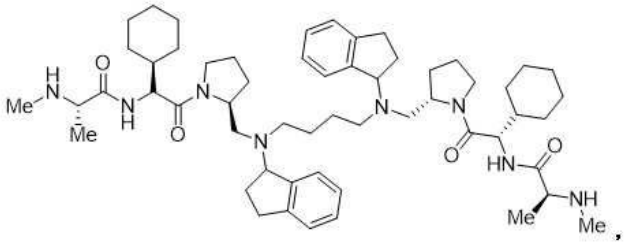
(D)

[0132]



; 및

(E)



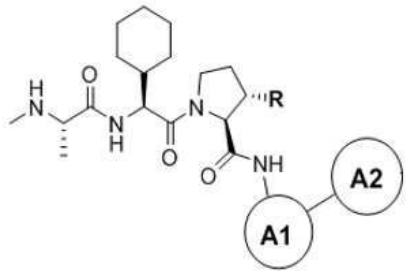
,

(F)

[0133]

[0134] 이는 WO 공보 제2008/014236호에 개시되어 있는 IAP 길항제의 유도체이다.

[0135] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antagonism of c-IAP and XIAP proteins is required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists, Ndubaku, C. 등, *ACS Chem. Biol.*, 557-566, 4 (7) (2009)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (VIII)의 구조를 가질 수 있다.



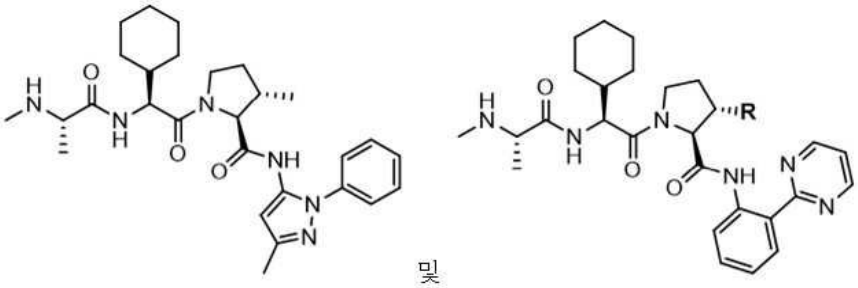
[0136] 화학식 (VIII),

[0137] 여기에서 화학식 (VIII)의 A1 및 A2 각각은 선택적으로 치환된 모노시클릭, 융합된 고리, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0138] 화학식 (VIII)의 R은 H 또는 Me로부터 선택된다.

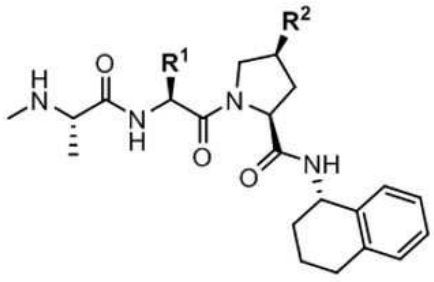
[0139] 특정 구현예에서, 연결기 L은 화학식 (VIII)의 A1에 부착된다. 다른 구현예에서, 연결기 L은 화학식 (VIII)의 A2에 부착된다.

[0140] 특정 구현예에서, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0141] (A) 및 (B)

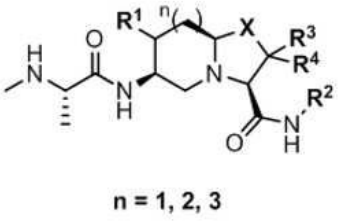
[0142] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (X)의 구조를 가질 수 있다.



[0143] 화학식 (IX),

[0144] 여기에서 R^1은 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬, 가장 바람직하게는, 이소프로필, 삼차-부틸, 시클로헥실 및 테트라히드로피라닐로부터 선택되고, 화학식 (IX)의 R^2는 -OPh 또는 H로부터 선택된다.

[0145] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XI)의 구조를 가질 수 있다.

[0146] 

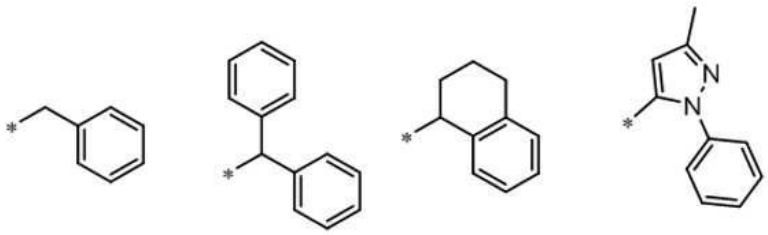
화학식 (X),

[0147] 여기에서,

[0148] 화학식 (X)의 R^1은 H, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$로부터 선택되고;

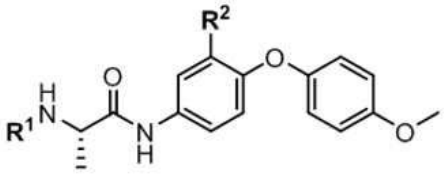
[0149] 화학식 (X)의 X는 S 또는 CH_2로부터 선택되고;

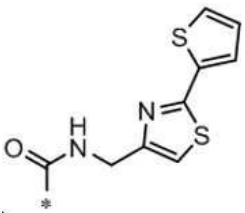
[0150] 화학식 (X)의 R^2는 다음으로부터 선택되고;

[0151] 

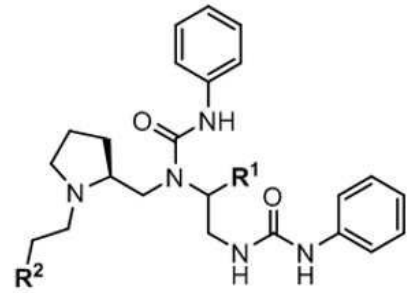
[0152] 화학식 (X)의 R^3 및 R^4는 H 또는 Me로부터 독립적으로 선택된다.

[0153] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XII)의 구조를 가질 수 있다.

[0154] 
화학식 (XI),

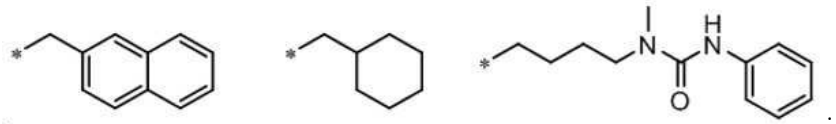
[0155] 여기에서 화학식 (XI)의 R^1은 H 또는 Me로부터 선택되고, 화학식 (X)의 R^2는 H 또는  로부터 선택된다.

[0156] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XII)의 구조를 가질 수 있다.

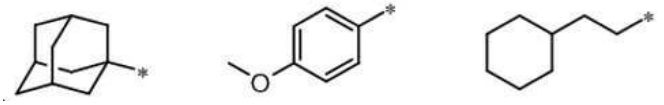
[0157]  화학식 (XII),

[0158] 여기에서,

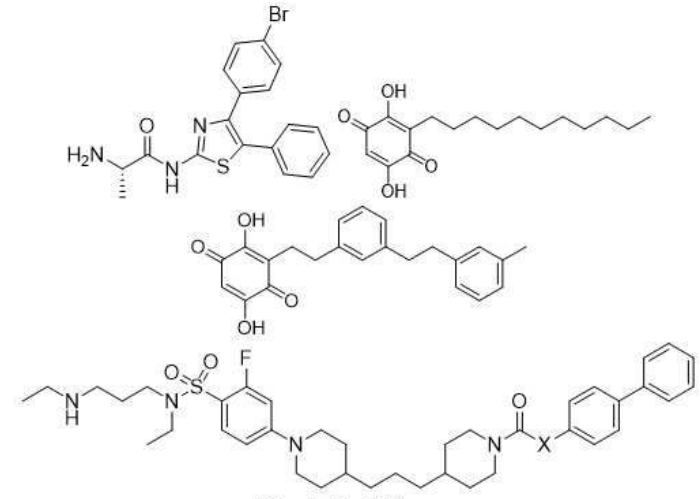
[0159] 화학식 (XII)의 R^1은 다음으로부터 선택되고;

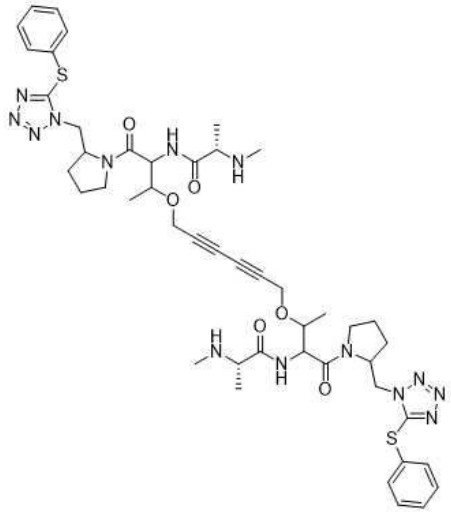
[0160]  ;

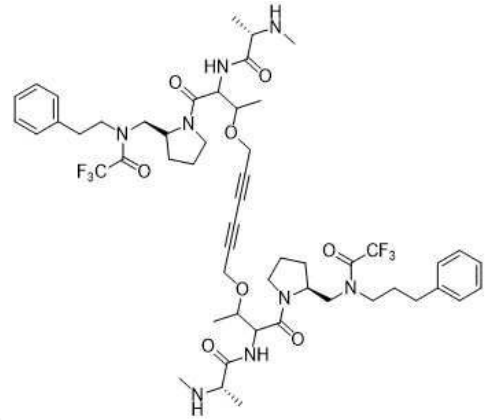
[0161] 화학식 (XII)의 R^2은 다음으로부터 선택된다.

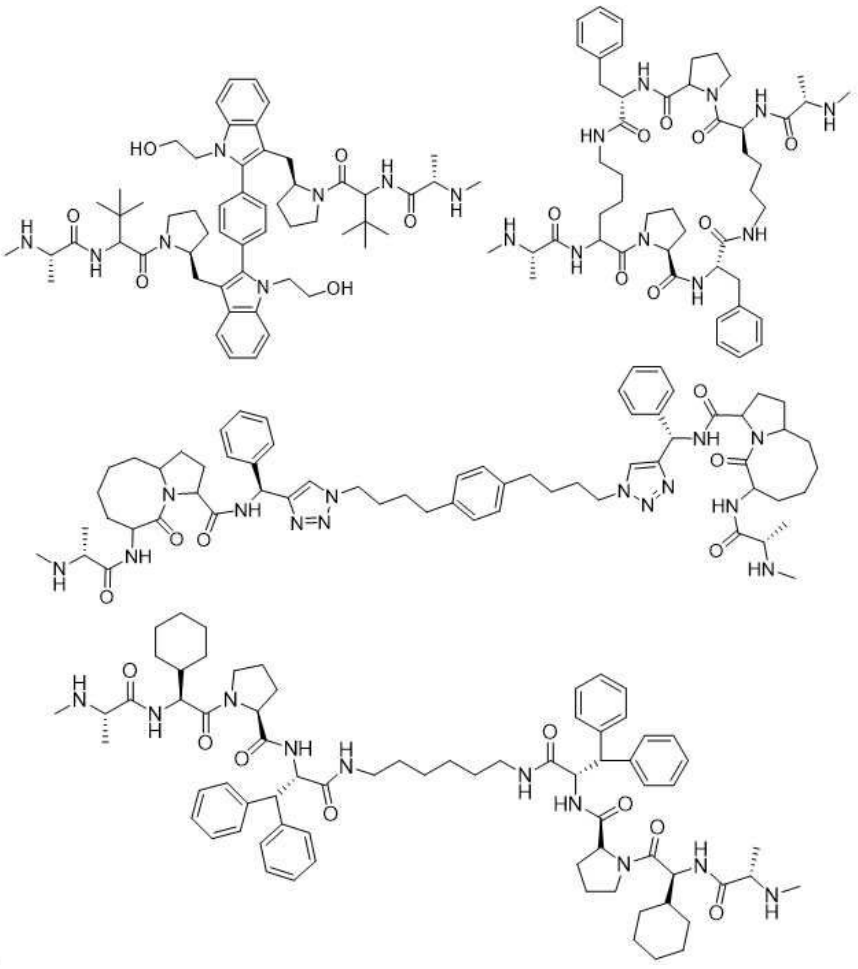
[0162]  .

[0163] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

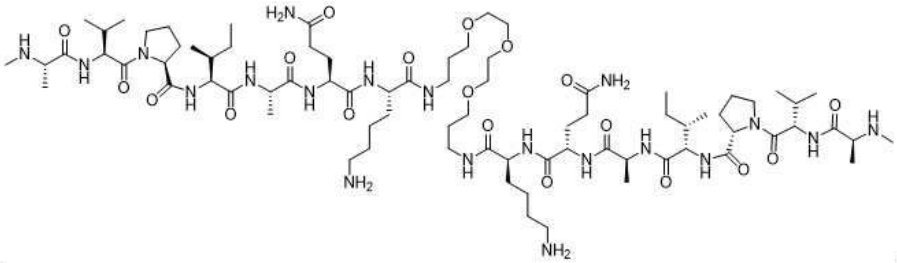
[0164] 
X = NH, 결합

[0165] 

[0166] 

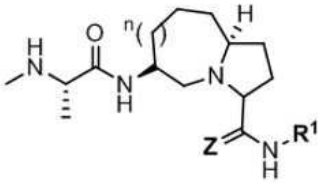
[0167] 

및



[0168]

[0169] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, Flygare, J.A. 등, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010)에서 요약된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XIV)의 구조를 가질 수 있다.



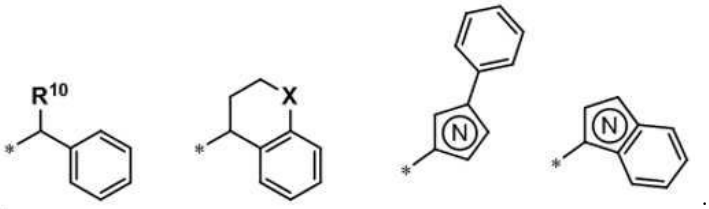
n = 0, 2 또는, 바람직하게는, 1

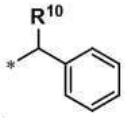
[0170] 화학식 (XIII),

[0171] 여기에서,

[0172] 화학식 (XIII)의 Z는 없거나 O이고;

[0173] 화학식 (XIII)의 R^1은 다음으로부터 선택되고;

[0174]  ;

[0175]  의 R^{10}은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;

[0176] X는 CH2 및 O로부터 선택되고;

[0177]  는 질소 함유 헤테로아릴이다.

[0178] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, Flygare, J.A. 등, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010)에서 요약된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XIV)의 구조를 가질 수 있다.



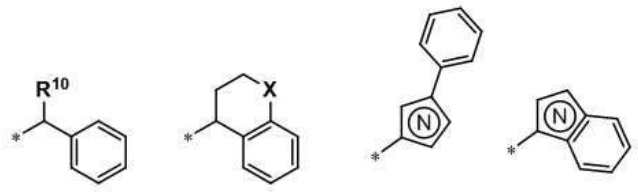
[0179] 화학식 (XIV),

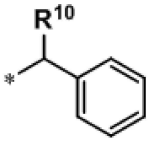
[0180] 여기에서,

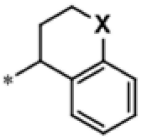
[0181] 화학식 (XIV)의 Z는 없거나 O이고;

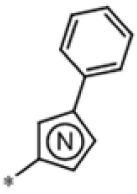
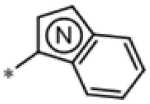
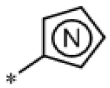
[0182] 화학식 (XIV)의 R^3 및 R^4는 H 또는 Me로부터 독립적으로 선택되고;

[0183] 화학식 (XIV)의 R^1은 다음으로부터 선택되고;

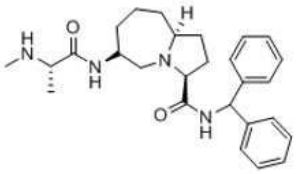
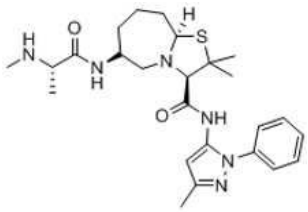
[0184]  ;

[0185]  의 R^{10}은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;

[0186]  의 X는 CH2 및 O로부터 선택되고;

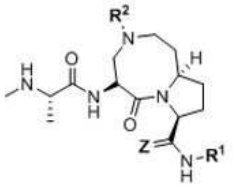
[0187]  또는  의  은 질소 함유 헤테로아릴이다.

[0188] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0189]  및  ,

[0190] 이는 미국 특허 공보 제2008/0269140호 및 미국 특허 제7,244,851호에 개시된 리간드의 유도체이다.

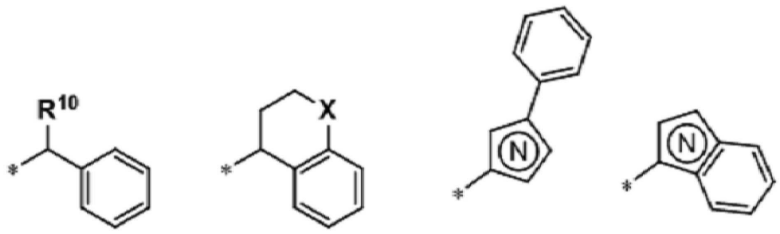
[0191] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2008/128171호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체인 화학식 (XV)의 구조를 가질 수 있다:

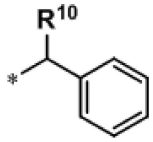
[0192]  화학식 (XV)

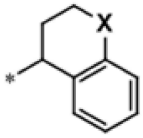
[0193] 여기에서,

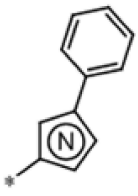
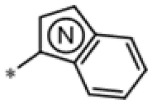
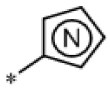
[0194] 화학식 (XV)의 Z는 없거나 O이고;

[0195] 화학식 (XV)의 R^1은 다음으로부터 선택되고;

[0196]  ;

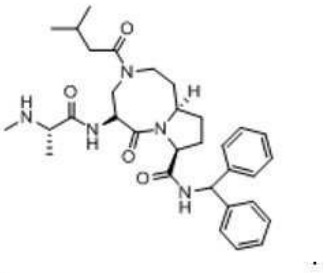
[0197]  의 R^{10}은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;

[0198]  의 X는 CH2 및 O로부터 선택되고;

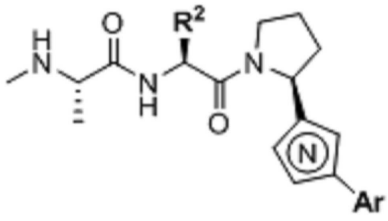
[0199]  또는  의  은 질소 함유 헤테로아릴이고;

[0200] 화학식 (XV)의 R^{2}는 H, 알킬 또는 아실로부터 선택된다.

[0201] 특정 구현예에서, ILM은 다음의 구조를 갖는다:

[0202] 

[0203] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2006/069063호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XVI)의 구조를 가질 수 있다:

[0204]  화학식 (XVI),

[0205] 여기에서,

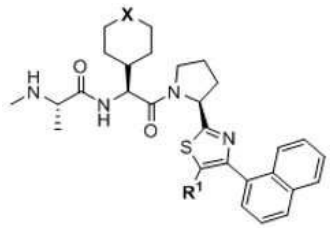
[0206] 화학식 (XVI)의 R^{2}는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬, 보다 바람직하게는 이소프로필, 삼차-부틸, 시클로헥실 및 테트라히드로피라닐, 가장 바람직하게는 시클로헥실로부터 선택되고;



[0207] 화학식 (XVI)의 은 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로아릴, 보다 바람직하게는 5-원 질소-함유 헤테로아릴, 가장 바람직하게는 티아졸이고;

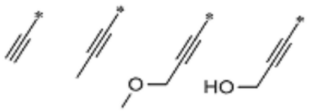
[0208] 화학식 (XVI)의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0209] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Cohen, F. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XVII)의 구조를 가질 수 있다.



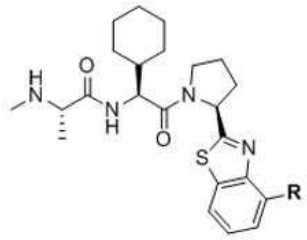
[0210] 화학식 (XVII),

[0211] 여기에서,

[0212] 화학식 (XVII)의 R^1은 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노,  의 기로부터 선택되고; ;

[0213] 화학식 (XVII)의 X는 O 또는 CH2의 기로부터 선택된다.

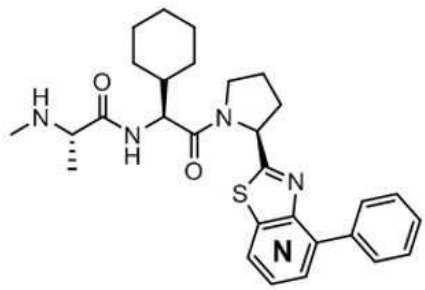
[0214] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Cohen, F. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XVIII)의 구조를 가질 수 있다.



[0215] 화학식 (XVIII),

[0216] 여기에서 화학식 (XVIII)의 R은 (가변 치환 위치에서) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 할로겐으로부터 선택된다.

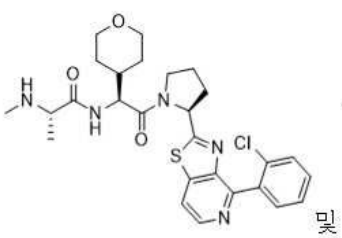
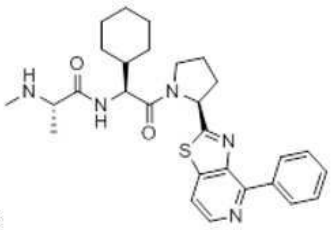
[0217] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, *Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres*, Cohen, F. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XIX)의 구조를 가질 수 있다.



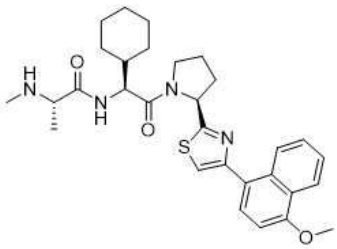
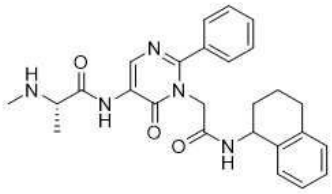
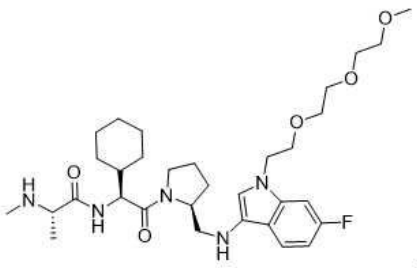
[0218] 화학식 (XIX),

[0219] 여기에서  은 6-원 질소 헤테로아릴이다.

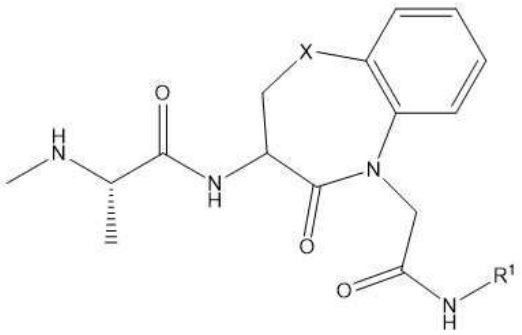
[0220] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0221]  및  .

[0222] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

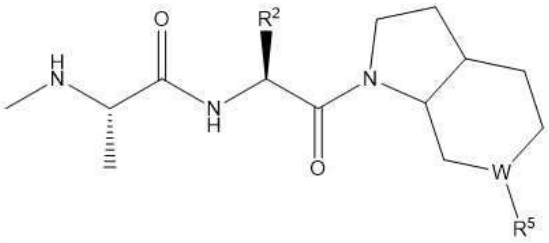
[0223]  ,  , 및  .

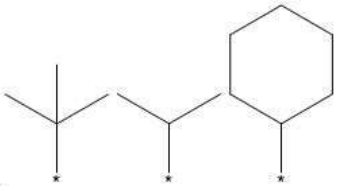
[0224] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2007/101347호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XX)의 구조를 가질 수 있다:

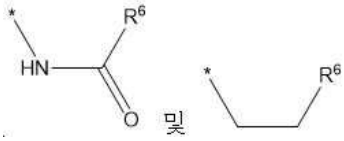
[0225]  화학식 (XX),

[0226] 화학식 (XX)의 X는 CH_2, O, NH, 또는 S로부터 선택된다.

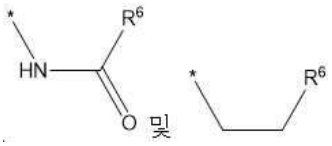
[0227] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 미국 특허 제7,345,081호 및 미국 특허 제7,419,975호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XXI)의 구조를 가질 수 있다:

[0228]  화학식 (XXI),

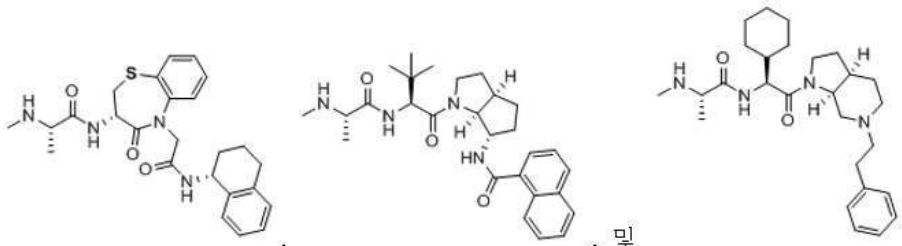
[0229] 화학식 (XXI)의 R^2는 다음으로부터 선택되고;  ;

[0230] 화학식 (XXI)의 R^5는 다음으로부터 선택되고;  및 ;

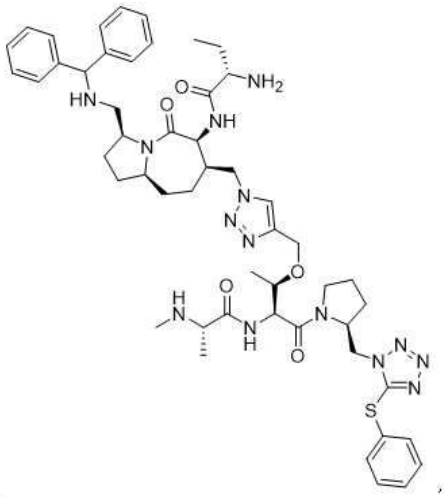
[0231] 화학식 (XXI)의 W는 CH 또는 N으로부터 선택되고;

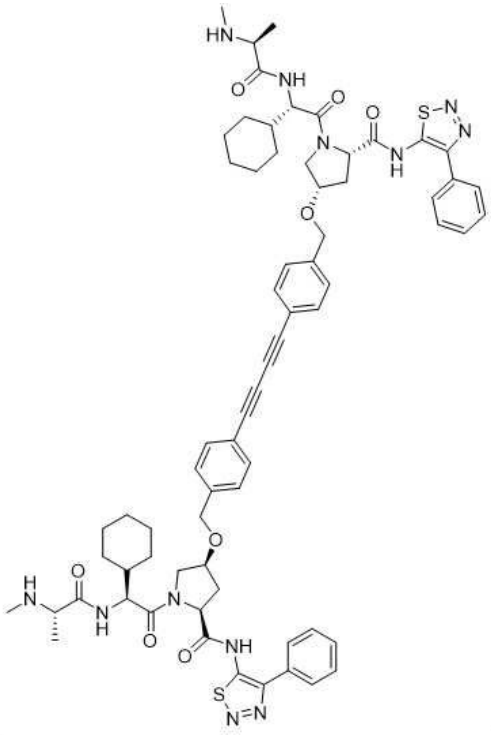
[0232]  의 R^6는 독립적으로 모노- 또는 비시클릭 융합 아릴 또는 헤테로아릴이다.

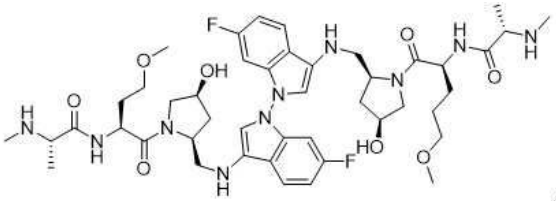
[0233] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

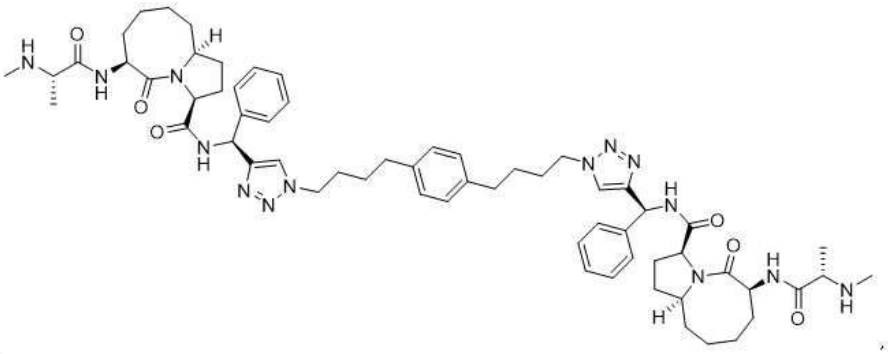
[0234]  , , 및

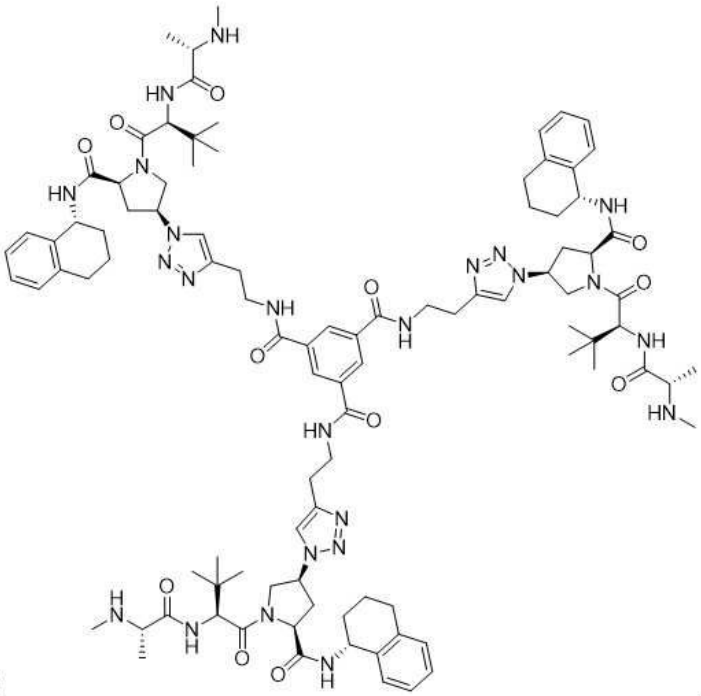
[0235] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0236]  ,

[0237] 



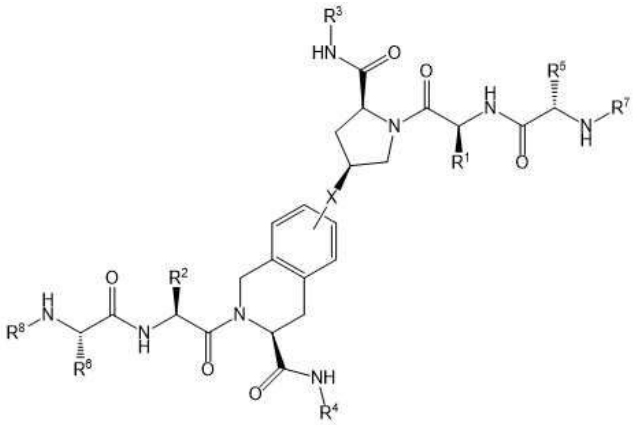
[0238] 



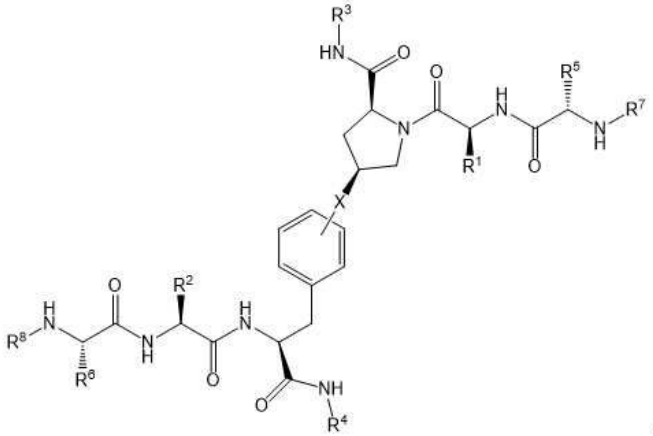
[0239] 및 ,

[0240] 이는 WO 공보 제2009/060292호, 미국 특허 제7,517,906호, WO 공보 제2008/134679호, WO 공보 제2007/130626호, 및 WO 공보 제2008/128121호에 기재되어 있다.

[0241] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2015/006524호 및 *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*, Perez HL, J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015)에 기술된 IAP 리간드로부터 유도된 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 구조를 가질 수 있다.



[0242] 화학식 (XXII); 또는



[0243] 화학식 (XXIII),

[0244] 여기에서,

[0245] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R^1은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0246] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R^2는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0247] 또는 대안적으로, 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R^1 및 R^2는 독립적으로 선택적으로 치환된 티오알킬이고(티오알킬의 S 원자에 부착된 치환기는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$임);

[0248] 여기에서,

[0249] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0250] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2R^{23}$의 R^{20} 및 R^{22}는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26}로부터 독립적으로 선택되고;

[0251] $-CH_2CHR^{21}COR^2$의 R^{21}은 $NR^{24}R^{25}$ 기로부터 선택되고;

[0252] $-CH_2R^{23}$의 R^{23}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환체는 알킬 및 할로겐을 포함함);

[0253] $NR24^R25$의 R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0254] $NR^{24}R^{25}$의 R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아미드 사슬로부터 선택되고;

[0255] OR^{26}의 R^{26}는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH_2임);

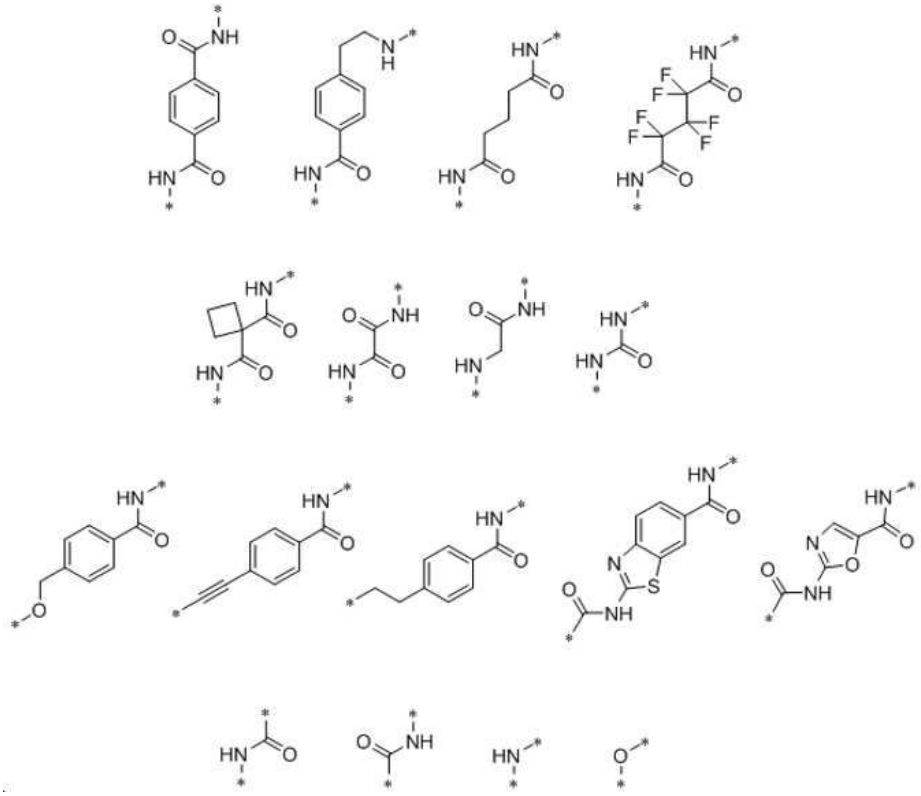
[0256] m은 1 내지 8의 정수이고;

[0257] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R^3 및 R^4는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로겐 또는 OH임);

[0258] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R^5, R^6, R^7 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0259] X는 결합 또는 화학적 연결기, 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 그의 호변 이성질체 또는 입체 이성질체로부터 선택된다.

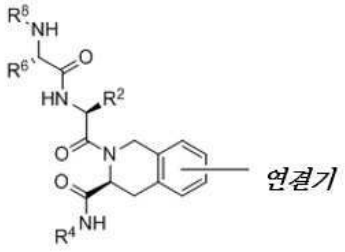
[0260] 특정 구현예에서, X는 결합이거나 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



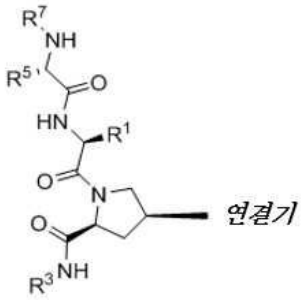
[0261]

[0262] 여기에서 "*"는 PTM, L 또는 ULM, 예를 들어, ILM의 부착 지점이다.

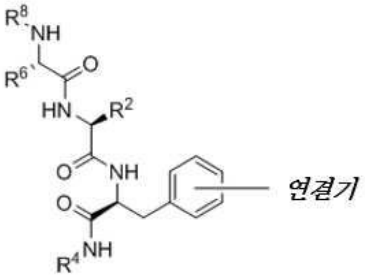
[0263] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2015/006524호 및 *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*, Perez HL, J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015)에 기술된 IAP 리간드, 또는 이들의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXIV) 내지 화학식 (XXVI)의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 대한 화학적 연결기는 다음과 같다.



화학식 (XXIV);



화학식 (XXV); 또는



화학식 (XXVI),

[0264]

[0265] 여기에서,

[0266] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^1은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0267] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^2는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0268] 또는 대안적으로,

[0269] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^1 및 R^2는 선택적으로 치환된 티오알킬(티오알킬의 S 원자에 부착된 치환기는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$임)로부터 독립적으로 선택되고;

[0270] 여기에서,

[0271] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0272] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2R^{23}$의 R^{20} 및 R^{22}는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26}로부터 독립적으로 선택되고;

[0273] $-CH_2CHR^{21}COR^2$의 R^{21}은 $NR^{24}R^{25}$로부터 선택되고;

[0274] $-CH_2R^{23}$의 R^{23}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로겐을 포함함);

[0275] $NR^{24}R^{25}$의 R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0276] $NR^{24}R^{25}$의 R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아미드 사슬로부터 선택되고;

[0277] OR^{26}의 R^{26}는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH_2임);

[0278] m은 1 내지 8의 정수이고;

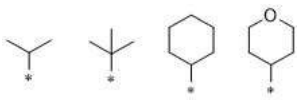
[0279] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^3 및 R^4는 독립적으로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고(여기에서 치환기는 알킬, 할로겐 또는 OH임);

[0280] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^5, R^6, R^7 및 R^8은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬; 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 그의 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이다.

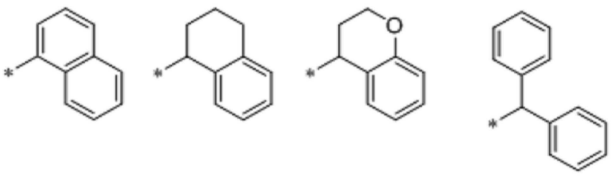
[0281] 특정 구현예에서, 화학식 (XXII) 내지 화학식 (XXVI)에 따른 ILM에서:

[0282] R^7 및 R^8은 H 또는 Me 로부터 선택되고;

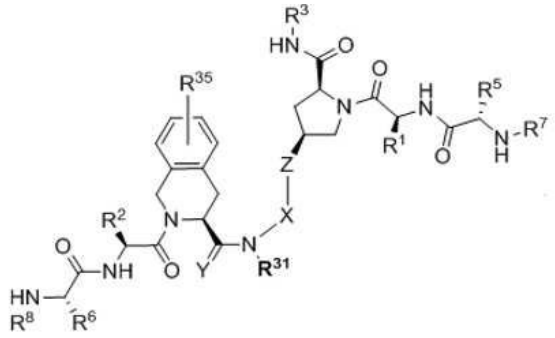
[0283] R^5 및 R^6는 다음을 포함하는 군으로부터 선택되고,

[0284] 

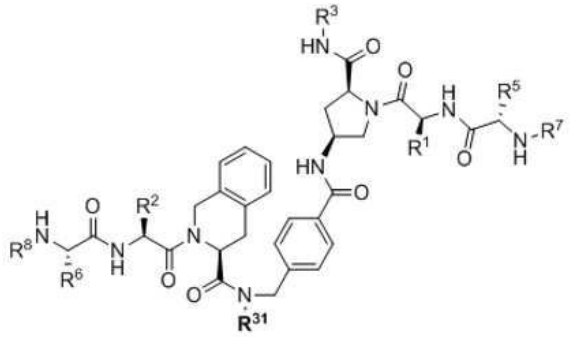
[0285] R^3 및 R^4는 다음을 포함하는 군으로부터 선택된다:

[0286] 

[0287] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/055461호 및 *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*, Kim, KS, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XXVII); 및



화학식 (XXVIII),

[0288]

[0289] 여기에서,

[0290] R^{35}는 알킬, 할로겐, 알콕시, 시아노 및 할로알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;

[0291] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^{1}은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0292] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^{2}는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0293] 또는 대안적으로,

[0294] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^{1} 및 R^{2}는 선택적으로 치환된 티오알킬-$CR^{60}R^{61}SR^{70}$(여기에서 R^{60} 및 R^{61}은 H 또는 메틸로부터 선택되고, R^{70}은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$으로부터 선택됨)으로부터 독립적으로 선택되고,

[0295] 여기에서,

[0296] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0297] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 의 R^{20} 및 R^{22}는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26}로부터 독립적으로 선택되고;

[0298] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$의 R^{21}은 $NR^{24}R^{25}$로부터 선택되고;

[0299] $-CH_2R^{23}$의 R^{23}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로겐을 포함함);

[0300] $NR^{24}R^{25}$의 R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0301] $NR^{24}R^{25}$의 R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬,

선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아민 사슬 $-[CH_2CH_2(CH_2)_\delta NH]_\psi CH_2CH_2(CH_2)_\omega NH_2$으로부터 선택되고;

[0302] 여기에서 δ = 0 내지 2, ψ = 1 내지 3, ω = 0 내지 2이고;

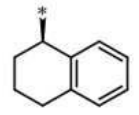
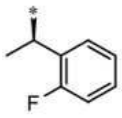
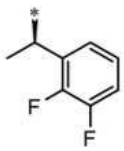
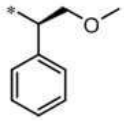
[0303] OR^{26}의 R^{26}는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH_2임);

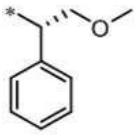
[0304] m은 1 내지 8의 정수이고,

[0305] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^3 및 R^4는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로겐 또는 OH임);

[0306] 화학식 (XXVII) 또는 화학식 (XXVIII)의 R^5, R^6, R^7 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

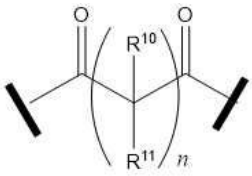
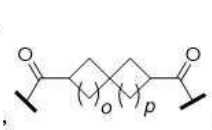
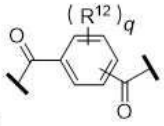
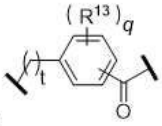
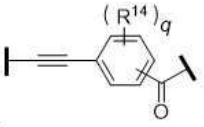
[0307] 화학식 (XXVII) 또는 화학식 (XXVIII)의 R^{31}은 추가로 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 바람직하게는, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

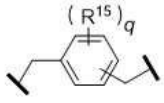
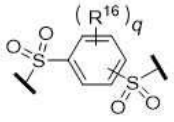
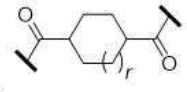




, , , , 및


;

[0308]

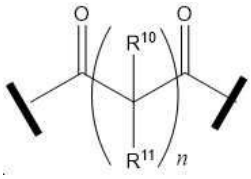
[0309] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 X는-$(CR^{81}R^{82})_m$-, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴,

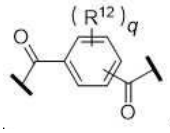
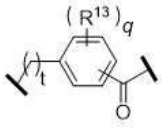
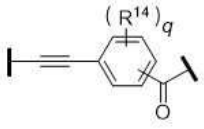
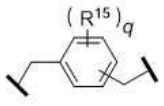
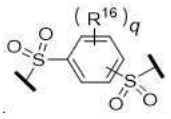



로부터 선택되고;

[0310] 화학식 (XXVII)의 Z는 C=O, -O-, -NR, -CONH-, -NHCO-로부터 선택되거나, 없을 수 있고;

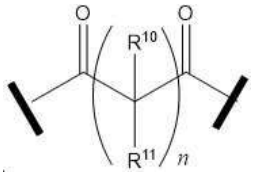
[0311] $-(CR^{81}R^{82})_m$의 R^{81} 및 R^{82}는 수소, 할로겐, 알킬 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{81} 및 R^{82}는 함께 취해져 카보시클릭 고리를 형성할 수 있고;


의 R^{10} 및 R^{11}은 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

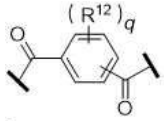
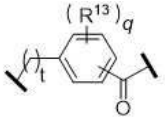
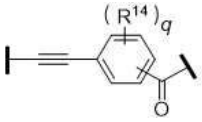
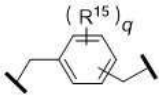
[0312]

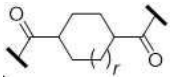
[0313] , , , , 및 의 R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 OR^{17}이고;

[0314] R^{17}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0315] $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 및 의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

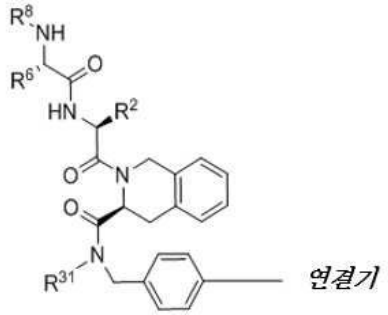
[0316] 의 o 및 p는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0317] , , , 및 의 q 및 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

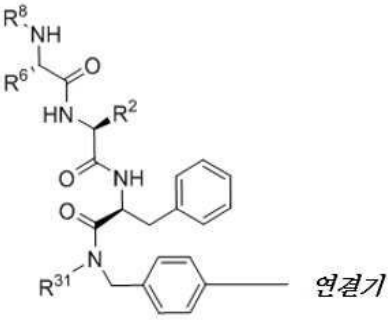
[0318] 의 r은 0 또는 1;

[0319] 및/또는 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

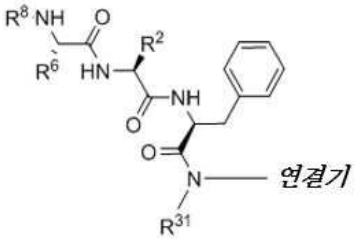
[0320] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/055461호 및 *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*, Kim, KS, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014)에 기술된 IAP 리간드, 또는 이들의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXIX), 화학식 (XXX), 화학식 (XXXI), 또는 화학식 (XXXII)의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 대한 화학적 연결기는 다음과 같다.

[0321] 

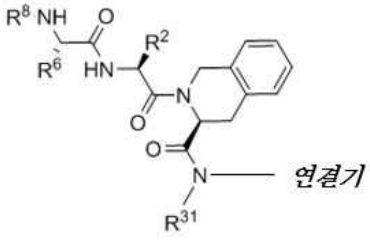
화학식 (XXIX);

[0322] 

화학식 (XXX);



[0323] 화학식 (XXXI); 및



[0324] 화학식 (XXXII),

[0325] 여기에서,

[0326] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R^2는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0327] 또는 대안적으로,

[0328] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^1 및 R^2는 H, 선택적으로 치환된 티오알킬-$CR^{60}R^{61}SR^{70}$(여기에서 R^{60} 및 R^{61}은 H 또는 메틸로부터 선택되고, R^{70}은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$임)으로부터 독립적으로 선택되고,

[0329] 여기에서,

[0330] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0331] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$의 R^{20} 및 R^{22}는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26}로부터 독립적으로 선택되고;

[0332] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$의 R^{21}은 $NR^{24}R^{25}$로부터 선택되고;

[0333] $-CH_2R^{23}$의 R^{23}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로겐을 포함함);

[0334] $NR^{24}R^{25}$의 R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0335] $NR^{24}R^{25}$의 R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아민 사슬 $-[CH_2CH_2(CH_2)_\delta NH]_\psi CH_2CH_2(CH_2)_\omega NH_2$로부터 선택되고;

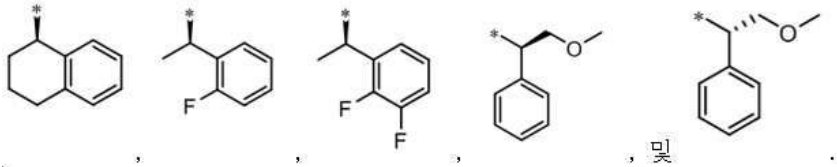
[0336] 여기에서 δ = 0 내지 2, ψ = 1 내지 3, ω = 0 내지 2이고;

[0337] OR^{26}의 R^{26}는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH_2임);

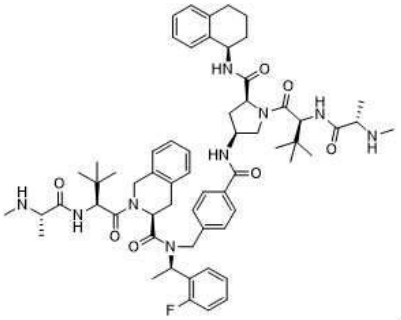
[0338] m은 1 내지 8의 정수이고;

[0339] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R^6 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

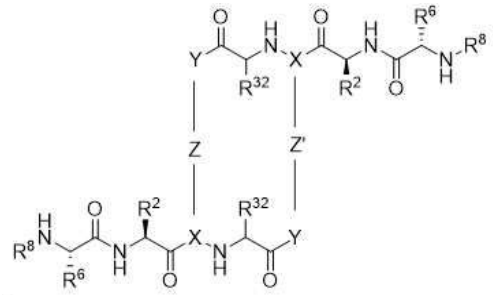
[0340] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R^{31}은 추가로 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 바람직하게는, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0341] , , , , 및 .

[0342] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음과 같다:

[0343] .

[0344] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/074658호 및 WO 공보 제2013/071035호에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXIII)의 구조를 가질 수 있다.

[0345]  화학식 (XXXIII),

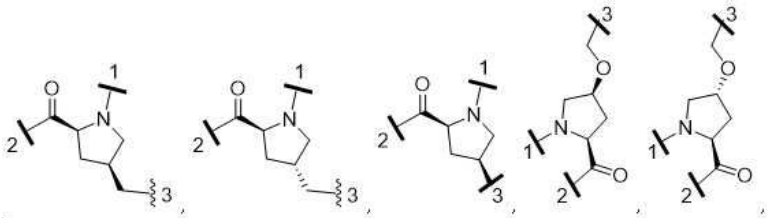
[0346] 여기에서,

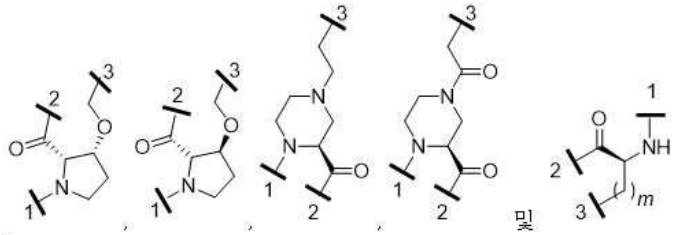
[0347] 화학식 (XXXIII)의 R^2는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0348] 화학식 (XXXIII)의 R^6 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

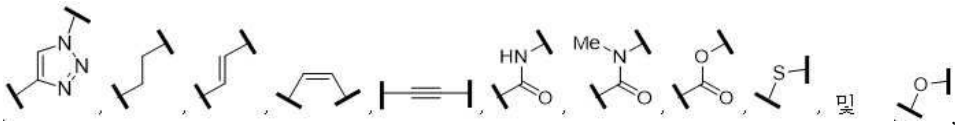
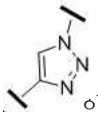
[0349] 화학식 (XXXIII)의 R^{32}는 (C1-C4 알킬렌)-R^{33}으로부터 선택되고(여기에서 R^{33}는 수소, 아릴, 선택적으로 추가로 치환된 헤테로아릴 또는 시클로알킬로부터 선택됨);

[0350] 화학식 (XXXIII)의 X는 다음으로부터 선택되고,

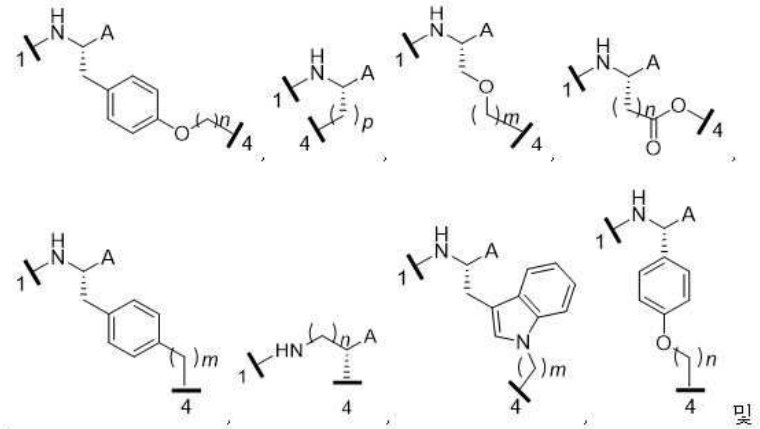
[0351] .

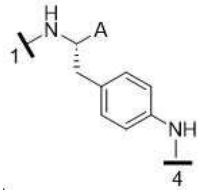
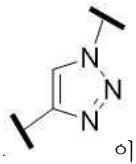
[0352]  ;

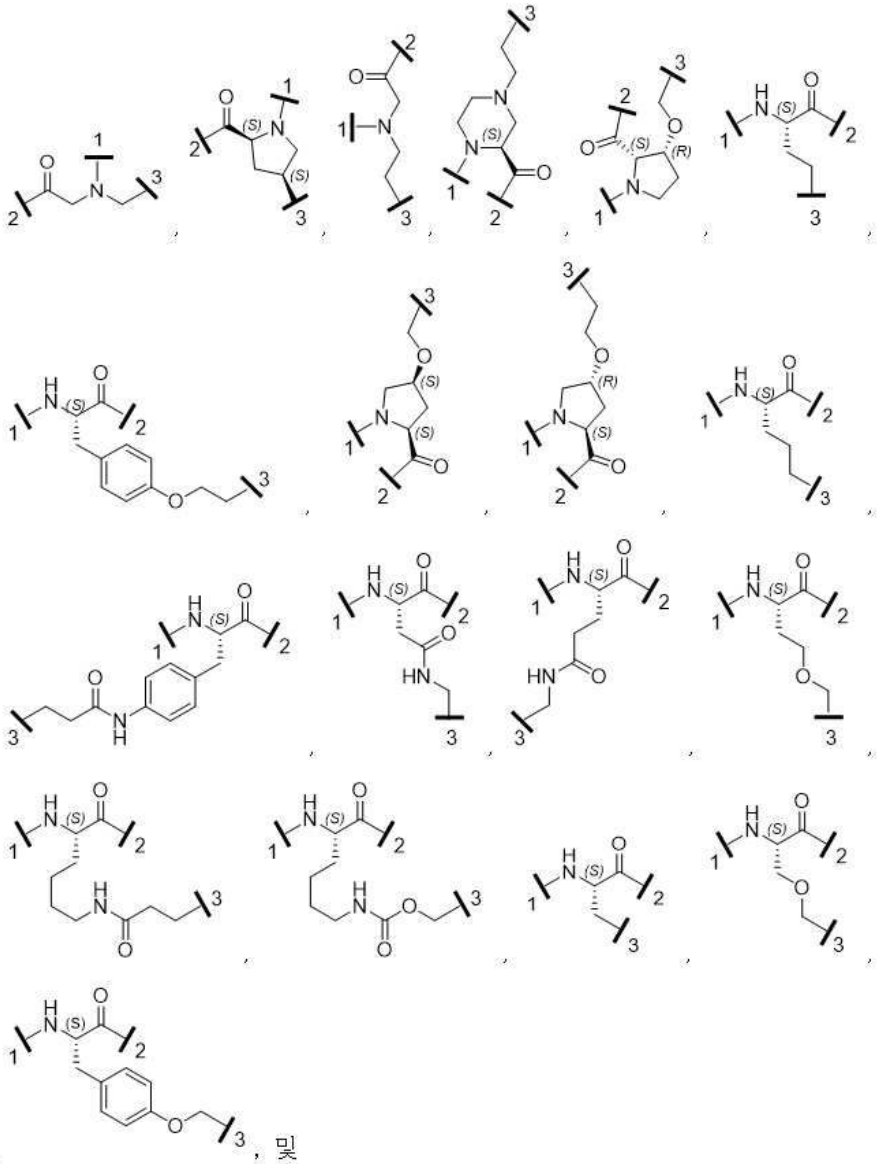
[0353] 화학식 (XXXIII)의 Z 및 Z'는 다음으로부터 독립적으로 선택되고,

[0354] , 여기에서 각각의 은 화합물에 대한 부착 지점을 나타내고, 임의의 주어진 화합물에서 Z 및 Z'는 둘 모두가 이 될 수 없고;

[0355] 화학식 (XXXIII)의 Y는 다음으로부터 선택되고,

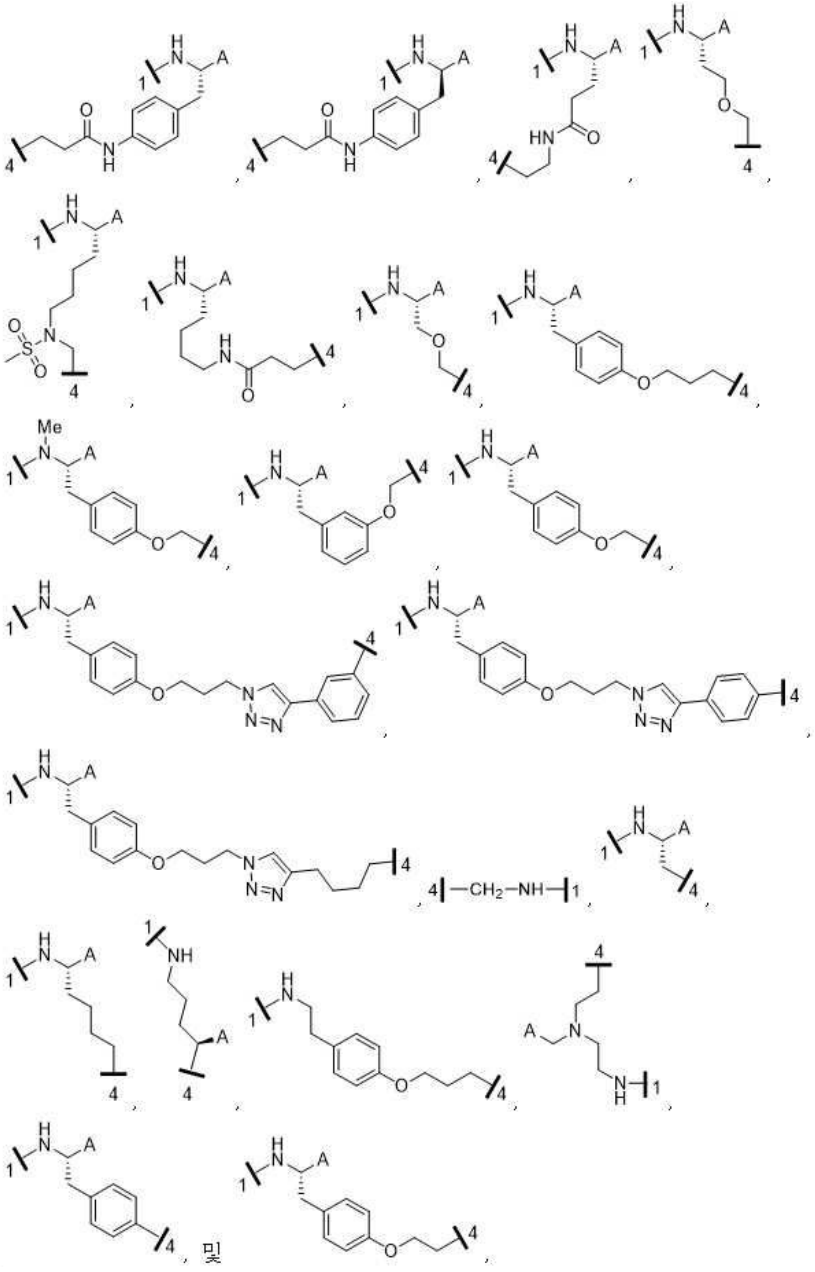
[0356] 

[0357]  ; 여기에서 화학식 (XXXIII)의 Z 및 Z'는 동일하고 Z는 이고, 여기에서 각각의 는 화합물에 대한 부착 지점을 나타내며, X는 다음으로부터 선택되고,



[0358] , 및 ;

[0359] 화학식 (XXXIII)의 Y는 다음으로부터 선택되고,



[0360] 및

[0361] 여기에서,

[0362] —|1 는 화합물의 -C=O 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0363] —|2 는 화합물의 -NH 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0364] —|3 는 Z에 대한 제1 부착 지점을 나타내고;

[0365] —|4 는 Z에 대한 제2 부착 지점을 나타내고;

[0366] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0367] n은 1 내지 3의 정수이고;

[0368] p는 0 내지 4의 정수이고;

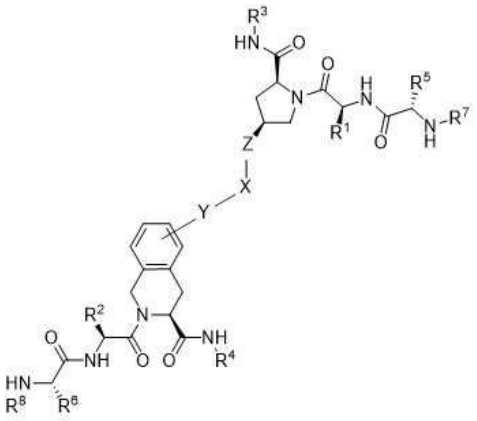
[0369] A는 $-C(O)R^3$이고;

[0370] $-C(O)R^3$의 R^3는 OH, NHCN, $NHSO_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ 또는 $N(R^{12}(R^{13})$로부터 선택되고;

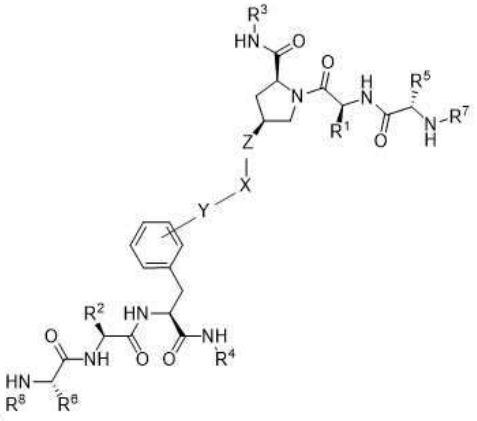
[0371] $NHSO_2R^{10}$ 및 $NHOR^{11}$의 R^{10} 및 F^{11}은 수소, 선택적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0372] $N(R^{12})(R^{13})$의 R^{12} 및 R^{13}은 수소, $-C_1-C_4$ 알킬, $-(C_1-C_4$ 알킬렌$)-NH-(C_1-C_4$ 알킬), 및 $-(C_1-C_4$ 알킬렌$)-O-(C_1-C_4$ 히드록시알킬)로부터 독립적으로 선택되거나, R^{12} 및 R^{13}은 이들이 일반적으로 결합하는 질소 원자와 함께 취해져, N, O 및 S로부터 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 포화 헤테로시클릴(헤테로시클릴은 선택적으로 메틸로 치환됨)을 형성한다.

[0373] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/047024호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 구조를 가질 수 있다.



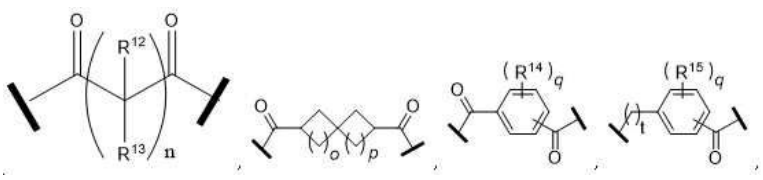
화학식 (XXXIV); 또는

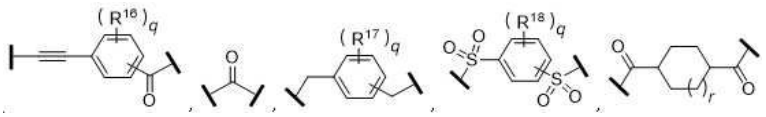


[0374] 화학식 (XXXV),

[0375] 여기에서,

[0376] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 X는 부재하거나, $(CR^{10}R^{11})_m-$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴,





로부터 선택되고,

[0377] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 Y 및 Z는 C=O, -O-, $-NR^9-$, -CONH-, -NHCO-로부터 독립적으로 선택되거나 부재할 수 있고;

[0378] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R^1 및 R^2는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되거나,

[0379] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R^1 및 R^2는 선택적으로 치환된 티오알킬(티오알킬의 S 원자에 부착된 치환기는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$임)로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서,

[0380] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0381] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$의 R^{20} 및 R^{22}는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26}로부터 독립적으로 선택되고;

[0382] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$의 R^{21}은 $NR^{24}R^{25}$로부터 선택되고;

[0383] $-CH_2R^{23}$의 R^{23}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로겐을 포함함);

[0384] $NR^{24}R^{25}$의 R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0385] $NR^{24}R^{25}$의 R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-CH_2(OCH_2CH^{20}O)mCH3$, 또는 폴리아미드 사슬로부터 선택되고;

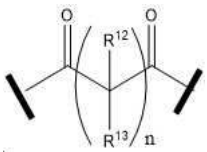
[0386] R^{26}는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH_2임);

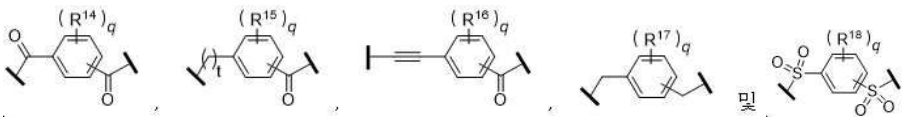
[0387] $-(CR^{10}R^{11})_m$의 m은 1 내지 8의 정수이고;

[0388] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R^3 및 R^4는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로겐 또는 OH임);

[0389] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R^5, R^6, R^7 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0390] $-(CR^{10}R^{11})_m-$의 R^{10} 및 R^{11}은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0391]  의 R^{12} 및 R^{13}은 수소, 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{12} 및 R^{13}은 함께 취해져 카보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0392]  의 R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} 및 R^{18}은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 OR^{19}로부터 독립적으로 선택되고;

[0393] OR^{19}의 R^{19}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

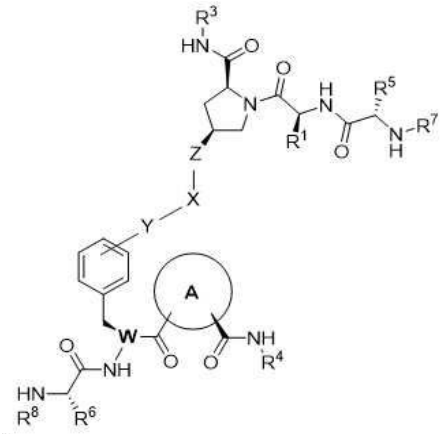
[0394] -(CR^{10}R^{11})$_m$-의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0395] -(CR^{10}R^{11})$_m$-의 o 및 p는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0396] -(CR^{10}R^{11})$_m$-의 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; r은 0 또는 1이고;

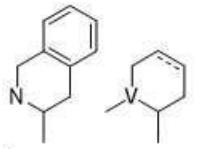
[0397] -(CR^{10}R^{11})$_m$-의 t는 1, 2, 또는 3; 및/또는 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0398] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/025759호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXVI)의 구조를 가질 수 있다.

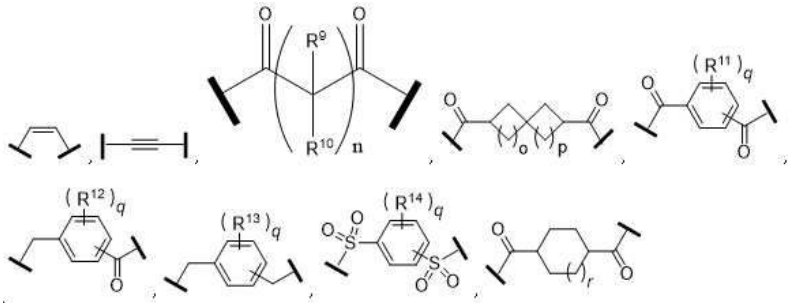


[0399] 화학식 (XXXVI),

[0400] 여기에서:

[0401] 화학식 (XXXVI)의 A는,  또는  로부터 선택되고(점선은 선택적인 이중 결합을 나타냄);

[0402] 화학식 (XXXVI)의 X는 다음으로부터 선택되고, -(CR^{21}R^{22})$_m$-, ,



;

[0403] 화학식 (XXXVI)의 Y 및 Z는 -O-, -NR^6-로부터 독립적으로 선택되거나 부재이고;

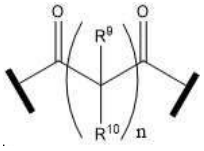
[0404] 화학식 (XXXVI)의 V는 -N- 또는 -CH-로부터 선택되고;

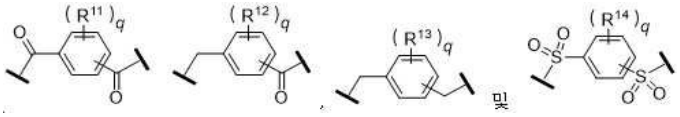
[0405] 화학식 (XXXVI)의 W는 -CH- 또는 -N-으로부터 선택되고;

[0406] 화학식 (XXXVI)의 R^{1}은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴이고;

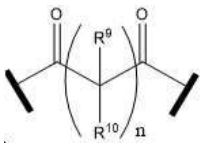
[0407] 화학식 (XXXVI)의 R^3 및 R^4는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0408] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R^5, R^6, R^7 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 바람직하게는 메틸이고;

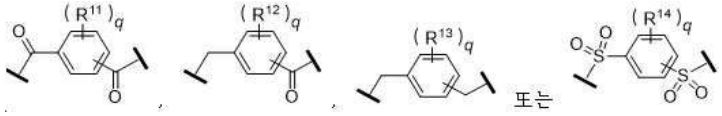
[0409]  의 R^9 및 R^{10}은 수소, 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^9 및 R^{10}은 함께 취해져 고리를 형성할 수 있고;

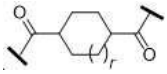
[0410]  의 R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{14}은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 OR^{15}으로부터 독립적으로 선택되고;

[0411] OR^{15}의 R^{15}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

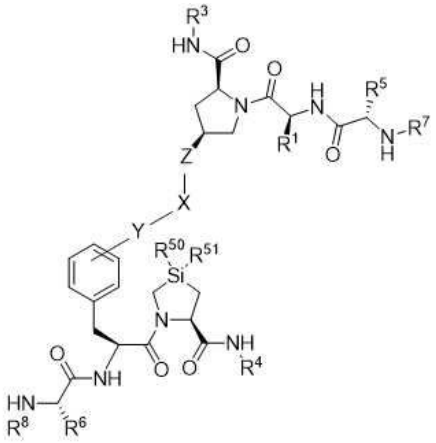
[0412] $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 및  의 m 및 n은 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;

[0413]  의 o 및 p는 0, 1, 2 또는 3으로부터 독립적으로 선택되고;

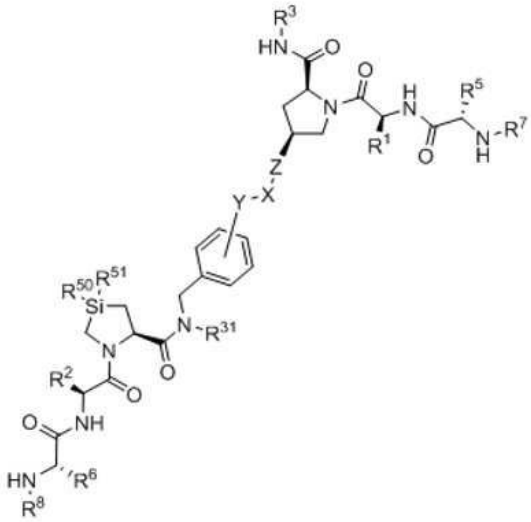
[0414]  의 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 선택되고;

[0415]  의 r은 0 또는 1, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0416] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/011712호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 구조를 가질 수 있다.



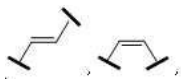
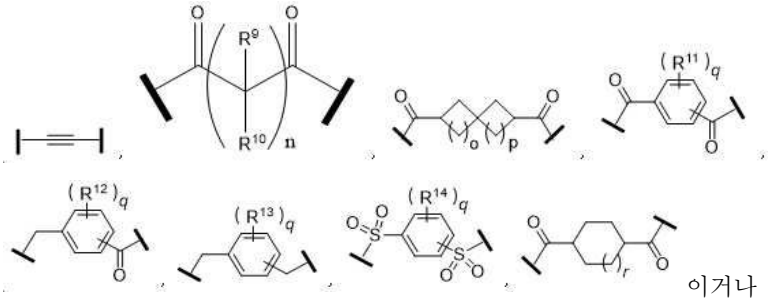
화학식 (XXXVII),



화학식 (XXXVIII),

[0417]

[0418] 여기에서,

[0419] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 X는 $-(CR^{16}R^{17})_m-$, , , 이거나 부재이고;

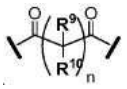
[0420] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 Y 및 Z는 -O-, C=O, $-NR^6$-로부터 독립적으로 선택되거나 부재이고;

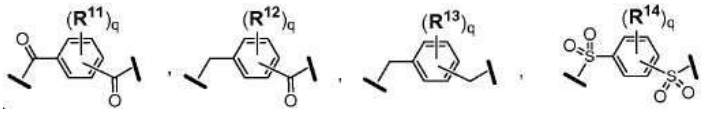
[0421] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R^1 및 R^2는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0422] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R^3 및 R^4는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0423] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R^5 및 R^6는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0424] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R^7 및 R^8은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 바람직하게는 메틸이고;

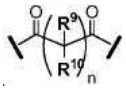
[0425]  의 R^9 및 R^{10}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^9 및 R^{10}은 함께 취해져 고리를 형성할 수 있고;

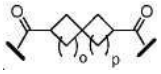
[0426]  의 R^{11} 내지 R^{14}은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 알킬 또는 OR^{15}로부터 독립적으로 선택되고;

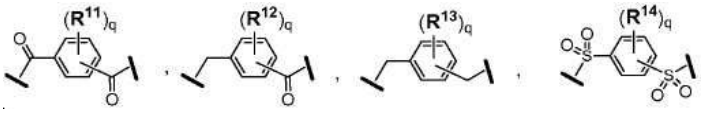
[0427] OR^{15}의 R^{15}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

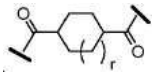
[0428] $-(CR^{16}R^{17})_m-$의 R^{16} 및 R^{17}은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0429] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R^{50} 및 R^{51}은 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{50} 및 R^{51}은 함께 취해져 고리를 형성하고;

[0430] $-(CR^{16}R^{17})_m-$ 및  의 m 및 n은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

[0431]  의 o 및 p는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;

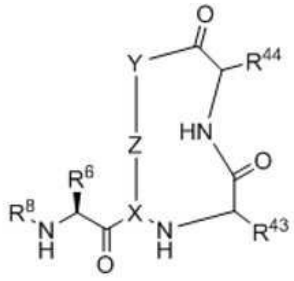
[0432]  의 q는 0 내지 4의 정수이고;

[0433]  의 r은 0 또는 1의 정수이거나;

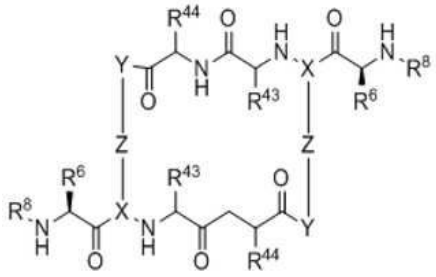
[0434] 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0435] 일 구현예에서, 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 ILM의 R^1 및 R^2는 t-부틸이고, 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 ILM의 R^3 및 R^4는 테트라히드로나프탈렌이다.

[0436] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XXXIX),



화학식 (XL),

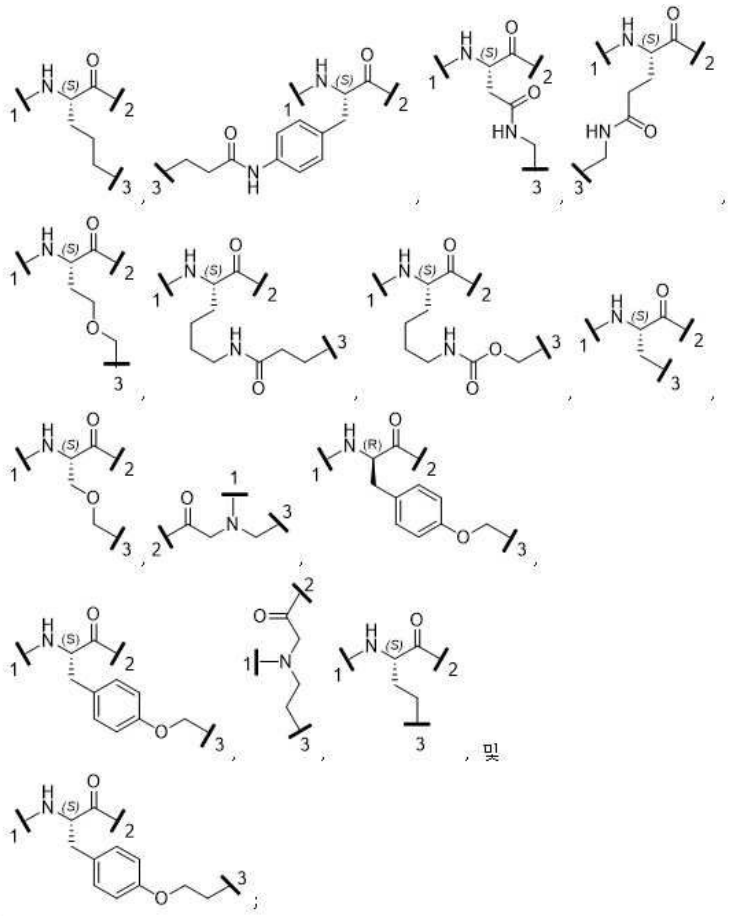
[0437]

[0438] 여기에서,

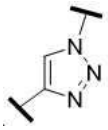
[0439] 화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 R^{43} 및 R^{44}는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 추가로 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0440] 화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 R^{6} 및 R^{8}은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

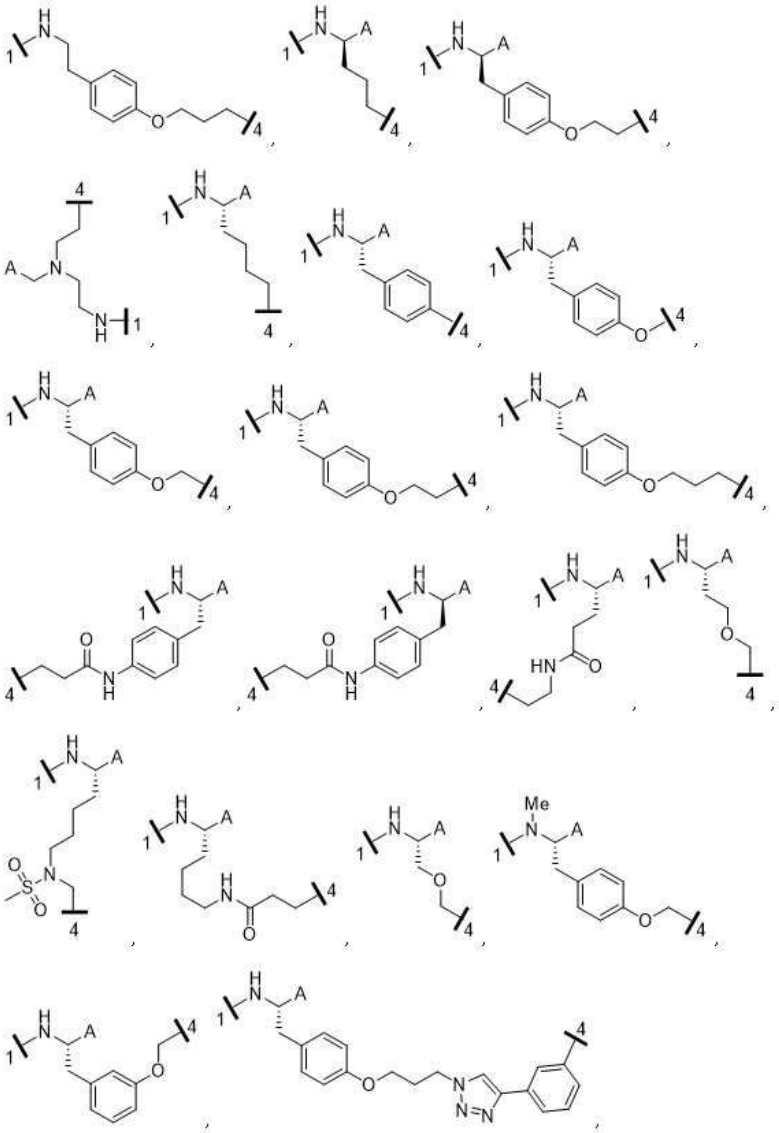
[0441] 화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 각각의 X는 다음으로부터 독립적으로 선택되고,



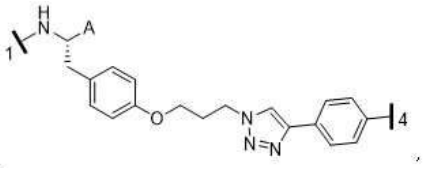
[0442]

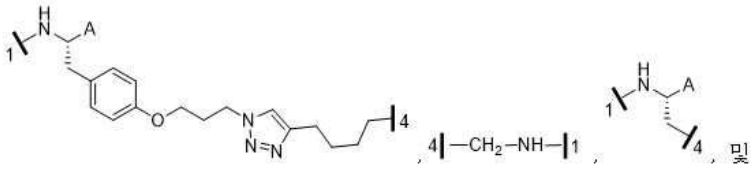
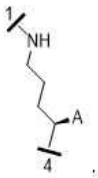
[0443] 화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 각각의 Z는  로부터 선택되고(여기에서 각각의 은 화합물에 대한 부착 지점을 나타냄);

[0444] 각각의 Y는 다음으로부터 선택된다:



[0445]

[0446] 

[0447] ;

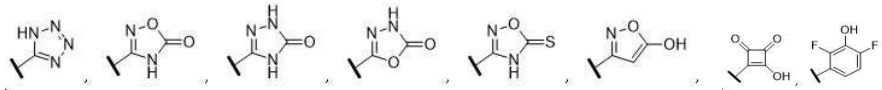
[0448] 여기에서,

[0449] —|1 는 화합물의 -C=O 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0450] —|2 는 화합물의 아미노 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0451] —|3 는 Z에 대한 제1 부착 지점을 나타내고;

[0452] —|4 는 Z에 대한 제2 부착 지점을 나타내고;

[0453] A는 $-C(O)R^3$ 또는  또는 임의의 전술한 것의 호변 이성질체로부터 선택되고, 여기에서:

[0454] $-C(O)R^3$의 R^3는 OH, NHCN, $NHSO_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ 또는 $N(R^{12}(R^{13})$로부터 선택되고;

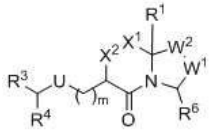
[0455] $NHSO_2R^{10}$ 및 $NHOR^{11}$의 R^{10} 및 R^{11}은 $-C_1$-C_4 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는, 헤테로시클로알킬(이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환됨), 및 수소로부터 독립적으로 선택되고;

[0456] $N(R^{12}(R^{13})$의 각각의 R^{12} 및 R^{13}은 수소, $-C_1$-C_4 알킬, $-(C_1$-C_4 알킬렌)-NH-(C_1-C_4 알킬), 벤질, $-(C_1$-C_4 알킬렌)-C(O)OH,

[0457] $-(C_1$-C_4 알킬렌)-$C(O)CH_3$, -CH(벤질)-COOH, $-C_1$-C_4 알콕시, 및

[0458] $-(C_1$-C_4 알킬렌)-O-(C_1-C_4 히드록시알킬)로부터 독립적으로 선택되거나; $N(R^{12})(R^{13})$의 R^{12} 및 R^{13}은 이들이 일반적으로 결합되는 질소 원자와 함께 취해져, N, O 및 S로부터 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 포화 헤테로시클릴(포화 헤테로고리는 메틸로 선택적으로 치환됨)을 형성한다.

[0459] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLI)의 구조를 가질 수 있다.

[0460]  화학식 (XLI),

[0461] 여기에서,

[0462] 화학식 (XLI)의 W^1은 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8a})(R^{8b})$로부터 선택되고;

[0463] 화학식 (XLI)의 W^2는 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8c})(R^{8d})$로부터 선택되고(W^1 및 W^2 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0464] 화학식 (XLI)의 R^1은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0465] X^1이 O, N-R^A, S, S(O) 또는 $S(O)_2$로부터 선택되는 경우, X^2는 $C(R^{2a}R^{2b})$이고;

[0466] 또는:

[0467] 화학식 (XLI)의 X^1은 $CR^{2c}R^{2d}$로부터 선택되고 X^2는 $CR^{2a}R^{2b}$이고, R^{2c} 및 R^{2a}는 함께 결합을 형성하고;

[0468] 또는:

[0469] 화학식 (XLI)의 X^1 및 X^2는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고;

[0470] 또는:

[0471] 화학식 (XLI)의 X^1은 CH_2로부터 선택되고, X^2는 C=O, $C=C(R^C)_2$, 또는 $C=NR^C$이고(여기에서 각각의 R^c는 H, -CN, -OH, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택됨);

[0472] N-R^A의 R^A는 H, C_1-C_6알킬, -C(=O)C_1-C_2알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0473] $CR^{2c}R^{2d}$ 및 $CR^{2a}R^{2b}$의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}는 H, 비치환이거나 치환된 C1-C6알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 - C(=O)R^B로부터 독립적으로 선택되고;

[0474] -C(=O)R^B의 R^B는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 -NR^DR^E로부터 선택되고;

[0475] NR^DR^E의 R^D 및 R^E는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0476] 화학식 (XLI)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;

[0477] 화학식 (XLI)의 -U-는 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -$NHS(=O)_2$-, -$S(=O)_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-,

또는 -NHS(=O)$_2$NH-로부터 선택되고;

[0478] 화학식 (XLI)의 R^3는 C_1-C_3알킬, 또는 C_1-C_3플루오로알킬로부터 선택되고;

[0479] 화학식 (XLI)의 R^4는 -NHR^5, -N(R^5)2, -N+(R^5)3 또는 -OR^{5}로부터 선택되고;

[0480] -NHR^5, -N(R^5)2, -N+(R^5)3 및 -OR^{5}의 각각의 R^5는 H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3할로알킬, C_1-C_3헤테로알킬 및 -C_1-C_3알킬-(C_3-C_5시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0481] 또는:

[0482] 화학식 (XLI)의 R^3 및 R^5는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0483] 또는:

[0484] 화학식 (XLI)의 R^3는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0485] 화학식 (XLI)의 R^6는 -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3알킬)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3알킬)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2NHR^7, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0486] -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3알킬)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3알킬)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2NHR^7 의 각각의 R^7은 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C3-C10시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2- C_{10}헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10}시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C2-C10헤테로시클로알킬, -C1-C6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(CH2)p-CH(비치환이거나 치환된 아릴)2, -(CH_2)$_p$-CH(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)2, -(CH_2)$_p$-CH(비치환이거나 치환된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0487] R^7의 p는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[0488] C(R^{8a})(R^{8b}) 및 C(R^{8c})(R^{8d})의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, 및 R^{8d}는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0489] 또는:

[0490] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 함께 결합을 형성하고;

[0491] 또는:

[0492] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0493] 또는:

[0494] R^{8c} 및 R^{8d}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

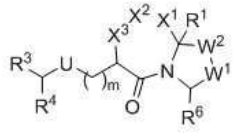
[0495] 또는:

[0496] R^{8a} 및 R^{8b}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0497] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^{9}로 치환되고;

[0498] R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} 및 R^{8d}의 각각의 R^{9}은 할로겐, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4알킬, C1-C4플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, $-NH_2$, -NH(C_1- C_4알킬), -NH(C_1-C_4알킬)$_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)C_1-C_3알킬, $-S(=O)_2CH_3$, -NH(C_1-C_4알킬)-OH, -NH(C_1-C_4알킬)-O-(C-C_4알킬), -O(C_1-C_4알킬)-NH2; -O(C_1-C_4알킬)-NH-(C_1-C_4알킬), 및 -O(C_1-C_4알킬)-N-(C_1-C_4알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^{9}은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로겐, -OH, 또는 C_1-C_3알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0499] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLII)의 구조를 가질 수 있다.

[0500]  화학식 (XLII),

[0501] 여기에서,

[0502] 화학식 (XLII)의 W^{1}은 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8a})(R^{8b})이고;

[0503] 화학식 (XLII)의 W^{2}는 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8c})(R^{8d})이고(W^{1} 및 W^{2} 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0504] 화학식 (XLII)의 R^{1}은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0505] 화학식 (XLII)의 X^{1}이 N-R^{A}인 경우, X^{2}는 C=O, 또는 $CR^{2c}R^{2d}$이고, X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0506] 또는:

[0507] 화학식 (XLII)의 X^{1}이 S, S(O) 또는 S(O)$_2$로부터 선택되는 경우, X^{2}는 $CR^{2c}R^{2d}$이고, X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0508] 또는:

[0509] 화학식 (XLII)의 X^{1}이 O인 경우, X^{2}는 $CR^{2c}R^{2d}$ 및 N-R^{A}이고, X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0510] 또는:

[0511] 화학식 (XLII)의 X^{1}이 CH_3인 경우, X^{2}는 O, N-R^{A}, S, S(O) 또는 S(O)$_2$로부터 선택되고, X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0512] 화학식 (XLII)의 X^1이 $CR^{2e}R^{2f}$이고 X2는 $CR^{2c}R^{2d}$인 경우, R^{2e} 및 R^{2c}는 함께 결합을 형성하고, 화학식 (XLII)의 X^3는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0513] 또는:

[0514] 화학식 (XLII)의 X^1 및 X^3 둘 모두는 CH_2이고, 화학식 (XLII)의 X^2는 C=O, $C=C(R^C)2$, 또는 $C=NR^C$이고(여기에서 각각의 R^c는 H, -CN, -OH, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C1-C6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택됨);

[0515] 또는:

[0516] 화학식 (XLII)의 X^1 및 X^2는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, X^3는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0517] 또는:

[0518] 화학식 (XLII)의 X^2 및 X^3는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLII)의 X^1은 $CR^{2e}R^{2f}$이고;

[0519] N-R^A의 R^A는 H, C_1-C_6알킬, -C(=O)C_1-C_2알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0520] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 H, 비치환이거나 치환된 C1-C6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 - C(=O)R^B로부터 독립적으로 선택되고;

[0521] -C(=O)R^B의 R^B는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 -NR^DR^E로부터 선택되고;

[0522] NR^DR^E의 R^D 및 R^E는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0523] 화학식 (XLII)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;

[0524] 화학식 (XLII)의 -U-는 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-

, 또는 -NHS(=O)$_2$NH-로부터 선택되고;

[0525] 화학식 (XLII)의 R^3는 C_1-C_3알킬, 또는 C_1-C_3플루오로알킬로부터 선택되고;

[0526] 화학식 (XLII)의 R^4는 -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -N+(R^5)$_3$ 또는 -OR^{5}로부터 선택되고;

[0527] -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -N+(R^5)$_3$ 및 -OR^5 의 R^5는 H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3할로알킬, C_1-C_3헤테로알킬 및 -C_1-C_3알킬-(C_3-C_5시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0528] 또는:

[0529] 화학식 (XLII)의 R^3 및 R^5는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0530] 또는:

[0531] 화학식 (XLII)의 R^3는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0532] 화학식 (XLII)의 R^6는 -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3알킬)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)$_2$R^7, -(C_1-C_3알킬)-S(=O)$_2$NHR^7; -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)$_2$NHR^7, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0533] -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)R^7, -(C_1-C_3알킬)-C(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2R^7, -(C_1-C_3알킬)-S(=O)2NHR^7; -(C_1-C_3알킬)-NHC(=O)NHR^7, -(C_1-C_3알킬)-NHS(=O)2NHR^7 의 각각의 R^7은 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C3-C10시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2- C_{10}헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10}시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C2-C10헤테로시클로알킬, -C1-C6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(CH2)p-CH(비치환이거나 치환된 아릴)2, -(CH_2)$_p$-CH(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)2, -(CH_2)$_p$-CH(비치환이거나 치환된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0534] R^7의 p는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[0535] C(R^{8a})(R^{8b}) 및 C(R^{8c})(R^{8d})의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, 및 R^{8d}는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0536] 또는:

[0537] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 함께 결합을 형성하고;

[0538] 또는:

[0539] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0540] 또는:

[0541] R^{8c} 및 R^{8d}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

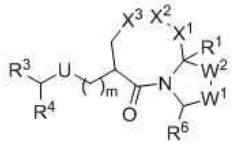
[0542] 또는:

[0543] R^{8a} 및 R^{8b}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0544] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^{9}로 치환되고;

[0545] R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} 및 R^{8d}의 각각의 R^{9}은 할로겐, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4알킬, C1-C4플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, $-NH_2$, -NH(C_1- C_4알킬), -NH(C_1-C_4알킬)$_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)C_1-C_3알킬, $-S(=O)_2CH_3$, -NH(C_1-C_4알킬)-OH, -NH(C_1-C_4알킬)-O-(C-C_4알킬), -O(C_1-C_4알킬)-NH2; -O(C_1-C_4알킬)-NH-(C_1-C_4알킬), 및 -O(C_1-C_4알킬)-N-(C_1-C_4알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^{9}은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로겐, -OH, 또는 C_1-C_3알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0546] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXIX) 또는 화학식 (XLIII)의 구조를 가질 수 있다.

[0547]  화학식 (XLIII),

[0548] 여기에서,

[0549] 화학식 (XLIII)의 W^{1}은 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8a})(R^{8b})로부터 선택되고;

[0550] 화학식 (XLIII)의 W^{2}는 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8c}(R^{8d})로부터 선택되고(W^{1} 및 W^{2} 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0551] 화학식 (XLIII)의 R^{1}은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0552] 화학식 (XLIII)의 X^{1}이 N-R^{A}, S, S(O), 또는 $S(O)_2$로부터 선택되는 경우, 화학식 (XLIII)의 X^{2}는 $CR^{2c}R^{2d}$이고, 화학식 (XLIII)의 X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0553] 또는:

[0554] 화학식 (XLIII)의 X^{1}이 O인 경우, 화학식 (XLIII)의 X^{2}는 O, N-R^{A}, S, S(O), 또는 $S(O)_2$로부터 선택되고, 화학식 (XLIII)의 X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0555] 또는:

[0556] 화학식 (XLIII)의 X^{1}이 $CR^{2e}R^{2f}$이고 화학식 (XLIII)의 X^{2}가 $CR^{2c}R^{2d}$인 경우, R^{2e} 및 R^{2c}는 함께 결합을 형성하고, 화

학식 (XLIII)의 X^3는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0557] 또는:

[0558] 화학식 (XLIII)의 X^1 및 X^2는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLIII)의 X^3는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0559] 또는:

[0560] 화학식 (XLIII)의 X^2 및 X^3는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (VLII)의 X^1은 $CR^{2e}R^{2f}$이고;

[0561] $N\text{-}R^A$의 R^A는 H, C_1-C_6알킬, $-C(=O)C_1$-C_2알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴이고;

[0562] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 - $C(=O)R^B$로부터 독립적으로 선택되고;

[0563] $-C(=O)R^B$의 R^B는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 $-NR^DR^E$이고;

[0564] NR^DR^E의 R^D 및 R^E는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1$-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), $-C_1$-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1$-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0565] 화학식 (XLIII)의 m은 0, 1 또는 2이고;

[0566] 화학식 (XLIII)의 -U-는 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, $-NHS(=O)_2$-, $-S(=O)_2NH$-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, 또는 $-NHS(=O)_2NH$-이고;

[0567] 화학식 (XLIII)의 R^3는 C_1-C_3알킬, 또는 C_1-C_3플루오로알킬이고;

[0568] 화학식 (XLIII)의 R^4는 $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 또는 $-OR^5$이고;

[0569] $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 및 $-OR^5$ 의 R^5는 H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3할로알킬, C_1-C_3헤테로알킬 및 $-C_1$-C_3알킬-(C_3-C_5시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0570] 또는:

[0571] 화학식 (XLIII)의 R^3 및 R^5는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0572] 또는:

[0573] 화학식 (XLIII)의 R^3는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0574] 화학식 (XLIII)의 R^6는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)_2R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)_2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0575] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-S(=O)2NHR^7$; $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)2NHR^7$ 의 각각의 R^7은 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C3-C10시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10}시클로알킬), $-C_1-C_6$알킬- (비치환이거나 치환된 C2-C10헤테로시클로알킬, -C1-C6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(CH2)p-CH(비치환이거나 치환된 아릴)2, $-(CH_2)_p-CH$(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)2, $-(CH_2)_p-CH$(비치환이거나 치환된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0576] R^7의 p는 0, 1 또는 2이고;

[0577] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, 및 R^{8d}는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0578] 또는:

[0579] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 함께 결합을 형성하고;

[0580] 또는:

[0581] R^{8a} 및 R^{8d}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0582] 또는:

[0583] R^{8c} 및 R^{8d}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0584] 또는:

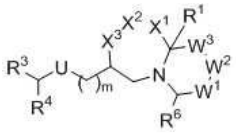
[0585] R^{8a} 및 R^{8b}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리

또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0586] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^{9}로 치환되고;

[0587] R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} 및 R^{8d}의 각각의 R^{9}은 할로겐, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4알킬, C1-C4플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, $-NH_2$, -NH(C_1- C_4알킬), -NH(C_1-C_4알킬)$_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)C_1-C_3알킬, $-S(=O)_2CH_3$, -NH(C_1-C_4알킬)-OH, -NH(C_1-C_4알킬)-O-(C-C_4알킬), -O(C_1-C_4알킬)-NH2; -O(C_1-C_4알킬)-NH-(C_1-C_4알킬), 및 -O(C_1-C_4알킬)-N-(C_1-C_4알킬)$_2$로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^{9}은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로겐, -OH, 또는 C_1-C_3알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0588] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLIV)의 구조를 가질 수 있다.

[0589]  화학식 (XLIV),

[0590] 여기에서,

[0591] 화학식 (XLIV)의 W^{1}은 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8a})(R^{8b})로부터 선택되고;

[0592] 화학식 (XLIV)의 W^{2}는 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8c}(R^{8d})로부터 선택되고(W^{1} 및 W^{2} 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0593] 화학식 (XLIV)의 W^{3}는 O, S, N-R^{A}, 또는 C(R^{8e}(R^{8f})로부터 선택되고(W^{1}, W^{2}및 W^{3}를 포함하는 고리가 2개의 인접한 산소 원자 또는 황 원자를 포함하지 않는 경우임);

[0594] 화학식 (XLIV)의 R^{1}은 수소, C_1-C_6알킬, C_3-C_6시클로알킬, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0595] 화학식 (XLIV)의 X^{1}이 O인 경우, 화학식 (XLIV)의 X^{2}는 $CR^{2c}R^{2d}$ 및 N-R^{A}로부터 선택되고, 화학식 (XLIV)의 X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0596] 또는:

[0597] 화학식 (XLIV)의 X^{1}가 CH_2인 경우, 화학식 (XLIV)의 X^{2}는 O, N-R^{A}, S, S(O), 또는 $S(O)_2$로부터 선택되고, 화학식 (XLIV)의 X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0598] 또는:

[0599] 화학식 (XLIV)의 X^{1}이 $CR^{2e}R^{2f}$이고 화학식 (XLIV)의 X^{2}가 $CR^{2c}R^{2d}$인 경우, R^{2e} 및 R^{2c}는 함께 결합을 형성하고, 화학식 (XLIV)의 X^{3}는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0600] 또는:

[0601] 화학식 (XLIV)의 X^{1} 및 X^{3} 둘 모두는 CH_2이고, 화학식 (XLII)의 X^{2}는 C=O, C=C(R^{C})2, 또는 C=NR^{C}이고(여기에서, 각각의 R^{C}는 H, -CN, -OH, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알

킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택됨);

[0602] 또는:

[0603] 화학식 (XLIV)의 X^1 및 X^2는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLIV)의 X^3는 $CR^{2a}R^{2b}$이고;

[0604] 또는:

[0605] 화학식 (XLIV)의 X^2 및 X^3는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (VLIV)의 X^1은 $CR^{2e}R^{2f}$이고;

[0606] N-R^A의 R^A는 H, C_1-C_6알킬, -C(=O)C_1-C_2알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0607] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$의 R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, 및 R^{2f}는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 - C(=O)R^B로부터 독립적으로 선택되고;

[0608] -C(=O)R^B의 R^B는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_3- C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 아릴), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 -NR^DR^E로부터 선택되고;

[0609] NR^DR^E의 R^D 및 R^E는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 C_3-C_6시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 C_2- C_5헤테로시클로알킬), -C_1-C_6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C_1-C_6알킬- (비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0610] 화학식 (XLIV)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;

[0611] 화학식 (XLIV)의 -U-는 -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH-, 또는 -NHS(=O)$_2$NH-로부터 선택되고;

[0612] 화학식 (XLIV)의 R^3는 C_1-C_3알킬, 또는 C_1-C_3플루오로알킬로부터 선택되고;

[0613] 화학식 (XLIV)의 R^4는 -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ 또는 -OR^5로부터 선택되고;

[0614] -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -N+$(R^5)_3$ 및 -OR^5 의 R^5는 H, C_1-C_3알킬, C_1-C_3할로알킬, C_1-C_3헤테로알킬 및 -C_1-C_3알킬-(C_3-C_5시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0615] 또는:

[0616] 화학식 (XLIV)의 R^3 및 R^5는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0617] 또는:

[0618] 화학식 (XLIII)의 R^3는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0619] 화학식 (XLIII)의 R^6는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)_2R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)_2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0620] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-S(=O)2NHR^7$; $-(C_1-C_3$알킬$)-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$알킬$)-NHS(=O)2NHR^7$ 의 각각의 R^7은 C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C3-C10시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10}헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10}시클로알킬), $-C_1-C_6$알킬- (비치환이거나 치환된 C2-C10헤테로시클로알킬, -C1-C6알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(CH2)p-CH(비치환이거나 치환된 아릴)2, $-(CH_2)_p$-CH(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)2, $-(CH_2)_p$-CH(비치환이거나 치환된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), -(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0621] R^7의 p는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[0622] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, 및 R^{8f}는 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6헤테로알킬, 및 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0623] 또는:

[0624] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8d}, R^{8e}, 및 R^{8f}는 전술한 정의와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 함께 결합을 형성하고;

[0625] 또는:

[0626] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, 및 R^{8f}는 전술한 정의와 같고, R^{8c} 및 R^{8e}는 함께 결합을 형성하고;

[0627] 또는:

[0628] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8d}, R^{8e}, 및 R^{8f}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c}는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0629] 또는:

[0630] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8d}, 및 R^{8f}는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8e}는 이들이

부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0631] 또는:

[0632] $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8c}, R^{8d}, R^{8e}, 및 R^{8f}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0633] 또는:

[0634] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8e}, 및 R^{8f}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0635] 또는:

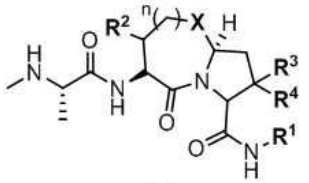
[0636] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$의 R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, 및 R^{8d}는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8e} 및 R^{8f}는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0637] 또는:

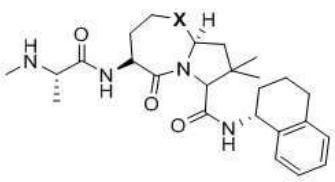
[0638] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^9로 치환되고;

[0639] R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d} , R^{8e}, 및 R^{8f}의 각각의 R^9는 할로겐, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4알킬, C1-C4플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1$- C_4알킬), $-NH(C_1$-C_4알킬$)_2$, -C(=O)OH, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)C_1$-C_3알킬, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH(C_1$-C_4알킬)-OH, $-NH(C_1$-C_4알킬)-O-(C-C_4알킬), $-O(C_1$-C_4알킬)-NH2; $-O(C_1$-C_4알킬)-NH-(C_1-C_4알킬), 및 $-O(C_1$-C_4알킬)-N-(C_1-C_4알킬$)_2$로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9은 이들이 부착되는 원자와 함께 할로겐, -OH, 또는 C_1-C_3알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0640] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with unique selectivity for ML-IAP*, Vamos, M., 등, ACS Chem. Biol., 8(4), 725-32 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLV), 화학식 (XLVI) 또는 화학식 (XLVII)의 구조를 가질 수 있다.

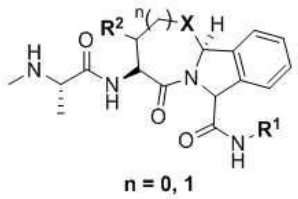


화학식 (XLV),



화학식 (XLVI),

[0641]

[0642] 

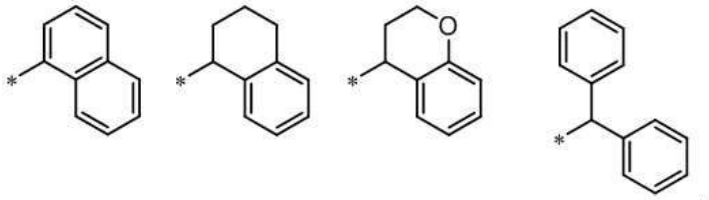
화학식 (XLVII),

[0643] 여기에서,

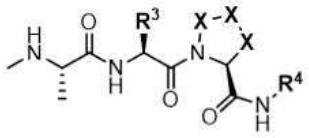
[0644] 화학식 (XLV)의 R^2, R^3 및 R^4는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;

[0645] 화학식 (XLV)의 X는 O 또는 S로부터 독립적으로 선택되고;

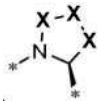
[0646] 화학식 (XLV)의 R^1은 다음으로부터 선택된다.

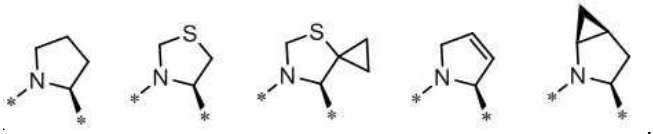
[0647] 

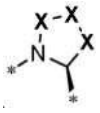
[0648] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (XLVIII)에 따른 구조를 갖는다:

[0649] 
화학식 (XLVIII),

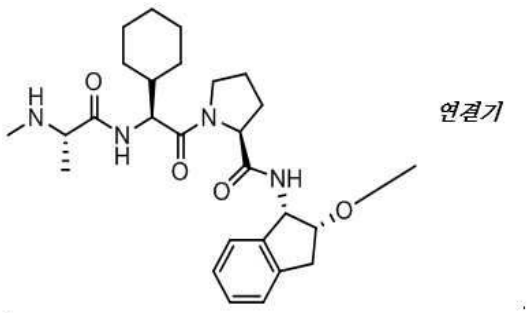
[0650] 화학식 (XLVIII)의 R^3 및 R^4는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;

[0651]  는 다음으로부터 선택되는 5-원 헤테로고리이다:

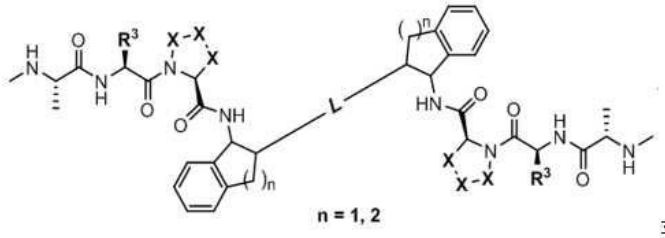
[0652] .

[0653] 특정 구현예에서, 화학식 (XLVIII)의  는  이다.

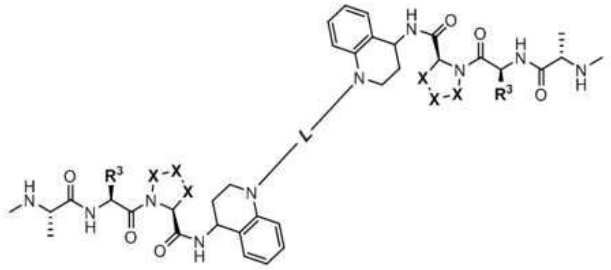
[0654] 특정 구현예에서, ILM은 다음에서 나타내는 바와 같은 구조를 가지며 연결기 L에 부착된다:

[0655] 

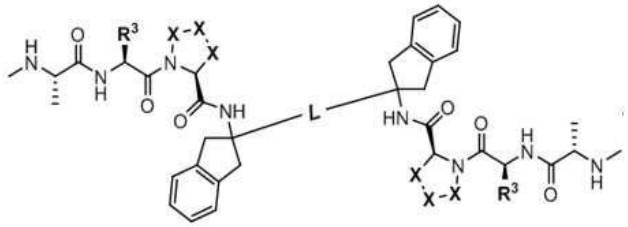
[0656] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)에 따른 구조를 갖는다:



[0657] 화학식 (XLIX),



[0658] 화학식 (L),

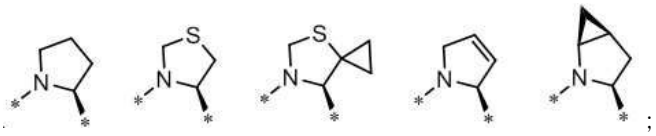


[0659] 화학식 (LI),

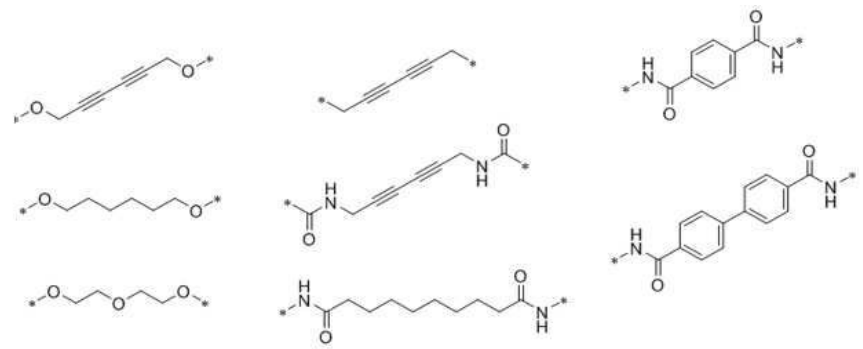
[0660] 여기에서,

[0661] 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 R^3는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;

[0662]  는 다음으로부터 선택되는 5-원 헤테로고리이고:

[0663]  ;

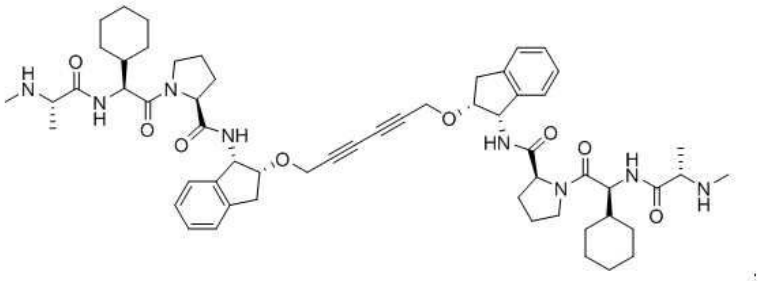
[0664] 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 L은 다음으로부터 선택된다.

[0665]  .

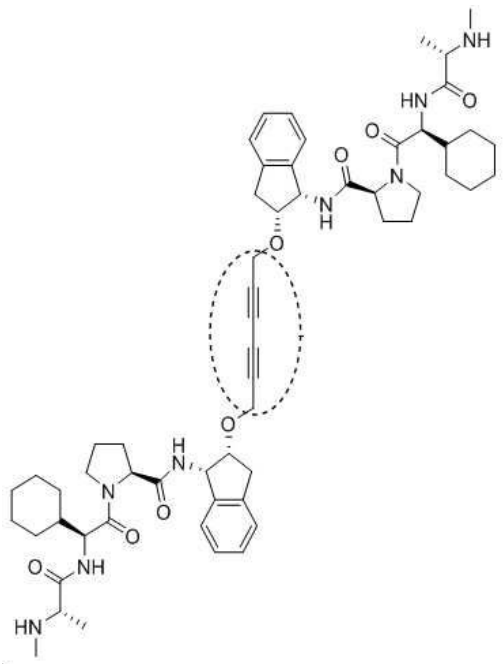
[0666] 특정 구현예에서, 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 L은 다음과 같다.

[0667] 

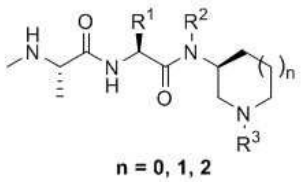
[0668] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (LII)에 따른 구조를 갖는다:

[0669] 

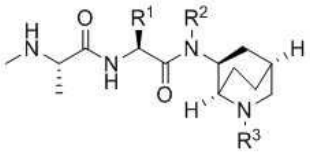
[0670] 특정 구현예에서, 화학식 (LII)에 따른 ILM은 로 표시된 영역에서 연결기 L에 화학적으로 연결되며, 이는 다음과 같다.

[0671] 

[0672] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 , *Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists*, Hennessy, EJ 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22(4), 1960-4 (2012)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 구조를 가질 수 있다.



n = 0, 1, 2 화학식 (LIII),

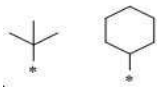


화학식 (LIV),

[0673]

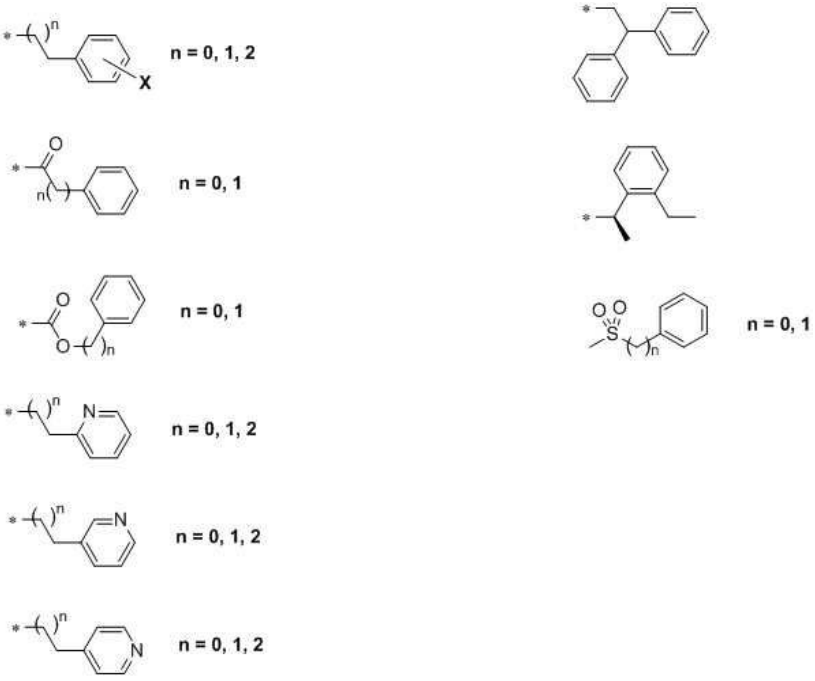
[0674] 여기에서,

[0675] 화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0676]  ;

[0677] 화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R^2는 H 또는 Me로부터 선택되고:

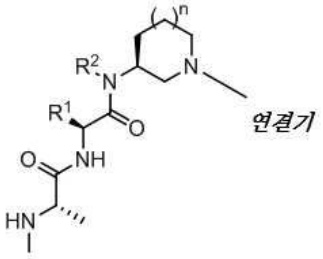
[0678] 화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R^3는 다음으로부터 선택되고:



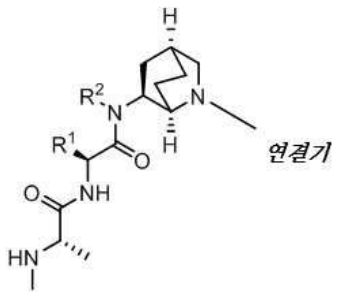
[0679] .

[0680] X는 H, 할로겐, 메틸, 메톡시, 히드록시, 니트로 또는 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0681] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 화학식 (LV) , 화학식 (LVI) 또는 그의 인공적인 모방체의 구조를 가질 수 있고, 연결기에 화학적으로 연결될 수 있다.



화학식 (LV).

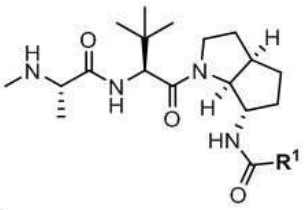


화학식 (LVI).

[0682] .

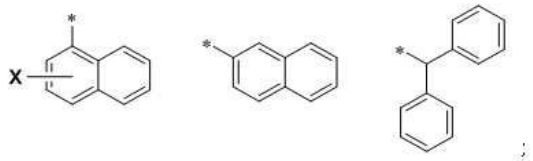
[0683] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Orally bioavailable antagonists of inhibitor of apoptosis*

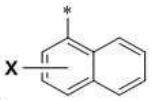
proteins based on an azabicyclooctane scaffold, Cohen, F 등, J. Med. Chem., 52(6), 1723-30 (2009)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LVII)의 구조를 가질 수 있다.

[0684]  화학식 (LVII)

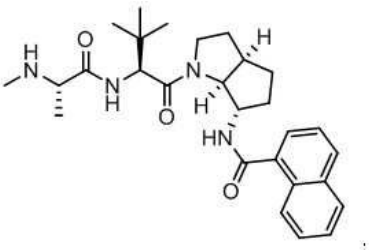
[0685] 여기에서,

[0686] 화학식 (LVII)의 R1은 다음으로부터 선택되고;

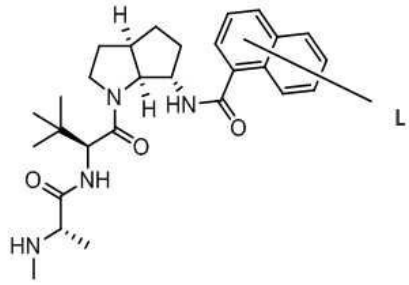
[0687] ;

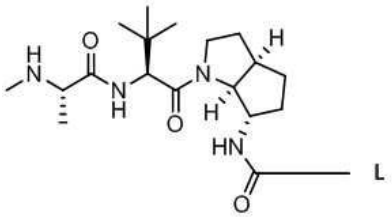
[0688]  의 X는 H, 플루오로, 메틸 또는 메톡시로부터 선택된다.

[0689] 특정 구현예에서, ILM은 다음의 구조로 대표된다:

[0690] .

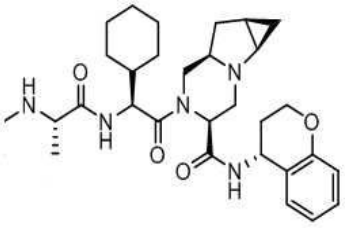
[0691] 특정 구현예에서, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다(ILM과 연결기 L 사이의 화학적 연결은 다음과 같음).

; 및

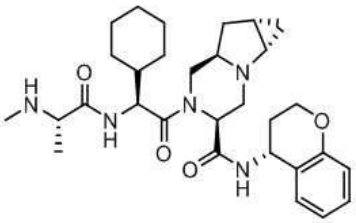
[0692] .

[0693] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Design, sterioselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Asano, M 등, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 다음과

같은 구조를 가질 수 있다.

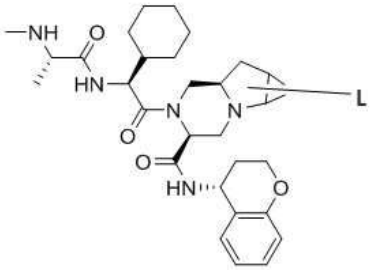


또는

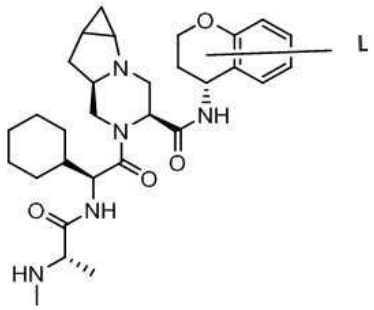


[0694]

[0695] 특정 구현예에서, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다(ILM과 연결기 L 사이의 화학적 연결은 다음과 같음).

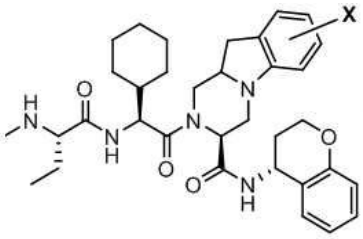


및



[0696]

[0697] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Design, sterioselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Asano, M 등, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LVIII)의 구조를 가질 수 있다.

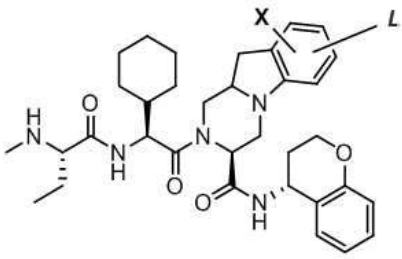


화학식 (LVIII),

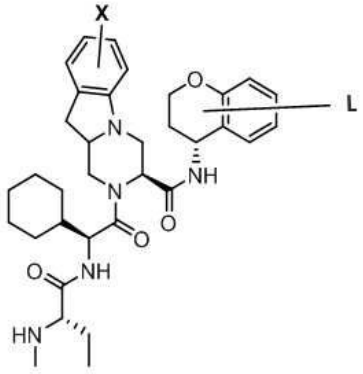
[0698]

[0699] 여기에서 화학식 (LVIII)의 X는 H, 할로겐 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기이다.

[0700] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 화학식 (LIX), 화학식 (LX) 또는 그의 인공적인 모방체의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 화학적으로 연결될 수 있다.



화학식 (LIX) 또는

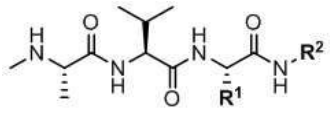


화학식 (LX),

[0701]

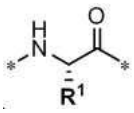
[0702] 여기에서 화학식 (LIX) 및 화학식 (LX)의 X는 H, 할로겐 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기이고; 화학식 (LIX) 및 화학식 (LX)의 L은 본원에 기술된 바와 같은 연결기이다.

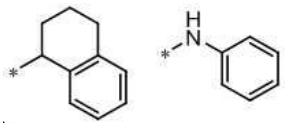
[0703] 본원에 기술된 임의의 화합물에서, ILM은 *Design, sysnthesis and evaluation of inhibitor of apoptosis (IAP) antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP*, Ardecky, RJ 등, Bioorg. Med. Chem., 23(14): 4253-7 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LXI)의 구조를 가질 수 있다.



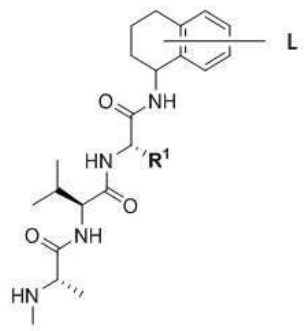
[0704] 화학식 (LXI),

[0705] 여기에서,

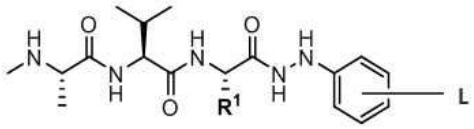
[0706] 화학식 (LXI)의  는 천연 또는 인공적인 아미노산이고;

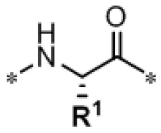
[0707] 화학식 (LXI)의 R^2는 다음으로부터 선택된다: .

[0708] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 화학식 (LXII) 또는 화학식 (LXIII), 또는 그의 인공적인 모방체의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 화학적으로 연결될 수 있다.



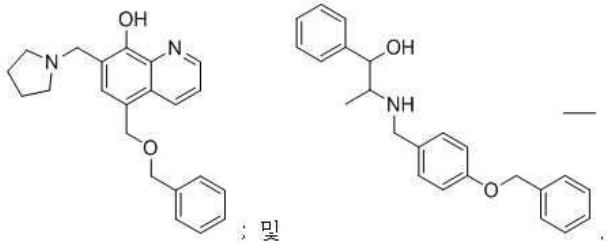
[0709] 화학식 (LXII), 또는

[0710]  화학식 (LXIII),

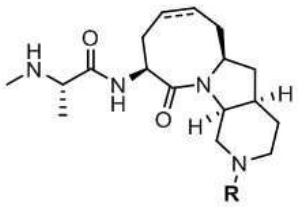
[0711] 화학식 (LXI)의  는 천연 또는 인공적인 아미노산이고;

[0712] 화학식 (LXI)의 L은 본원에 기재된 바와 같은 연결기이다.

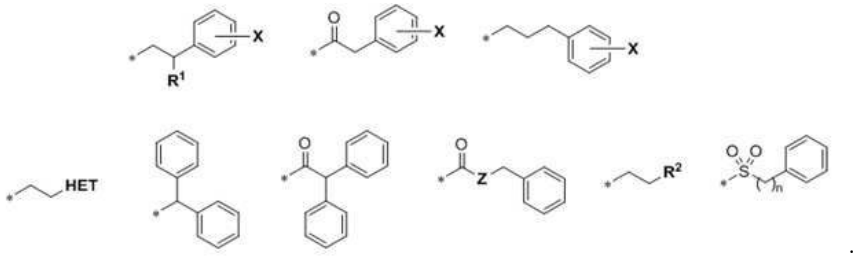
[0713] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor or apoptosis protein inhibitors*, Wang, J 등, J. Pharmacol. Exp. Ther., 349(2): 319-29 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가질 수 있다.

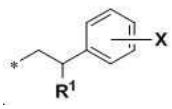
[0714]  ; 및

[0715] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Structure-based design and synthesis of tricyclic IAP (Inhibitor*s of Apoptosis Proteins) inhibitors*, Hird, AW 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24(7): 1820-4 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LXIX)에 따른 구조를 가질 수 있다.

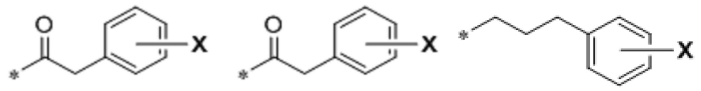
[0716]  화학식 (LXIX),

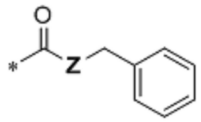
[0717] 여기에서 화학식 (LIX)의 R은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

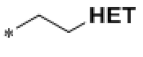
[0718]  ;

[0719]  의 R1은 H 또는 Me 로부터 선택되고;

[0720]  의 R2는 알킬 또는 시클로알킬로부터 선택되고;

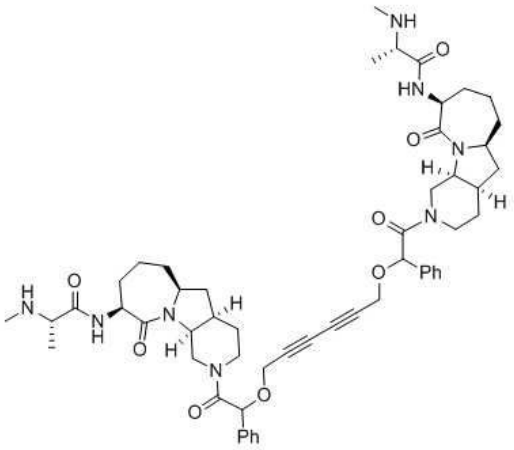
[0721]  의 X는 할로겐, 히드록시, 메톡시, 니트로 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;

[0722]  의 Z는 O 또는 NH이고;

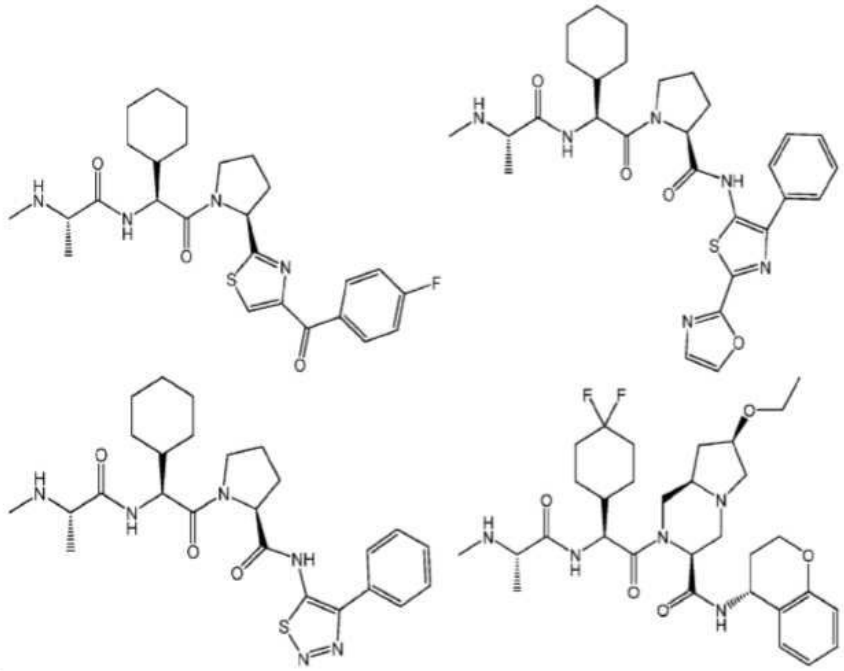
[0723]  의 HET는 모노- 또는 융합된 비시클릭 헤테로아릴이고;

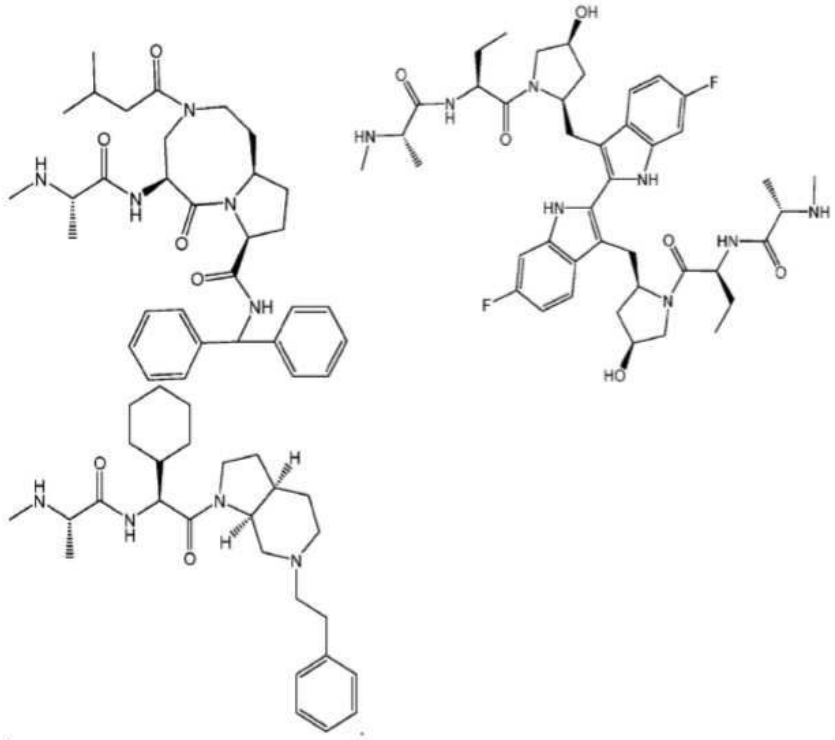
[0724] 화학식 (LIX)의 --- 은 선택적인 이중 결합이다.

[0725] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 대표되는 화학 구조식을 갖는다.

[0726] 

[0727] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 갖는다.

[0728] 



[0729]

[0730] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

[0731] 용어 "알킬"은 그의 문맥 내에서, 선형, 분지-사슬 또는 고리형 완전 포화 탄화수소 라디칼 또는 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_{10}, 보다 바람직하게는 C_1-C_6, 대안적으로는 C_1-C_3 알킬기를 의미하며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는, 다른 것들 중에서, 메틸, 에틸, n-부틸, 이차-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 이소프로필, 2-메틸-프로필, 시클로프로필, 시클로-프로필-메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실에틸 및 시클로헥실이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 할로겐 기(At, Br, Cl, F, 또는 I)로 말단-캡핑된다. 특정 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 화합물은 디할로게나제 효소에 공유 결합하는 데 사용될 수 있다. 이들 화합물은 일반적으로 그 말단에 할로겐 치환기(종종 염소 또는 브롬)를 갖는 알킬기 내에서 종결되는 측쇄(종종 폴리에틸렌 글리콜기를 통해 연결됨)를 함유하며, 이는 이러한 잔기를 함유하는 화합물의 단백질에 대한 공유 결합을 야기한다.

[0732] 용어 "알케닐"은 선형, 분지-사슬형 또는 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 시클릭 C_2-C_{10} (바람직하게는 C_2-C_6) 탄화수소를 지칭한다.

[0733] 용어 "알키닐"은 선형, 분지-사슬형 또는 적어도 하나의 C≡C 결합을 함유하는 시클릭 C_2-C_{10} (바람직하게는 C_2-C_6) 탄화수소를 지칭한다.

[0734] 용어 "알킬렌"은, 사용될 경우, 선택적으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_n-$ 기(n은 일반적으로 0 내지 6인 정수임)를 지칭한다. 치환될 경우, 알킬렌기는 바람직하게는 하나 이상의 메틸렌기 상에서 C_1-C_6 알킬기(시클로프로필기 또는 t-부틸기 포함)로 치환되지만, 본원에서 다르게 기술되지 않는 이상, 하나 이상의 할로, 바람직하게는 1 내지 3 개의 할로기, 또는 1 또는 2개의 히드록실기, O-(C_1-C_6 알킬) 기 또는 아미노산 측쇄로 또한 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기는 단일 할로겐기, 바람직하게는 염소기로 치환된 알킬 사슬로 (바림직하게는, 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 말단 상에서 독점적이지 않게) 치환된 (1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 6개, 종종 1 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위의) 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 추가로 치환된 우레탄 또는 알콕시기(또는 다른 기)로 치환될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 알킬렌(종종, 메틸렌)기는, 천연 또는 인공 아미노산의 측쇄 기, 예를 들어, 알라닌, β-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 및 티로신과 같은 아미노산 측쇄 기로 치환될 수 있다.

[0735] 용어 "치환되지 않은"은 수소 원자로만 치환된 것을 의미한다. C_0를 포함하는 탄소 원자의 범위는, 탄소가 부재하고 H로 치환됨을 의미한다. 따라서 C_0 내지 C_6인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 탄소 원자를 포함하고, C_0의 경우, H가 탄소를 대신한다.

[0736] "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"이라는 용어는, (즉, 치환기가 발생하는 경우, 각 치환체는 다른 치환기에 독립적이고, 본 발명에 따른 분자의 존재 하에) 탄소(또는 질소) 위치에서 하나 이상의 치환체(독립적으로, 5개의 치환기, 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기, 및 그 자체가 문맥상 분자를 포함할 수 있고, 그 자체가 추가로 치환될 수도 있고, 그 자체가 추가로 치환될 수도 있고, 치환체 자체가 추가로 치환될 수도 있고, 치환체 자체가 추가로 치환될 수도 있고, 치환체 자체가 추가로 치환될 수도 있고)$_2$), 할로겐(바람직하게는, 1, 2 또는 3 할로겐, 특히 알킬, 특히 트리플루오로메틸 등의 메틸 기), 알킬기(바람직하게는, C_1-C_{10}을 참조하면, 더 바람직하게, C_1-C_6), 아릴(특히 페닐과 치환된 페닐, 예컨대 벤질 또는 벤조일), 알콕시 기(바람직하게는, C_1-C_6 페닐 및 치환된 페닐 포함 알킬 또는 아릴), 티오에테르 (C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 아실(바람직하게는, C)$_1$-C_6 아실), 에스테르 또는 티오에스테르(바람직하게는, C)$_1$-C_6 알킬 또는 아릴)을 포함함)$_1$-C_6 알킬 또는 아릴기), 바람직하게, C_1-C_6 알킬 또는 아릴, 할로겐(바람직하게는, F 또는 Cl), 아민(5- 또는 6-원 환형 알킬렌 아민 포함, C_1-C_6 알킬 아민 또는 C_1-C_6 알킬기가 1 또는 2개의 히드록실기로 치환될 수 있는 디알킬 아민) 또는 선택적으로 치환된 N(C)$_0$-C_6 알킬)C(O)(O-C_1-C_6 알킬) (선택적으로 1 또는 2개의 C로 치환되는, 단일 할로겐, 바람직하게는 염소 치환기를 함유하는 알킬기에 의해 추가로 치환될 수 있는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 치환될 수 있음)$_1$-C_6 알킬기 (선택적으로 1 또는 2C로 치환된 카르복사미드를 포함함)$_1$-C_6 알킬기), 알카놀(바람직하게는, C)$_1$-C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알카노산(바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴). 본 발명에 따른 치환기는, 예를 들어 -$SiR_1R_2R_3$기를 포함하며, 여기에서, 각각의 R_1 및 R_2는 본원에서 달리 설명되는 바와 같고, R_3는 H 또는 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 R_1, R_2, R_3는 이러한 문맥에서 C_1-C_3 알킬기(이소프로필기 또는 t-부틸기를 포함함)이다. 전술한 각각의 기는 치환된 잔기에 직접적으로 연결될 수 있거나, 대안적으로, 치환기는, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_m$- 또는 대안으로 선택적으로 치환된 -$(OCH)_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$-, 또는 -$(CH_2CH_2O)_m$-기를 통해, 치환된 잔기(바람직하게는, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기의 경우)에 연결될 수 있고, 이는 전술한 치환기 중 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌기 -$(CH_2)_m$- 또는 -$(CH_2)_n$-기, 또는 에틸렌 글리콜 사슬과 같은 다른 사슬은, 위에서 나타낸 바와 같이, 사슬 상의 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 알킬렌기 상의 바람직한 치환기는 할로겐 또는 C_1-C_6(바람직하게는 C_1-C_3)알킬기를 포함하고, 이는 1개 또는 2개의 히드록실기, 1개 또는 2개의 에테르기(O-C_1-C_6기), 3개 이하의 할로기(바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 선택적으로 치환된 아미드(바람직하게는 전술한 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄기(종종, 1개 또는 2개의 C_0-C_6 알킬 치환기를 가지고, 더 치환될 수 있음)로 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기(종종 단일 메틸렌기)는 1개 또는 2개의 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 바람직하게는 C_1-C_4 알킬기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 O-메틸기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 발명에서, 분자의 잔기는 5개 까지의 치환기, 바람직하게는 3개 까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 잔기는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0737] 용어 "치환된"(각 치환기는 임의의 다른 치환체와 독립됨)은 또한, 사용되는 문맥 내에서 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 아미도, 카복사미도, 술폰아미드를 포함하는 술폰, 케도, 카복시, C_1-C_6 에스테르(옥시에스테르 또는 카보닐에스테르), C_1-C_6 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR_1R_2 또는 -N(R_1)-C(O)-O-R_1, 니트로, 시아노 및 아민(특히 1개 또는 2개 히드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 C_1-C_6알킬렌-NR_1R_2, 모노- 또는 디-C_1-C_6알킬 치환된 아민을 포함함)을 의미한다. 이러한 기 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환기는, 치환기가 이용되는 문맥에 따라, 예를 들어 -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -$(CH_2)_m$- (여기에서, m 및 n은 문맥상, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), -S-, -S(O)-, SO_2- 또는 -NH-C(O)-NH-, -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$SH, -$(CH_2)_n$COOH, C_1-C_6 알킬, -$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH)_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH)_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), -$(CH)_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6 알킬), -$(CH)_2)_n$NHC(O)-R_1, -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(OCH_2)_n$OH,

$-(CH_2O)_nCOOH$, C_1-C_6 알킬, $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-S(O)_2-R_S$, $-S(O)-R_S$(R_S는 C_1-C_6 알킬 또는 $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ 기임), NO_2, CN 또는 할로겐(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함한다. R_1 및 R_2는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기, 바람직하게는 불소로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 이용된 치환기의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리기를 의미한다. 알킬렌기는, 비록 다수의 다른 기들이 치환기로서 이용될 수 있지만, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기(결과적으로 키랄 중심을 제공하는 메틸, 에틸 또는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸이 바람직함), 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 전술한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 $O-C(O)-NR_1R_2$기(여기에서, R_1 및 R_2는 본원에서 달리 기술된 바와 같음)로 본원에서 달리 기술된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양하게 선택적으로 치환된 잔기는 3개 이상의 치환기, 바람직하게는 3개 이하의 치환기 및 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다. 화합물 내 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 어떠한 치환도 표시되지 않는 예에서, 그 치환기는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것이 주지된다.

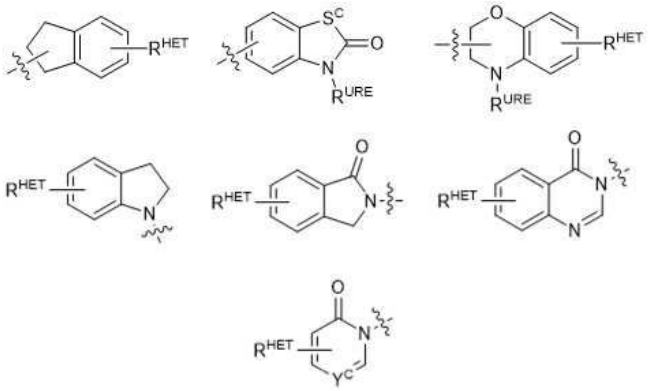
[0738] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은, 문맥 내에서, 단일 고리(예를 들어, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리(예를 들어, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환되거나(본원에서 달리 기재된 바와 같이) 치환되지 않은 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 이용가능한 안정된 위치에서 또는 제시된 화학 구조식 내에서 달리 지시된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는, 문맥 내에서, 다른 것들 중에서, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템(예를 들어, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등)과 같은 고리(단일 고리) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로고리 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴"기를 포함할 수 있고, 이는 전술된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴기 중에는, 다른 것들 중에서, 질소-함유 헤테로아릴기, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈이미다졸, 피롤로피리딘, 피롤로피리미딘 및 피리도피리미딘; 황-함유 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 티오펜 및 벤조티오펜; 산소-함유 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 푸란, 피란, 시클로펜타피란, 벤조푸란 및 이소벤조푸란; 및 질소, 황 및 산소 중에서 선택되는 2개 이상의 헤테로 원자를 포함하는 방향족 헤테로고리, 예를 들어, 티아졸, 티아디졸, 이소티아졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 페노티아진, 이속사졸, 푸라잔, 페녹사진, 피라졸옥사졸, 이미다조티아졸, 티에노푸란, 푸로피롤, 피리드옥사진, 푸로피리딘, 푸로피리미딘, 티에노피리미딘 및 옥사졸이 포함되고, 이들 모두는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0739] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 복수(이들 중 적어도 하나는 방향족임)의 응축된 고리로 구성된 방향족 카보시클릭기를 지칭하며, 여기에서 고리(들)은 하나 이상의 치환기로 치환된다. 예를 들어, 아릴기는 다음으로부터 선택되는 치환기를 포함할 수 있다: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$알킬, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$알킬, $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ 알킬, $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$알킬, $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬) 아민(아민 상의 알킬기는 1 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(바람직하게는, F, Cl)로 선택적으로 치환됨), OH, COOH, C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN 기(이들 각각은 페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라- 에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기(바람직하게는 페닐기 자체는 ULM기를 포함하는 PTM기에 연결된 연결기로 치환됨), 및/또는 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN 기(페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-위치), 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 티아졸기

를 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸기, 할로-(바람직하게는 F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기(피리딘기는 산소에 의해 페닐기와 연결됨)를 포함하는 피리딘기, 선택적으로 치환된 푸란, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 디히드로벤조푸란, 선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3, 또는 4-아지인돌리진), 선택적으로 치환된 퀴놀린, 및 이들의 조합.

[0740] "카복실"은, R이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 -C(O)OR 기이지만, 이들 일반 치환체는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0741] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤트아릴"은, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌(디히드로인돌을 포함함), 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 옥사졸(바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환된 벤조푸랄, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리이소프로필실릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 알킬기 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 알킬기), 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3- 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 의미하지만, 이에 한정되지는 않는다:

[0742] 

[0743] 여기에서,

[0744] S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[0745] R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[0746] R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0747] R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[0748] Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-

C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이다.

[0749] 용어 "아랄킬" 및 "헤테로아릴알킬"은 전술한 정의에 따른 아릴 또는 각각 헤테로아릴뿐만 아니라 알킬 및/또는 헤테로알킬 및/또는 카보시클릭 및/또는 헤테로시클로알킬 고리 시스템을 포함하는 기를 지칭한다.

[0750] 본원에 사용되는 용어 "아릴알킬"은 위에 정의된 알킬기에 연결된 위에 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다. 아릴알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자인 알킬기를 통해 모 잔기(parent moiety)에 부착된다. 아릴알킬기 내의 아릴기는 위에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0751] 용어 "헤테로고리"는 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 N, O 또는 S를 함유하고 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 고리형 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 잔기는 사용되는 문맥에 따라 헤테로고리의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 본원에 기술되어 있다.

[0752] 예시적인 헤테로고리류는 다른 것들 중에서도, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 1,4- 벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌 요소, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피리돈, 2 피롤리돈, 피리딘, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 프탈이미드, 숙신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안을 포함한다.

[0753] 헤테로고리기는 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 케토, 티오케토, 카복시, 카복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로고리, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO아릴, -SO-헤테로아릴, -SO2-알킬, -SO2-치환된 알킬, -SO2-아릴, 옥소(=O), 및 -SO2-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원으로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로고리기는 단일 고리 또는 다수의 응축된 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로고리 및 헤테로아릴의 예는, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 시놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 모르폴리노, 피페리디닐, 테르라히드로푸라닐, 등 및 N-알콕시-질소 함유 헤테로고리를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "헤테로고리"는 또한 임의의 헤테로고리가 벤젠 고리 또는 시클로헥산 고리 또는 다른 헤테로고리(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등)에 융합되는 비시클릭기를 포함한다.

[0754] 용어 "시클로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하는 고리 내에 3 내지 20개의 탄소 원자를 가진 포화 단일 고리형 탄화수소기로부터 유도된 1가(univalent) 기를 의미하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "치환된 시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기 및 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포로 치환된 것을 의미하지만 이에 한정되지 않는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0755] "헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기에서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된다. "치환된 헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기에서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 이 군은 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 함유하는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0756] 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소를 함유한 화합물, 완전히 포화되거나, 부분적으로 불포화된 방향족일 수 있는 화합물, 및 아릴기, 알킬기, 알케닐기 및 알키닐기를 포함하는 화합물을 의미한다.

[0757] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

[0758] 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸 또는 프로필을 지칭한다.

[0759] 용어 "저급 알콕시"은 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시를 지칭한다.

[0760] 본원에서 기술된 임의의 구현예에서, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1 내지 Q4, A, 및 Rn은 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ILM 또는 ILM' 기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

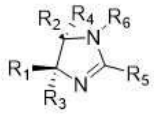
[0761] **예시적인 MLM**

[0762] 소정의 추가적인 구현예에서, 이작용성 화합물의 MLM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리디논, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀린논과 같은 화학적 잔기를 포함한다.

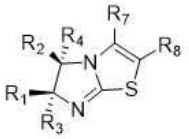
[0763] 추가적인 구현예에서, MLM은 시스- 또는 트랜스-구성으로서 위치된 인접한 비스-아릴 치환기과 함께 전술한 코어 구조를 포함한다.

[0764] 다른 추가적인 구현예에서, MLM은, RG7112, RG7388, SAR405838, AMG-232, AM-7209, DS-5272, MK-8242, 및 NVP-CGM-097 내에서와 같은 구조적 특징의 일부, 및 이들의 유사체 또는 유도체를 포함한다.

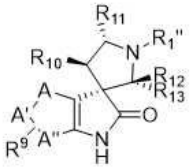
[0765] 소정의 바람직한 구현예에서, MLM은 화학식 (A-1)로 대표되는 치환된 이미다졸린, 또는 화학식 (A-2)로 대표되는 티아졸로이미다아졸린, 또는 화학식 (A-3)으로 대표되는 스피로 인돌리논, 또는 화학식 (A-4)로 대표되는 피롤리딘, 또는 화학식 (A-5)로 대표되는 피롤리딘/모트필리논, 또는 화학식 (A-6)으로 대표되는 이소퀴놀리논, 또는 화학식 (A-7)로 대표되는 피롤로피리미딘/이미다졸로피리딘 또는 화학식 (A-8)로 대표되는 피롤로피롤리디논/이미다졸로피롤리디논의 유도체이다.



화학식 (A-1)



화학식 (A-2)



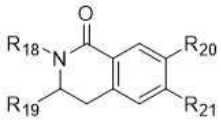
화학식 (A-3)



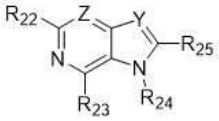
화학식 (A-4)



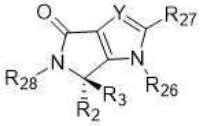
화학식 (A-5)



화학식 (A-6)



화학식 (A-7)



화학식 (A-8)

[0766]

[0767] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)에서,

[0768] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 X는 탄소, 산소, 황, 술폭시드, 술폰, 및 N-R^a로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0769] R^a는 독립적으로 H 또는 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알킬기이고;

[0770] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 Y 및 Z는 독립적으로 탄소 또는 질소이고;

[0771] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 A, A' 및 A"은 C, N, O 또는 S로부터 독립적으로 선택되고, 또한 융합된 비시클릭 고리, 또는 6,5- 및 5,5-융합 방향족 비시클릭기를 형성하는 1 또는 2개의 원자일 수 있다.

[0772] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_1, R_2는, 아릴 또는 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는, 단일 고리형이거나 이중 고리형일 수 있고, 비치환이거나

[0773] 할로겐, -CN, C1 내지 C6 알킬기, C3 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소로 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폭시드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 아미드, 및 2 내지 6개의 탄소를 갖는 디알킬 아민으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환됨);

[0774] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_3, R_4는 H, 메틸 및 C1 내지 C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0775] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_5는 아릴 또는 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는, 단일 고리형이거나 이중 고리형일 수 있고, 비치환이거나

[0776] 할로겐, -CN, C1 내지 C6 알킬기, C3 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소로 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폭시드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 아미드, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 디알킬 아민, 알킬 에테르(C2 내지 C6), 알킬 케톤(C3 내지 C6), 모르폴리닐, 알킬 에스테르(C3 내지 C6), 알킬 시아나이드(C3 내지 C6)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환됨);

[0777] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_6는 H 또는 -C(=O)R^b이고(여기에서,

[0778] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^b는 알킬, 시클로알킬, 모노-, 디- 또는 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 4-모르폴리닐, 1-(3-옥소피페라지닐), 1-피페리디닐, 4-N-R^c-모르폴리닐, 4-R^c-1-피페리디닐 및 3-R^c-1-피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서

[0779] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^c는 알킬, 불소 치환된 알킬, 시아노 알킬, 히드록실-치환된 알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 아미드 알킬, 알킬 술폰, 알킬 술폭시드, 알킬 아미드, 아릴, 헤테로아릴, 모노-, 비스- 및 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로아릴, CH2CH2R^d, 및 CH2CH2CH2R^d로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서

[0780] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^d는 알콕시, 알킬 술폰, 알킬 술폭시드, N-치환된 카복사미드, -NHC(O)-알킬, -NH-SO_2-알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0781] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_7은 H, C1 내지 C6 알킬, 고리형 알킬, 불소 치환된 알킬, 시아노 치환된 알킬, 5- 또는 6-원 헤테로 아릴 또는 아릴, 치환된 5- 또는 6-원 헤테로 아릴 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0782] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_8은 -R^e-C(O)-R^f, -R^e-알콕시, -R^e-아릴, -R^e-헤테로아릴, 및 -R^e-C(O)-R^f-C(O)-R^g로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서,

[0783] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^e는 1 내지 6개의 탄소를 가진 알킬렌, 또는 결합이고;

[0784] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^f는 치환된 4- 내지 7-원 헤테로고리이고;

[0785] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^g는 아릴, 헤테로 아릴, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0786] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_9은 화학식 (A-3)의 융합된 비시클릭 방향족 고리 상의 모노-, 비스- 또는 삼중-치환기로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 비치환이거나 Cl 또는 F로 치환된 치환기는 할로겐, 알켄, 알킨, 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0787] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{10}은 아릴 또는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고(헤테로아릴기는 황 또는 질소로서의 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴기는 모노-고리형 또는 이중-고리형일 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나, 할로겐, F, Cl, -CN, 알켄, 알킨, C1 내지 C6 알킬기, C1 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폭시드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤으로 치환될 수 있음);

[0788] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{11}은 -C(O)-N(R^h)(R^i)이고, 여기에서 R^h 및 R^i는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0789] H, C1 내지 C6 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 술폰으로 치환된 알킬, 아릴, 헤테롤 아릴, 모노-, 비스- 또는 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로 아릴, 알킬 카복실산, 헤테로아릴 카복실산, 알킬 카복실산, 불소로 치환된 알킬 카복실산, 아릴로 치환된 시클로알킬, 헤테로 아릴로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기에서

[0790] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^h 및 R^i는 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 4-히드록시시클로헥산, 모노- 및 디-히드록시로 치환된 알킬(C3 내지 C6), 3-히드록시시클로부탄, 페닐-4-카복실산, 및 치환된 페닐-4-카복실산과 같은 고리를 형성하도록 연결됨);

[0791] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{12} 및 R_{13}은 H, 저급 알킬(C1 내지 C6), 저급 알케닐 (C2 내지 C6), 저급 알키닐 (C2 내지 C6), 시클로알킬(4, 5 및 6-원 고리), 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 5- 및 6-원 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, R12 및 R13은 고리 상의 치환을 갖거나 갖지 않고 5- 및 6-원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다.

[0792] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{14}는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐 및 치환된 시클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0793] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{15}는 CN이고;

[0794] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{16}은, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, C2-6 알케닐, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬, 하나의 CH_2가 S(=O), -S, 또는 -$S(=O)_2$로 대체된 알킬 또는 시클로알킬, 단말 CH_3가 $S(=O)_2$N(알킬)(알킬), -C(=O)N(알킬)(알킬), -N(알킬)$S(=O)_2$(알킬), -C(=O)2(알킬), -O(알킬)로 대체된 알킬 또는 시클로알킬, 수소가 히드록실기로 대체된 C1-6 알킬 또는 알킬-시클로알킬, 선택적으로 -(C=O)-기를 함유하는 3 내지 7원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기로 이루어진 군(여기에서, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴기는 O, N, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 할로겐, C1-6 알킬기, 히드록실화된 C1-6 알킬, 티오에테르, 에스테르, 술폰, 술폭시드, 불소를 함유하고 에스테르 또는 시아노기로 치환된 C1-6알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0795] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{17}은 (CH_2)nC(O)N$R^k R^l$(여기에서, R^k 및 R^l은 H, C1-6 알킬, 히드록실화된 C1-

6 알킬, C1-6 알콕시 알킬, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알킬, 하나의 탄소가 S(O), S(O)(O)로 대체된 C1-6 알킬, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알콕시알킬, 수소가 시아노기로 대체된 C1-6 알킬, 5 및 6원 아릴 또는 헤테로아릴, 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알킬기를 갖는 알킬 헤테로아릴, 및 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알킬기를 갖는 알킬 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 추가로 치환될 수 있음);

[0796] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{18}은 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고(치환체는 바람직하게는 -N(C1-4 알킬)(시클로알킬), -N(C1-4 알킬)알킬-시클로알킬, 및 -N(C1-4 알킬)[(알킬)-(헤테로고리-치환)-시클로알킬]임);

[0797] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{19}는 아릴, 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고(이들 아릴 또는 헤로아릴기는 할로겐, C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, CF_3, F, CN, 알킨, 알킬 술폰으로 치환될 수 있고, 할로겐 치환은 모노-, 비스- 또는 삼중-치환일 수 있음);

[0798] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{20} 및 R_{21}은 C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, C1-6 알콕시, 히드록실화된 C1-6 알콕시 및 불소로 치환된 C1-6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, R_{20} 및 R_{21}은 추가로 치환될 수 있는 5, 6 및 7-원 고리형 또는 헤테로고리형 고리를 형성하도록 추가로 연결될 수 있음);

[0799] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{22}는 H, C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스테르, 아미드, 역 아미드, 술폰아미드, 역 술폰아미드, N-아실 우레아, 질소-함유 5-원 헤테로고리(5-원 헤테로고리는 C1-6 알킬, 알콕시, 불소-치환된 알킬, CN, 및 알킬술폰으로 추가로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0800] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{23}은 아릴, 헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-알킬, -O-알킬-시클로알킬, -NH-알킬, -NH-알킬-시클로알킬, -N(H)-아릴, -N(H)-헤테로아릴, -N(알킬)-아릴, -N(알킬)-헤테로아릴로부터(아릴 또는 헤테로아릴기는 할로겐, C1-6 알킬, 히독실화된 C1-6 알킬, 시클로알킬, 불소-치환된 C1-6 알킬, CN, 알콕시, 알킬 술폰, 아미드 및 술폰아미드로 치환될 수 있음) 선택되고;

[0801] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{24}는 -CH2-(C1-6 알킬), -CH2-시클로알킬, -CH2-아릴, CH2-헤테로아릴로 이루어진 군(여기에서 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로겐, 알콕시, 히독실화된 알킬, 시아노-치환된 알킬, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0802] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{25}는 C1-6 알킬, C1-6 알킬-시클로알킬, 알콕시-치환된 알킬, 히드록실화된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 5,6 및 7-원 질소-함유 포화 헤테로고리로 이루어진 군(5,6-융합 맞 6,6-융합 질소-함유 포화된 헤테로고리 및 이들 포화 헤테로고리는 C1-6 알킬, 불소-치환된 C1-6 알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로아릴기로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0803] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{26}은 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬로 이루어진 군(알킬 또는 시클로알킬은 -OH, 알콕시, 불소-치환된 알콕시, 불소-치환된 알킬, $-NH_2$, -NH-알킬, NH-C(O)알킬, $-NH-S(O)_2$-알킬, 및 $-S(O)_2$-알킬로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0804] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{27}은 아릴, 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군(아릴 또는 헤로아릴기는 C1-6 알킬, 알콕시, NH2, NH-알킬, 할로겐, 또는 -CN으로 치환될 수 있고, 치환은 독립적으로 모노-, 비스- 또는 삼중-치환일 수 있음)으로부터 선택되고;

[0805] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{28}은 아릴, 5 및 6-원 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬, 포화된 헤테로고리(예를 들어, 피페리딘, 피페리디논, 테트라히드로피란, 및 N-아실-피페리딘)로 이루어진 군(여기에서, 시클로알킬, 포화된 헤테로고리, 아릴 또는 헤테로아릴은 -OH, 알콕시, 할로겐, -CN, 알킬 술폰 및 불소로 치환된 알킬기를 포함하는 모노-, 비스- 또는 삼중-치환으로 추가로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

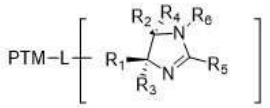
[0806] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 $R_{1''}$은 알킬, 아릴로 치환된 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴-치환된 시클로알킬 및 알콕시로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0807] 소정의 구현예에서, 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^f 및 R^g내의 헤테로고리는 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리딘, 치환된 피페리진이다.

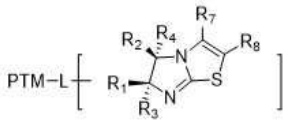
[0808] 보다 구체적으로, MLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물 내에서 도시된 1개 이상의 상이한 특징부의 조합으로부터 발생하는 '하이브리드' 분자를 포함한다.

[0809] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 MLM을 사용하여, 다음의 PROTAC는 분해를 위한 특정 단백질을 표적화하기 위해 제조될 수 있다(여기에서, "L"은 연결부(즉 연결기)이고, "PTM"은 표적 단백질에 결합하는 리간드임).

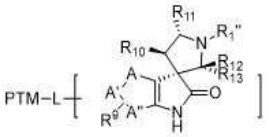
[0810] 특정 구현예에서, 본 명세서는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 이작용성 분자를 제공한다:



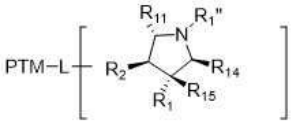
화학식 (A-9)



화학식 (A-10)

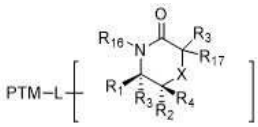


화학식 (A-11)

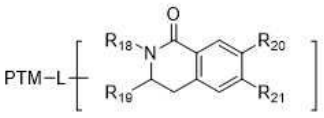


화학식 (A-12)

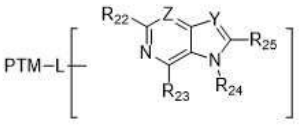
[0811]



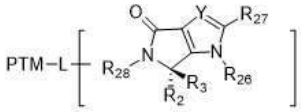
화학식 (A-13)



화학식 (A-14)



화학식 (A-15)

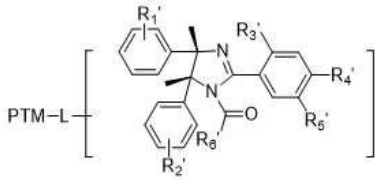


화학식 (A-16)

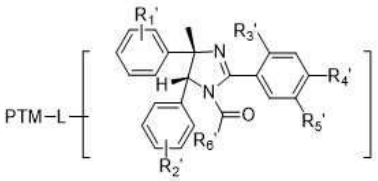
[0812]

[0813] 여기에서, X, R^a, Y, Z, A, A', A", R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R^b, R^c, R^d, R_7, R^e, R^f, R^g, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R^k, R^l, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23},R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28}, 및 $R_{1"}$ 은 본원에서 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)에 대해 정의된 바와 같다.

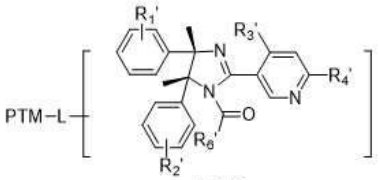
[0814] 특정 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조를 갖는 이작용성 또는 키메라 분자를 제공한다: PTM-L-MLM, 여기에서, PTM은 L에 의해 MLM에 결합된 단백질 표적 결합 잔기이고, L은 결합(즉, 부재) 또는 화학적 연결기이다. 소정의 구현예에서, MLM은 화학식 A-1-1, A-1-2, A-1-3, 및 A-1-4로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:



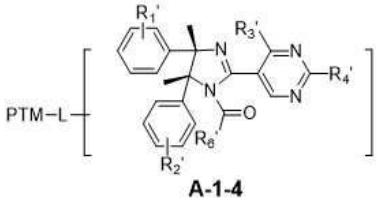
A-1-1



A-1-2



A-1-3



A-1-4

[0815]

[0816] 여기에서,

[0817] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4(즉, 화학식 A-1-1, A-1-2, A-1-3, 및 A-1-4)의 R1' 및 R2'은 F, Cl, Br, I, 아세틸렌, CN, CF_3 및 NO_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0818] R3'은 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, 및 $-OCH(CH_3)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0819] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R4'은 H, 할로겐, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, -시클로프로필, -CN, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O_2)CH_2CH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, 피롤리디닐, 및 4-모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

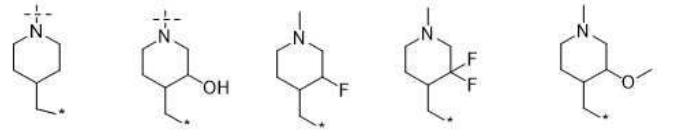
[0820] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R5'은 할로겐, -시클로프로필, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, 1-피롤리디닐, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, 및 $-NHC(CH_3)_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

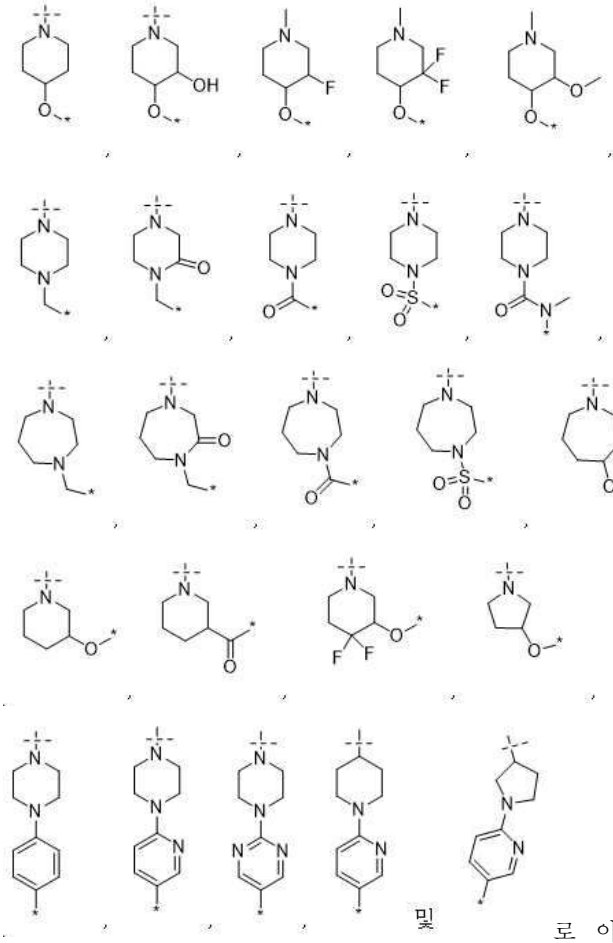
[0821] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R6'은 연결기 연결 지점이 "*"로 표시되는 아래에 제시된 구조로부터 선택된다.

[0822] 연결기 부착의 지점으로서의 R6'와 별도로, R4' 또한 연결기 부착 지점으로서 기능할 수 있다. R4'가 연결기 연결 지점인 경우, 연결기는 위에 나타낸 R4' 기의 말단 원자에 연결될 것이다.

[0823] 소정의 구현예에서, 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 연결기 연결 지점은 적어도 하나의 R4' 또는 R6', 또는 둘 모두이다.

[0824] 소정의 구현예에서, 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R6'은, H.

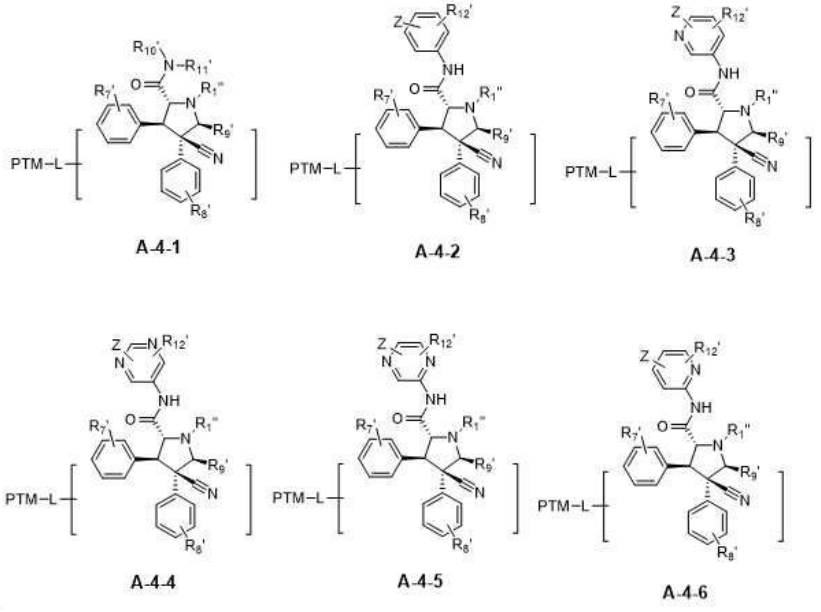




로 이루어진 군으로부터 선택된다(여기에서, "*"는 연결기의 부착 지점을 나타냄).

[0825] 소정의 구현예에서, 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 연결기는 R1', R2', R3', R4', R5', R6', 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 부착된다.

[0826] 특정 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조를 갖는 이작용성 또는 키메라 분자를 제공한다: PTM-L-MLM, 여기에서, PTM은 L에 의해 MLM에 결합된 단백질 표적 결합 잔기이고, L은 결합(즉, 부재) 또는 화학적 연결기이다. 소정의 구현예에서, MLM은 화학식 A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5, 및 A-4-6로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:



[0827]

[0828] 여기에서,

[0829] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-1(즉, 화학식 A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5, 및 A-4-6)의 R7'은 할로겐, 모노-, 및 디- 또는 삼중-치환된 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0830] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R8'은 H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, 에틸닐, 시클로프로필, 메틸, 에틸, 이소프로필, 비닐, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, -OH, 다른 C1-6 알킬, 다른 C1-6 알케닐 및 C1-6 알키닐(모노-, 디- 또는 삼중-치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0831] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R9'은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로 아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐 및 치환된 시클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0832] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 Z는 H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0833] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R10' 및 R11'은 H, $(CH_2)_n$-R', $(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH)_n$-CONR'R", $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-CH(OH)-R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)$_n$-CONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)n-OR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R", (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", 아릴-$(CH_2)_n$-COOH, 및 헤테로아릴-알킬-CO-알킬NR'R"m로 이루어진 군(여기에서, 알킬은 OR' 및 헤테로아릴-$(CH_2)_n$-헤테로고리(헤테로고리는 알킬, 히드록실, COOR' 및 COR'으로 선택적으로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있고, R' 및 R"은 H, 알킬, 할로겐으로 치환된 알킬, 히드록실, NH2, NH(알킬), N(알킬)$_2$, 옥소, 카복시, 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택됨)으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0834] m, n, 및 p는 독립적으로 0 내지 6이고;

[0835] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R12'은 -O-(알킬), -O-(알킬)-알콕시, -C(O)-(알킬), -C(OH)-알킬-알콕시, -C(O)-NH-(알킬), -C(O)-N-(알킬)$_2$, -S(O)-(알킬), S(O)$_2$-(알킬), -C(O)-(고리형 아민), 및 -O-아릴-(알킬), -O-아릴-(알콕시)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0836] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R1"은 알킬, 아릴로 치환된 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴-치환된 시클로알킬 및 알콕시로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0837] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 알킬, 알콕시 등은 저급 알킬 또는 저급 알콕시일 수 있다.

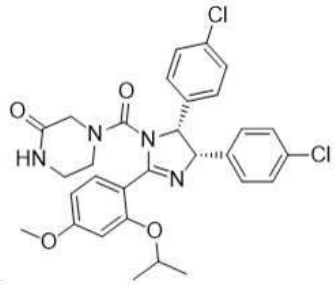
[0838] 소정의 구현예에서, 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 연결기 연결 지점은 Z, R8', R9', R10', R11", R12", 또는 R1" 중 적어도 하나이다.

[0839] 화학식 **A-1-1** 내지 **A-1-4**, 화학식 **A-4-1** 내지 **A-4-6**에서 나타낸 바와 같은 키메라 분자를 설계하는 데에 사용되는 방법은 화학식 **A-2**, **A-3**, **A-5**, **A-6**, **A-7** 및 **A-8**을 이용하여 MLM에 적용할 수 있다(여기에서, MLM 내의 용매 노출 영역은 PROTAC를 구축할 수 있도록 표적 단백질 리간드 "PTM"에 부착될 연결기 "L"에 연결될 수 있음).

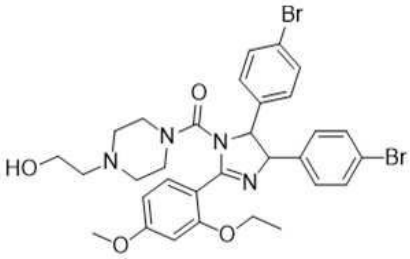
[0840] 예시적인 MDM2 결합 잔기는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다:

[0841] 아래에 기술된 화합물 누트린(nutlin)-3, 누트린-2 및 누트린-1을 포함하여(또는 추가하여), *In vivo* activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, Vassilev, 등, *SCIENCE* vol:303, 844-848 (2004), 및 Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, Schneekloth, 등, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904-5908에 기술된 HDM2/MDM2

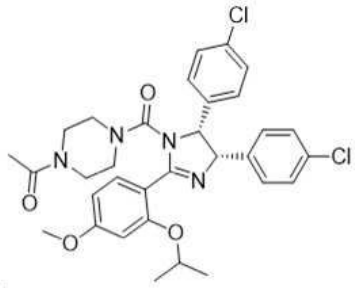
억제제 및 이들의 모든 유도체와 유사체:

[0842] 

[0843] (연결기 L 또는 a-(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기에서 또는 히드록실기로서 부착된 경우, 유도됨);

[0844] 

[0845] (연결기 L 또는 a-(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기 또는 히드록실기에서 부착된 경우, 유도됨); 및

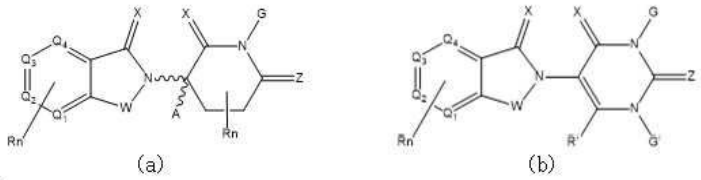
[0846] 

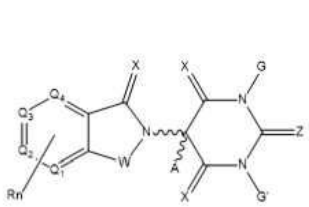
[0847] (연결기 L 또는 a-(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기를 통하거나 히드록실기로서 부착된 경우, 유도됨).

[0848] **예시적인 CLM:**

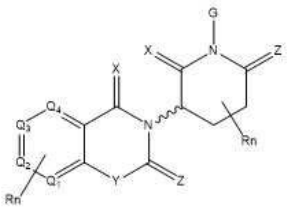
[0849] 네오-이미드 화합물

[0850] 일 양태에서, 본 명세서는 세레블론을 결합 및/또는 억제하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

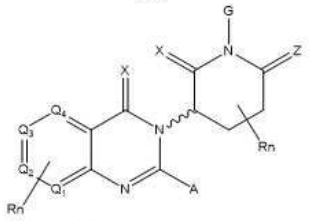
[0851] 



(c)

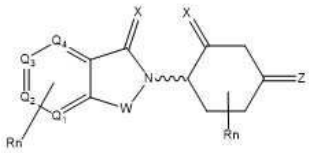


(d)



(e)

[0852] 및



(f),

[0853] 여기에서,

[0854] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0855] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 X는 O, S 및 H_2의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0856] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0857] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Z는 (X와 Z 둘 모두가 H_2일 수 없다는 점을 제외하고) O 및 S, 또는 H_2의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0858] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 G 및 G'는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0859] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[0860] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 A는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택되고;

[0861] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R은, -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)nR", -아릴, -헤타릴, -알킬(선형, 분지형, 선택적으로 치환된 형), -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ 및 $-OCF_3$을 포함하지만 이에 한정되지는 않고;

[0862] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 헤테로시클릴로부터(이들 각각은 선택적으로 치환됨) 독립적으로 선택되고;

[0863] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 n은 1 내지 10(예를 들어, 1 내지 4)의 정수이고;

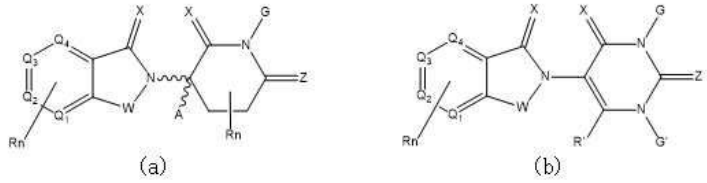
[0864] 〰(화학식 (a) 내지 화학식 (e))는 입체 특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체 특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

[0865] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R_n은 1 내지 4개의 독립적인 작용기(선택적으로 치환된 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시); 여기에서 알콕시는 할로겐, 시클로알킬(예를 들어,

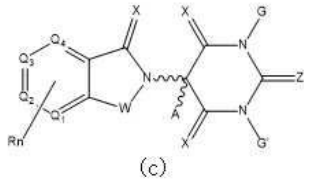
C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 작용원자를 포함한다.

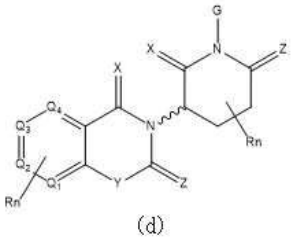
[0866] **예시적인 CLM:**

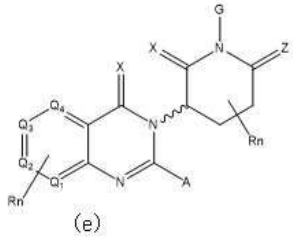
[0867] 본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:


(a)

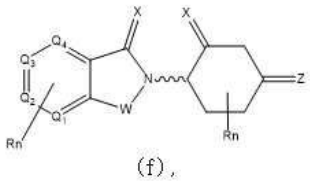
(b)


(c)


(d)


(e)

및


(f),

[0868]

[0869] 여기에서,

[0870] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0871] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 X는 O, S 및 H_2의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0872] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Y는 CH2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0873] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Z는 (X와 Z 둘 모두가 H2일 수 없다는 점을 제외하고) O 및 S, 또는 H2의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0874] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 G 및 G'는 H, 알킬(선형, 분지형), OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0875] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[0876] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 A는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택되고;

[0877] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R은, -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -아릴, -헤타릴, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF5 및 -OCF3를 포함하지만, 이에 한정되지 않고

[0878] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리,

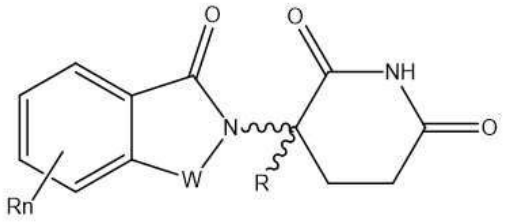
-C(=O)R, 헤테로시클릴로부터(이들 각각은 선택적으로 치환됨) 독립적으로 선택되고;

[0879] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 n은 1 내지 10(예를 들어, 1 내지 4)의 정수이고;

[0880] 〰 (화학식 (a) 내지 화학식 (e))는 입체 특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체 특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

[0881] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Rn은 1 내지 4개의 독립적인 작용기(선택적으로 치환된 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시); 여기에서 알콕시는 할로겐, 시클로알킬(예를 들어, C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 작용원자를 포함하고, 선택적으로, 이들 중 하나는 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0882] 본원에서 기술된 특정 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 기로부터 선택되는 화학 구조식를 포함한다:



화학식 (g)

[0883]

[0884] 여기에서,

[0885] 화학식 (g)의 W는 CH_2, C=O, NH, 및 N-알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

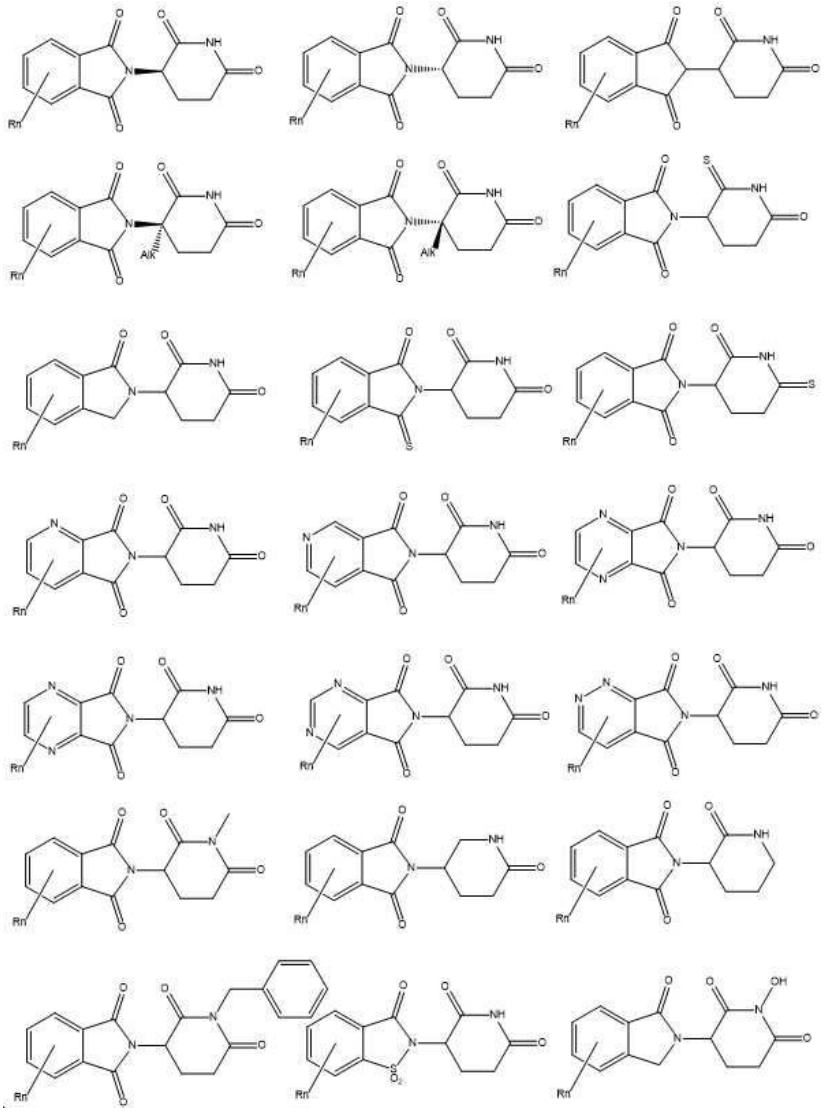
[0886] 화학식 (g)의 R은 H, 메틸, 알킬(예를 들어, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

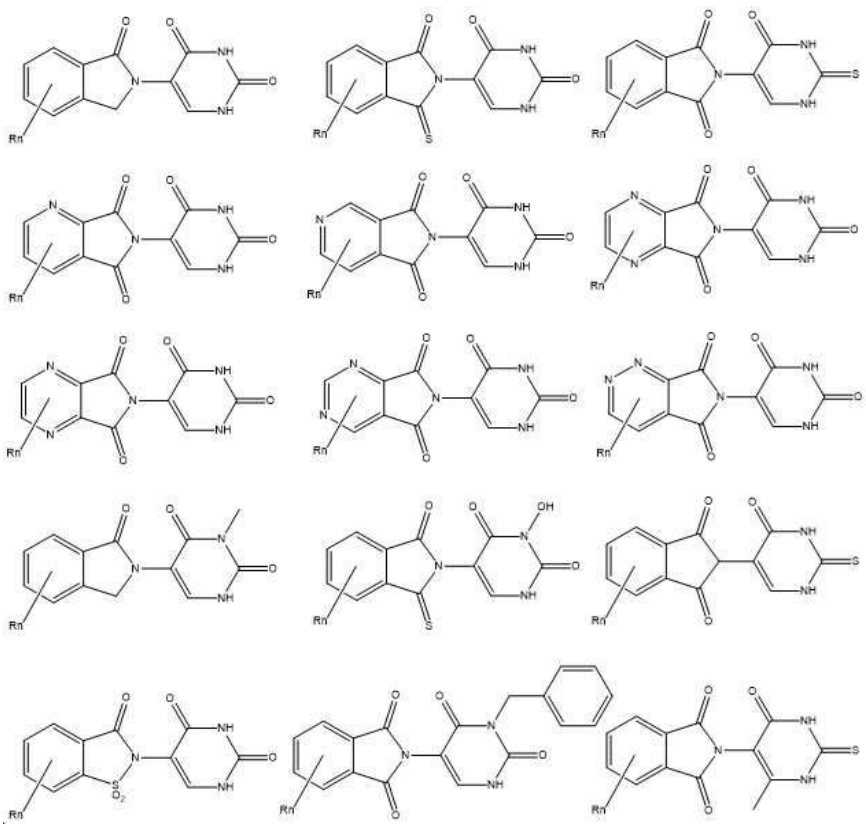
[0887] 〰 (화학식 (g))는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

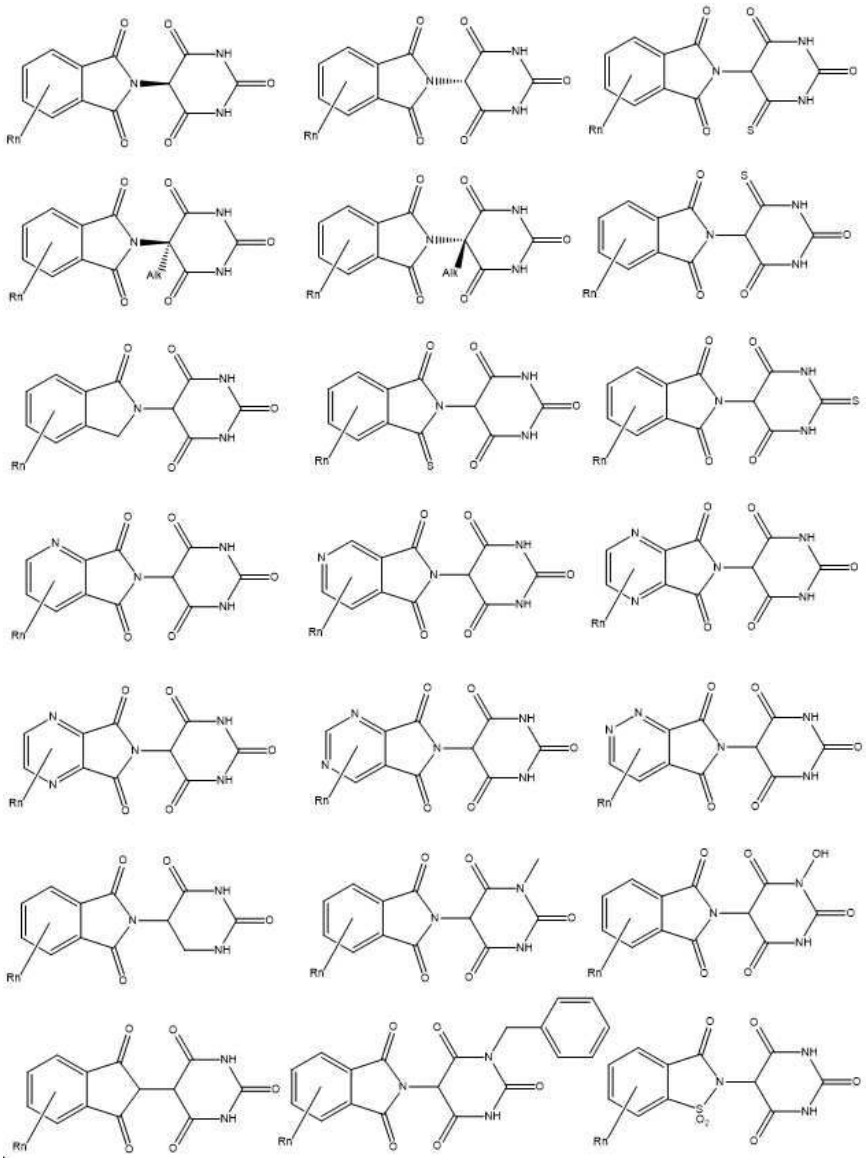
[0888] 화학식 (g)의 Rn은 1 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기(선택적으로 치환된 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시); 여기에서 알콕시는 할로겐, 시클로알킬(예를 들어, C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 작용원자를 포함하고, 선택적으로, 이들 중 하나는 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

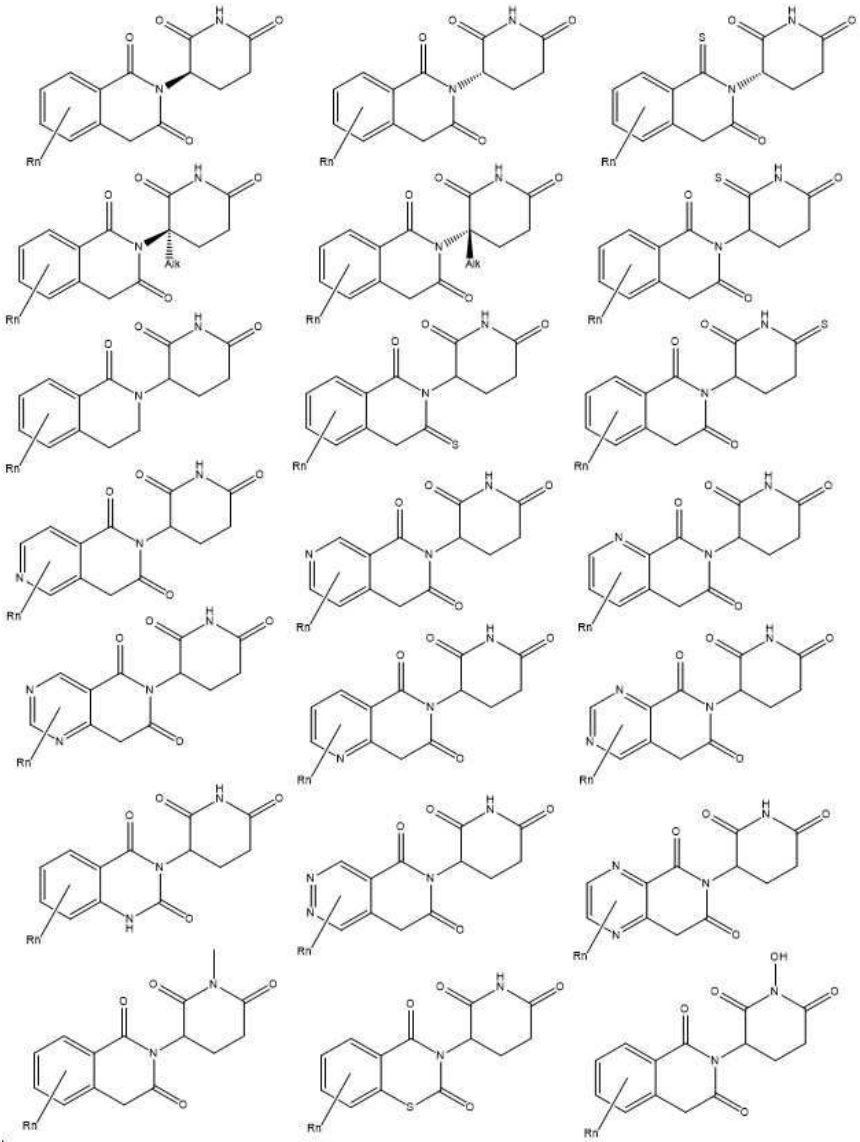
[0889] 본원에서 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (a) 내지 화학식 (g)의 W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1 내지 Q4, A, 및 Rn은 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, CLM 또는 CLM' 기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

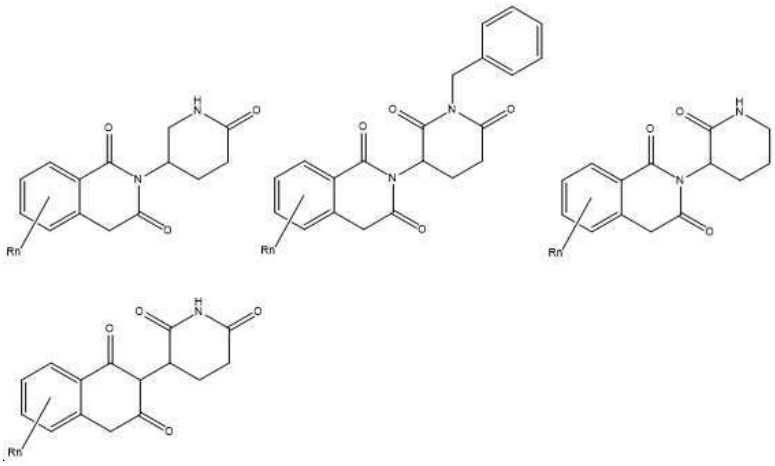
[0890] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물 내에서 도시된 1개 이상의 상이한 특징부의 조합으로부터 발생하는 "하이브리드" 분자를 포함한다.

[0891] 

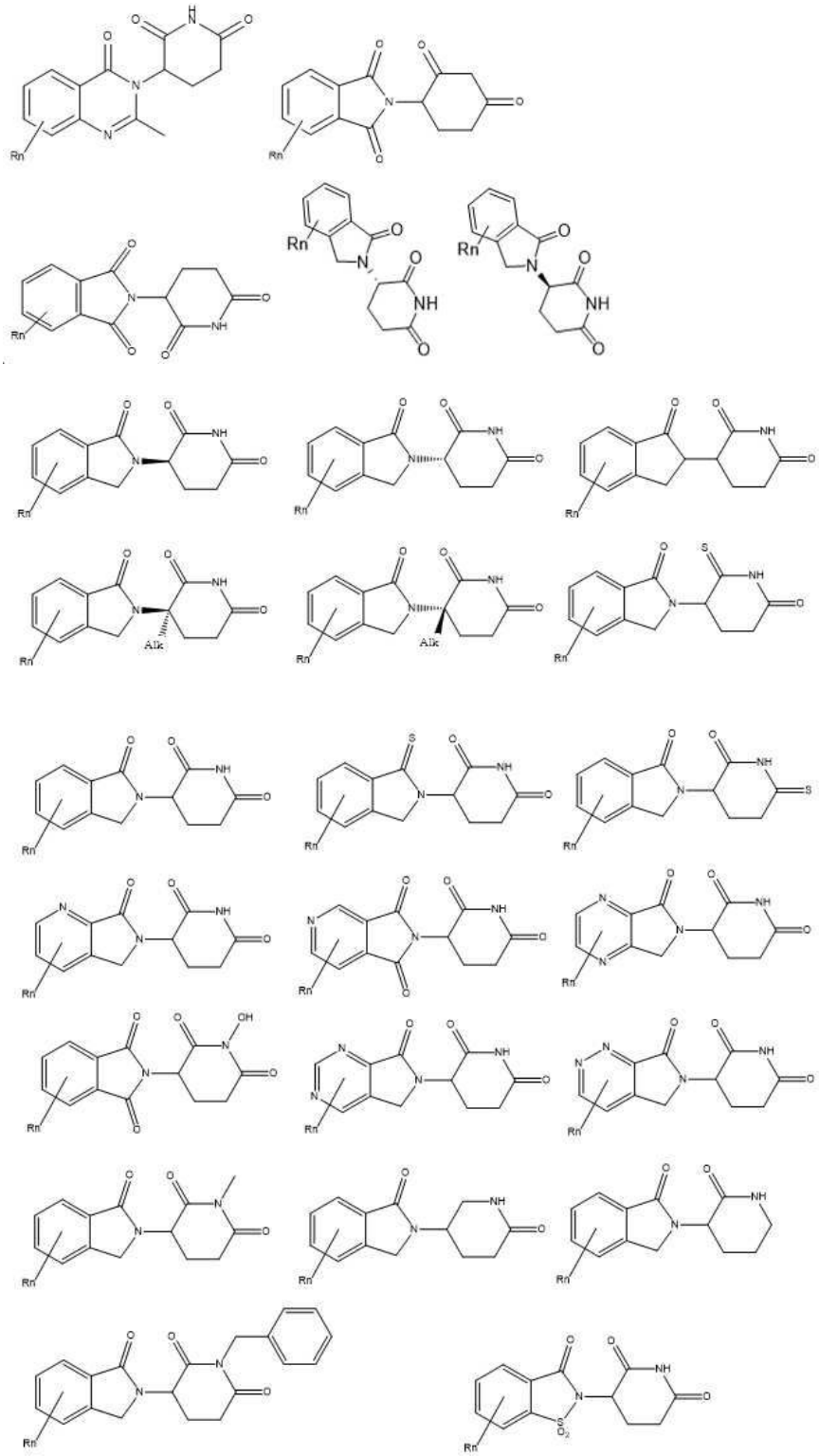
[0892] 

[0893] 

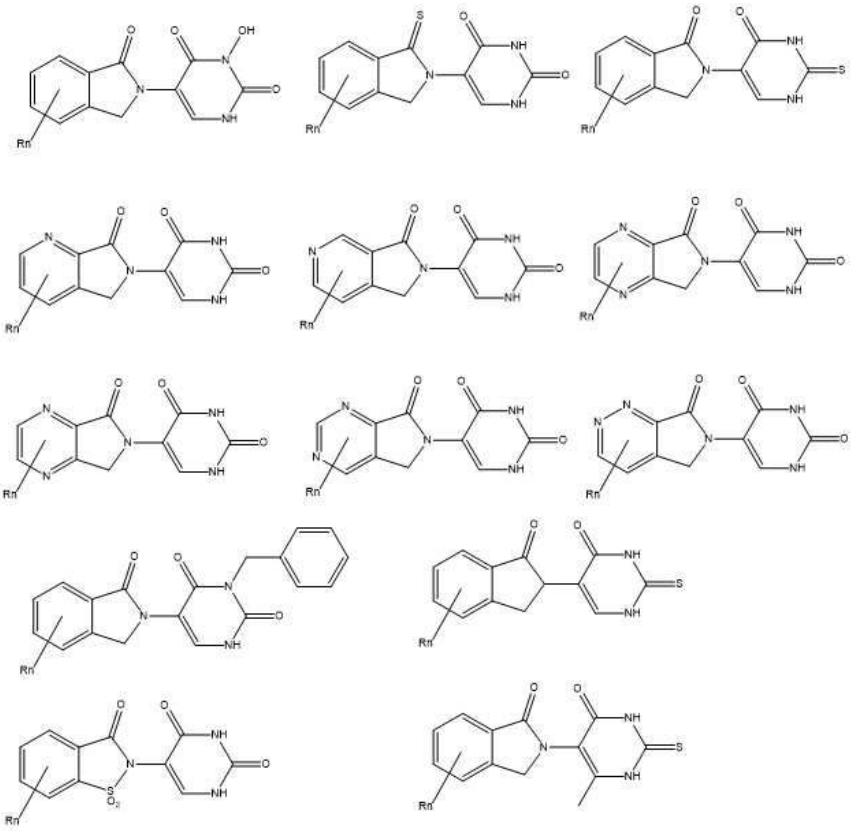
[0894] 

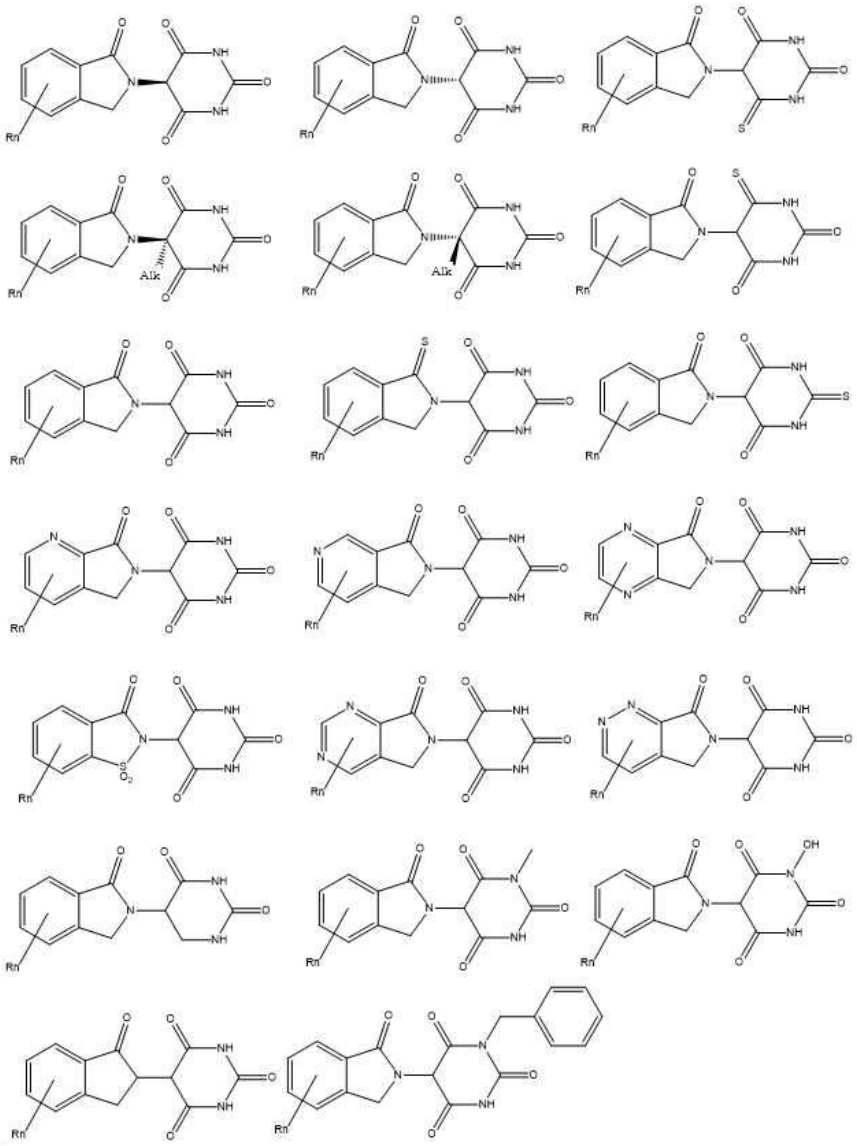
[0895] 

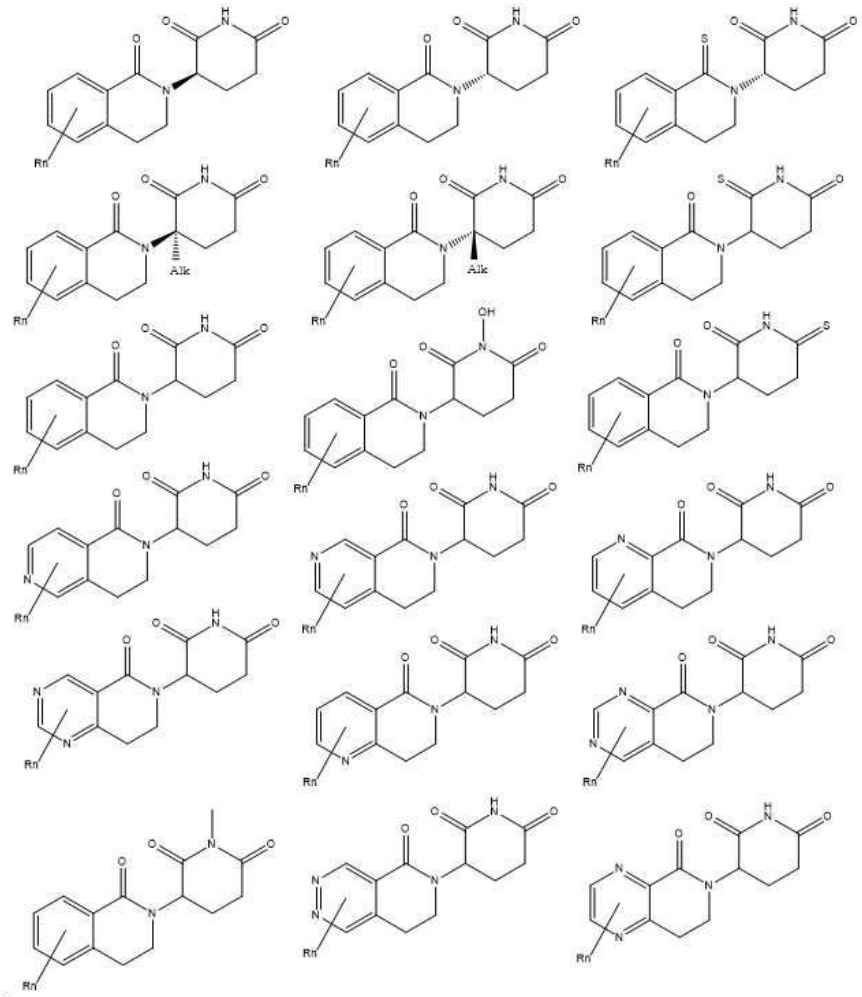
[0896]

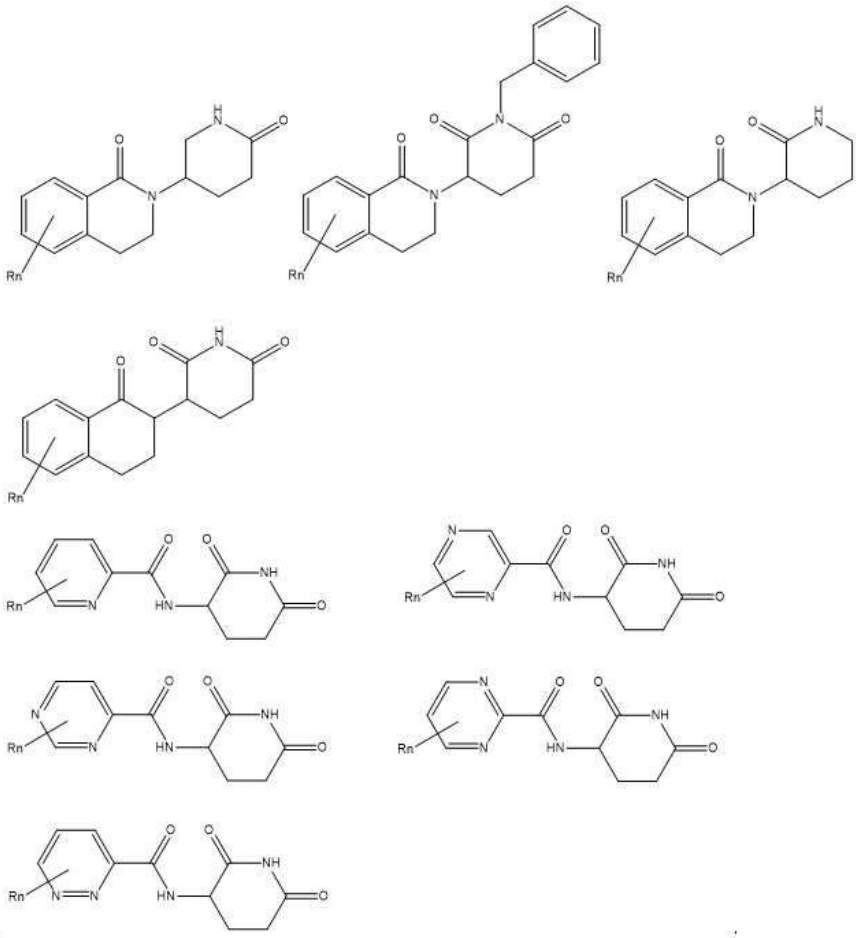


[0897]

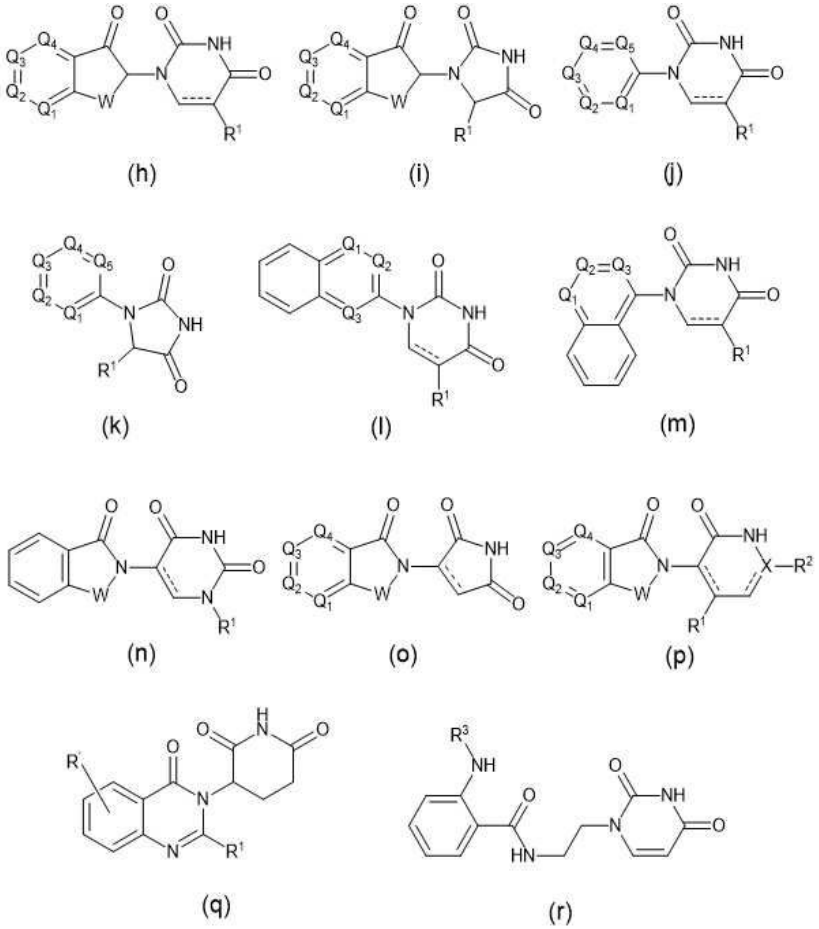
[0898] 

[0899] 

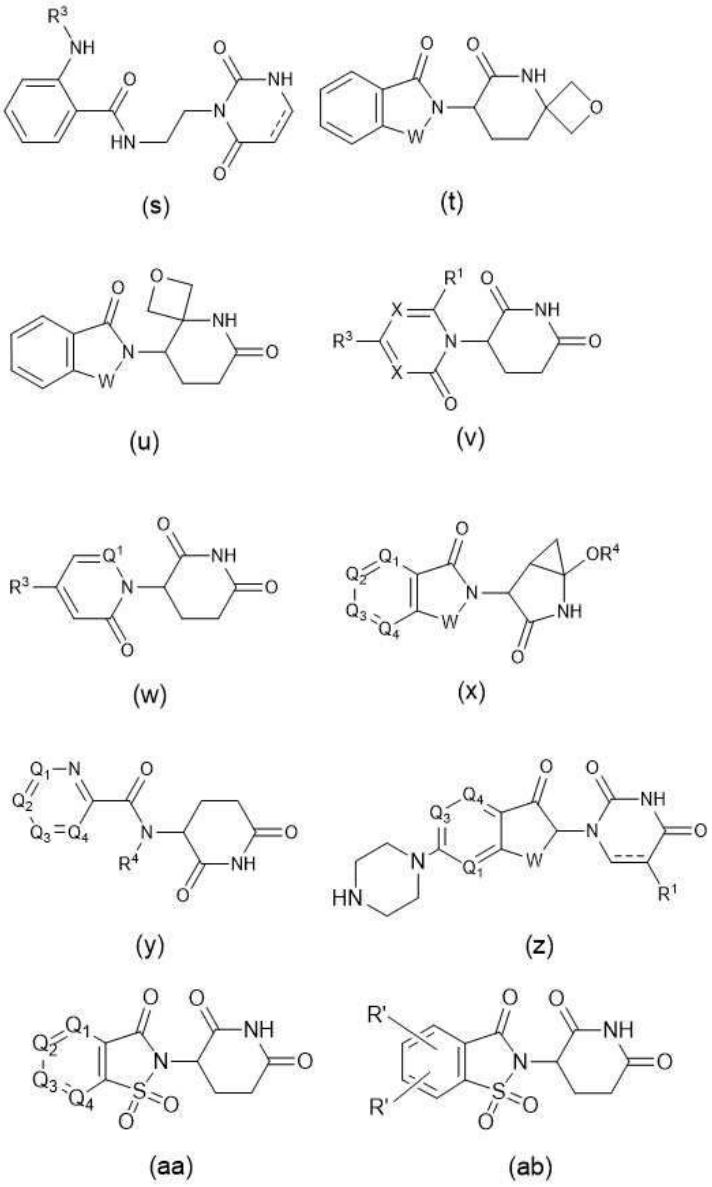
[0900] 

[0901] 

[0902] 본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0903]



[0904]

[0905] 여기에서,

[0906] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0907] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;

[0908] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^1은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;

[0909] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^2는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF_2, CF_3, CHO의 군으로부터 선택되고;

[0910] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^3는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[0911] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^4는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0912] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^5는 H 또는 저급 알킬이고;

[0913] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;

[0914] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R'은 H, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[0915] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R은 H, OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로겐화 저급 알콕시 또는 할로겐화 저급 알킬이고,

[0916] (화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;

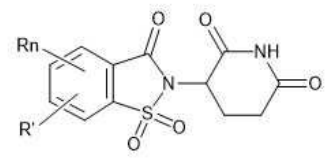
[0917] CLM은 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[0918] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R기(예를 들어, R, R^1, R^2, R^3, R^4 또는 R'), W, X, 또는 Q기(예를 들어, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, 또는 Q_5)를 통해 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

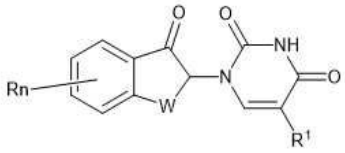
[0919] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, 및 Q_5를 통해 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[0920] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4및 Q_5는, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

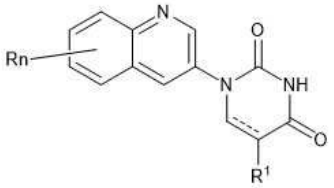
[0921] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물의 1개 이상의 특징부를 조합하여 발생하는 "하이브리드" 분자 또는 화합물을 포함한다:



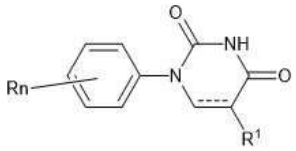
(ac)



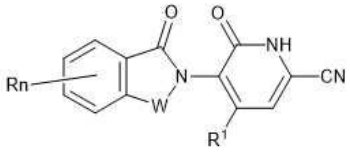
(ad)



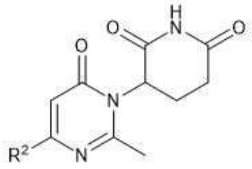
(ae)



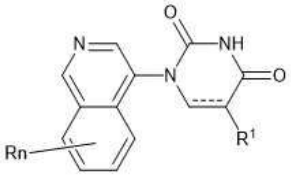
(af)



(ag)

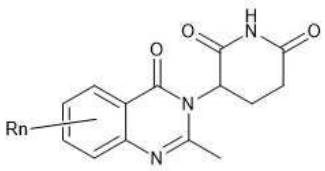


(ah)

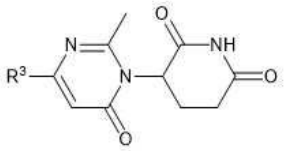


(ai)

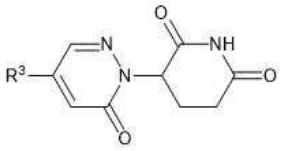
[0922]



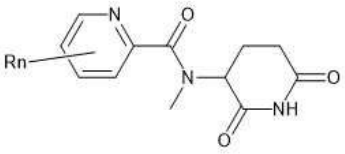
(aj)



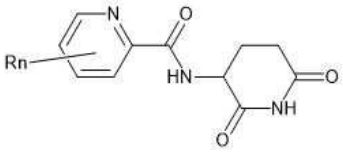
(ak)



(al)



(am)



(an)

[0923]

[0924] 여기에서,

[0925] 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0926] 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R^1은 H, CN, C1-C3 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0927] 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R^3는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[0928] 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R은 H이고;

[0929] 는 단일 또는 이중 결합이고;

[0930] 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Rn은 작용기 또는 작용원자를 포함한다.

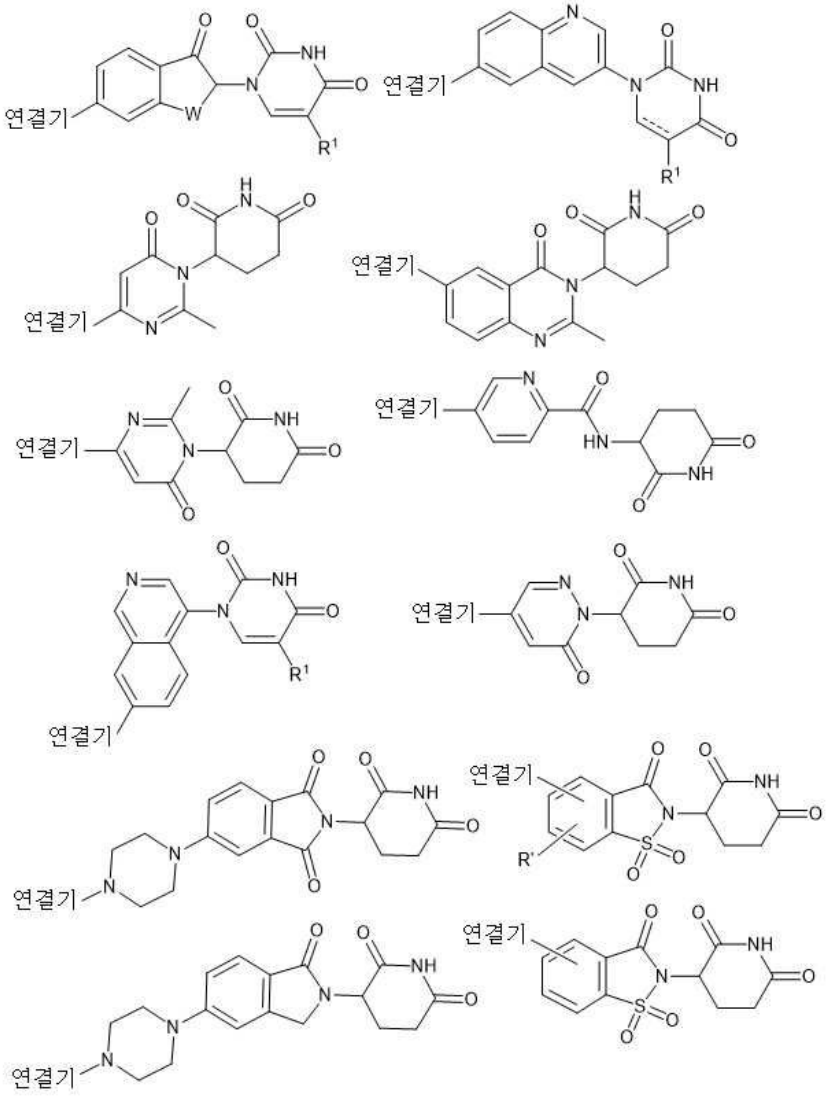
[0931] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0932] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0933] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0934] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R_n은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 변형된다.

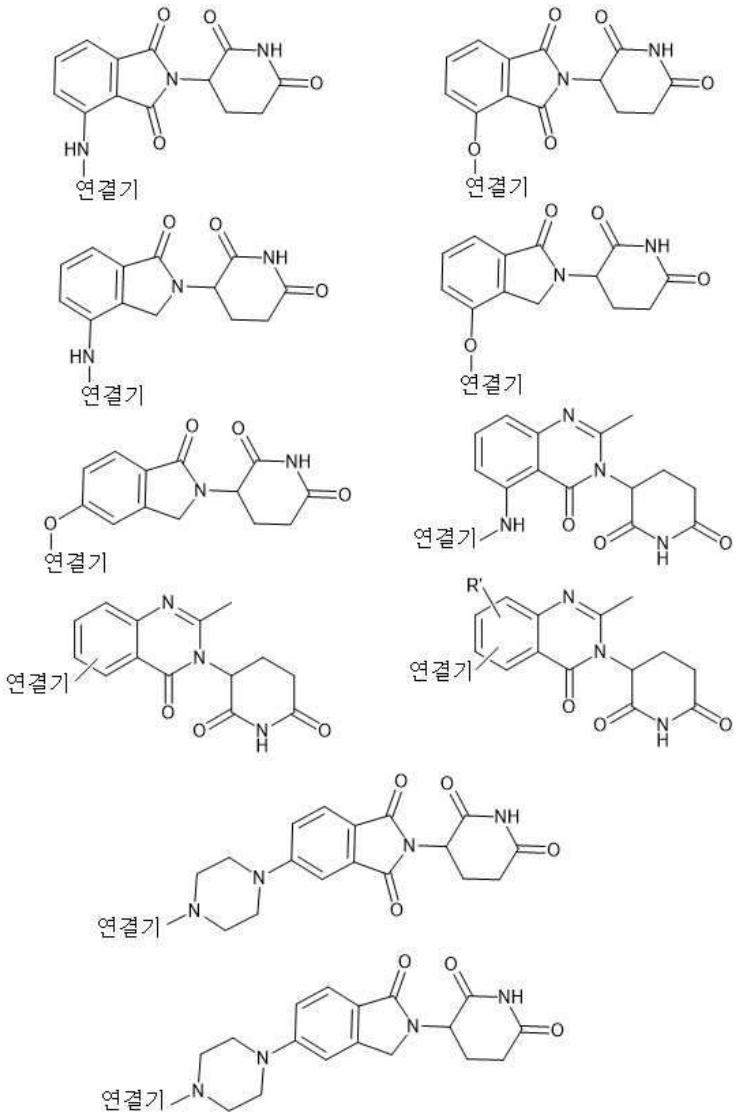
[0935] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택된다:



[0936]

[0937] 여기에서 R'은 할로겐이고, R^1은 화학식 (h) 내지 화학식 (ab) 또는 화학식 (ab) 내지 화학식 (an)과 관련하여 전술한 바와 같다.

[0938] 특정 경우에, CLM은 세레블론 E3 리가아제에 결합하는 이미드일 수 있다. 이들 이미드 및 연결기 부착 지점은 다음의 구조식일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다:

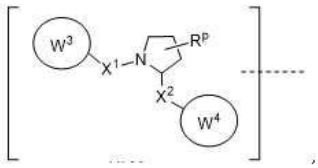


[0939]

[0940] 여기에서 R'는 할로겐이다.

[0941] **예시적인 VLM**

[0942] 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 특정 구현예에서, ULM은 VLM이고, 다음 ULM-a의 화학 구조식를 포함한다:

[0943] ULM-a 

[0944] 여기에서,

[0945] 점선은, 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM 또는 VLM 또는 MLM 또는 ILM 또는 CLM(즉, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM' 또는 ILM' 또는 MLM'), 또는 적어도 하나의 PTM, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM' 또는 ILM' 또는 MLM'을 연결기의 다른 말단에 결합시키는 화학적 연결기 잔기의 부착점을 나타내고;

[0946] 화학식 ULM-a의 X^1, X^2는, 결합부, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0947] 화학식 ULM-a의 R^{Y3}, R^{Y4}는 각각 독립적으로 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알

킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕실(예를 들어, 0 내지 3개의 R^P 기로 선택적으로 치환됨)의 군으로부터 선택되고;

[0948] 화학식 ULM-a의 R^P는 H, 할로, -OH, C_{1-3}알킬, C=O로부터 각각 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 기이고;

[0949] 화학식 ULM-a의 W^3는, 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3, 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$), 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

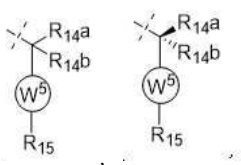
[0950] 화학식 ULM-a의 X^3는 C=O, R이고^1, R^{1a}, R^{1b}이고;

[0951] R^1 , R^{1a}, R^{1b}는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=O, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=S, N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO, 및 N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되며;

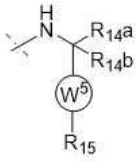
[0952] 화학식 ULM-a의 T는 X1에 공유 결합되고;

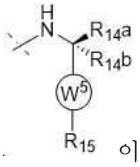
[0953] 화학식 ULM-a의 W^4는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로고리이고, 여기에서 -NR^1은 X^2에 공유 결합되고, R^1은 H 또는 CH^3, 바람직하게는 H이다.

[0954] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, T는 선택적으로 치환된 알킬, -$(CH_2)_n$- 기의 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 메틸렌기는 할로겐, 메틸, 1개 이상의 할로겐 또는 -OH 기 또는 선택적으로 치환된 아미노산 측쇄로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기의 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고; n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2, 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다.

[0955] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W^4는, 

,

, 

또는 

이되, R_{14a}, R_{14b}는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬의 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0956] 임의의 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W^5는 페닐 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

[0957] 화학식 ULM-a의 R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬의 군으로부터 선택되고;

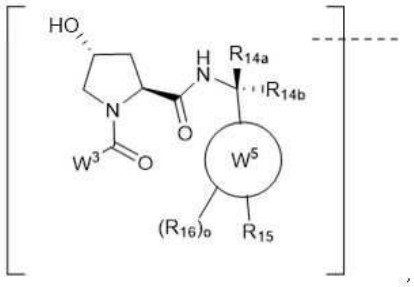
[0958] 추가적인 구현예에서,본 발명에서 사용하기 위한 W^4 치환기는 본원에 개시된 식별된 화합물에서 발견되는 W^4 치환기를 특정적으로 (및 기술된 특정 화합물에 제한 없이) 또한 포함한다. 이들 각각의 W^4 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 W^3 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[0959] 추가적인 특정 구현예에서, ULM-a는 피롤리딘 잔기에서 0 내지 3개의 R^P기로 선택적으로 치환된다. 각각의 R^P는 독립적으로 H, 할로, -OH, C1-3알킬, C=O이다.

[0960] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W^3, W^4는 하나 이상의 PTM 기에 부착된 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

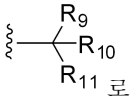
[0961] 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0962] 특정 구현예에서, ULM은 VHL이고, 다음의 화학 구조식으로 표시된다:

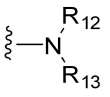
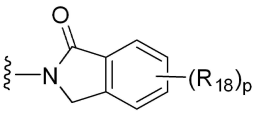
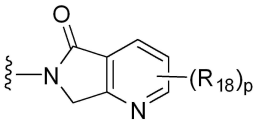


[0963] ULM-b

[0964] 여기에서,

[0965] 화학식 ULM-b의 W^3은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0966] 화학식 ULM-b의 R_9 및 R_{10} 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R_9, R_{10} 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0967] 화학식 ULM-b의 R_{11}은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, ,  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0968] 화학식 ULM-b의 R_{12}는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0969] 화학식 ULM-b의 R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0970] 화학식 ULM-b의 R_{14a}, R_{14b}는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0971] 화학식 ULM-b의 W^5는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

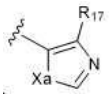
[0972] 화학식 ULM-b의 R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군(각각 선택적으로 치환됨)으로부터 선택되고;

[0973] 화학식 ULM-b의 R_{16}은 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0974] 화학식 ULM-b의 o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

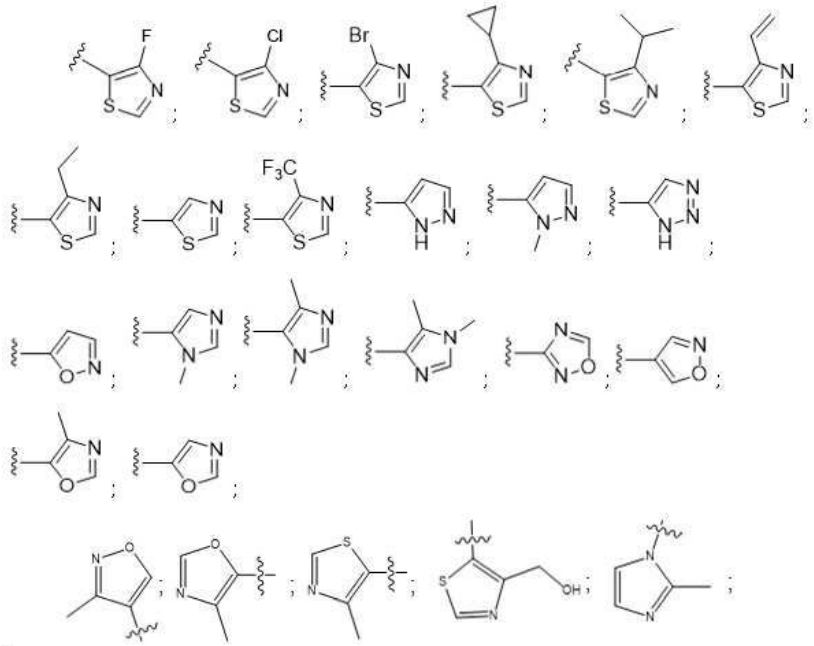
[0975] 화학식 ULM-b의 R_{18}은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

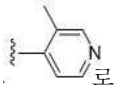
[0976] 화학식 ULM-b의 p는 0. 1, 2. 3 또는 4이고, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0977] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R_{15}은  이되, R_{17}은 H, 할로, 선택적으로 치환된 C_{3-6}시클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6}알케닐, 및 C_{1-6}할로알킬이고, Xa는 S 또는 O이다.

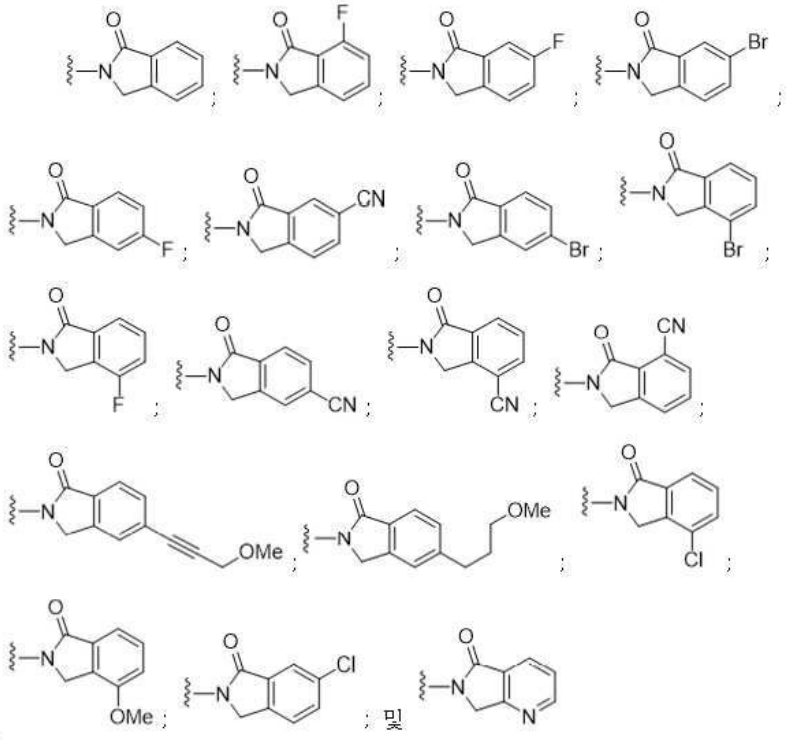
[0978] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R_{17}은 메틸, 에틸, 이소프로필 및 시클로프로필의 군으로부터 선택된다.

[0979] 추가적인 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R_{15}는,



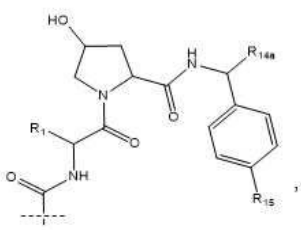
및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

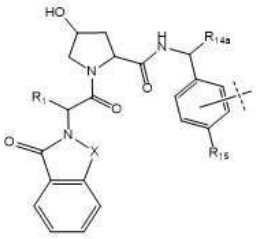
[0980] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R_{11}은,

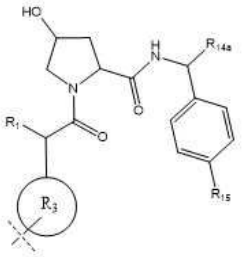


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0981] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 가지고:







[0982] ULM-c ULM-d ULM-e

[0983] 여기에서,

[0984] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R_1은 H, 에틸, 이소프로필, 삼차-부틸, 이차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

[0985] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

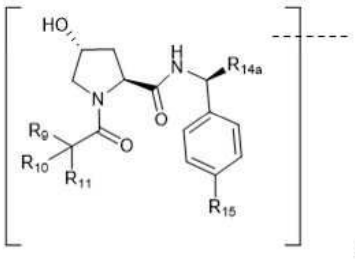
[0986] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0987] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 X는 C, CH_2, 또는 C=O이고;

[0988] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R_3는 부재하거나 결합 또는 선택적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이고;

[0989] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0990] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:



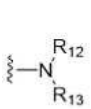
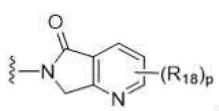
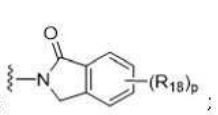
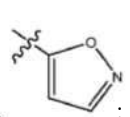
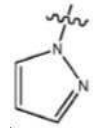
[0991] ULM-f

[0992] 여기에서,

[0993] 화학식 ULM-f의 R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0994] 화학식 ULM-f의 R_9은 H이고;

[0995] 화학식 ULM-f의 R_{10}은 H, 에틸, 이소프로필, 삼차-부틸, 이차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[0996] 화학식 ULM-f의 R_{11}은  ;  ;  ;  ; 또는  또는 선택

적으로 치환된 헤테로아릴이고;

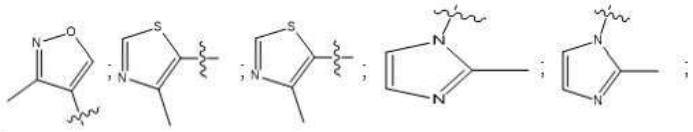
[0997] 화학식 ULM-f의 p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

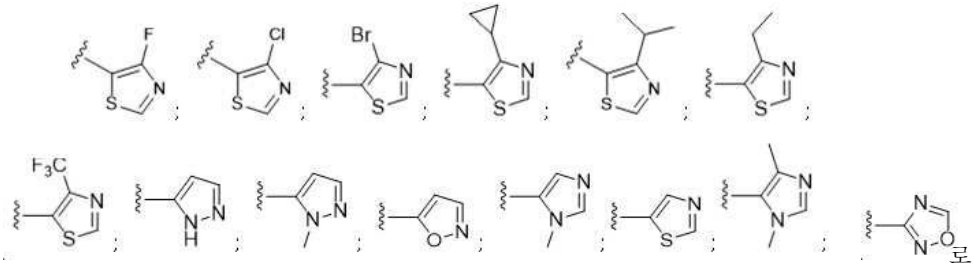
[0998] 화학식 ULM-f의 각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

[0999] 화학식 ULM-f의 R_{12}은 H, C=O이고;

[1000] 화학식 ULM-f의 R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

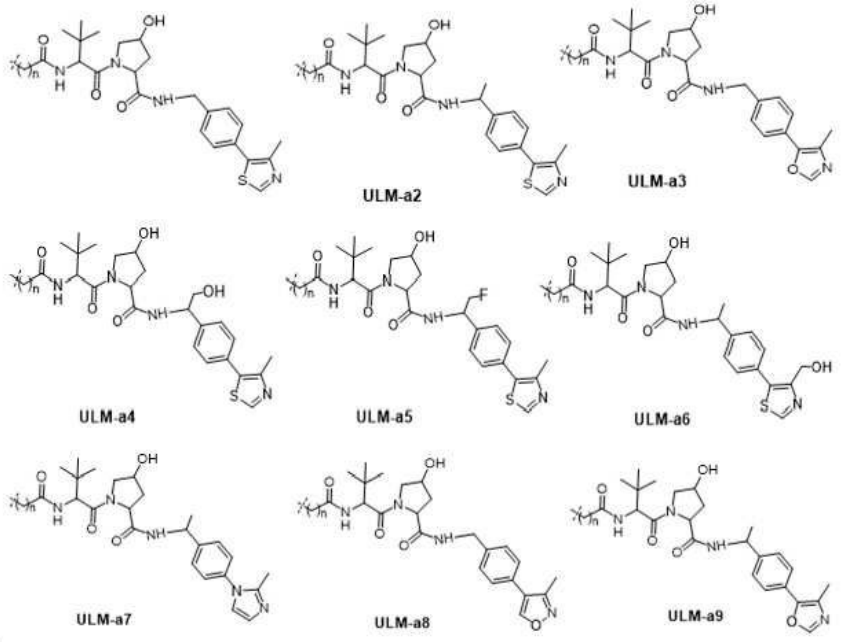
[1001] 화학식 ULM-f의 R_{15}는 H, 할로겐, Cl, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴,

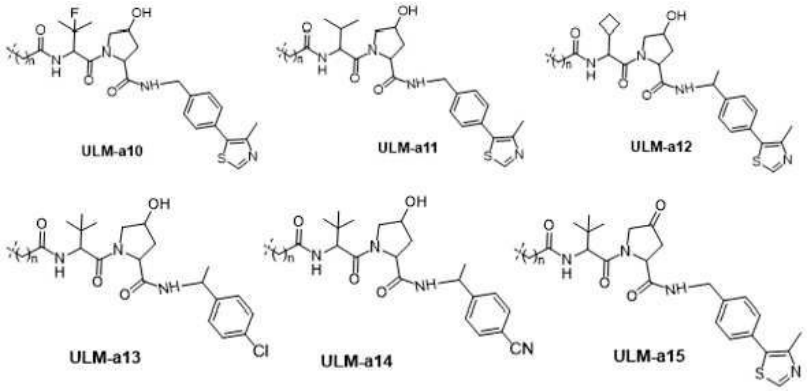
[1002] 

[1003] 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1004] 화학식 ULM-f의 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[1005] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:

[1006] 

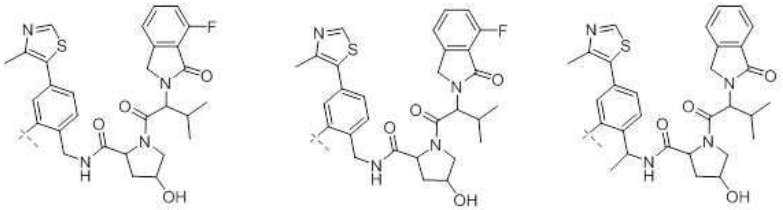


[1007]

[1008] 여기에서, n은 0 또는 1이다.

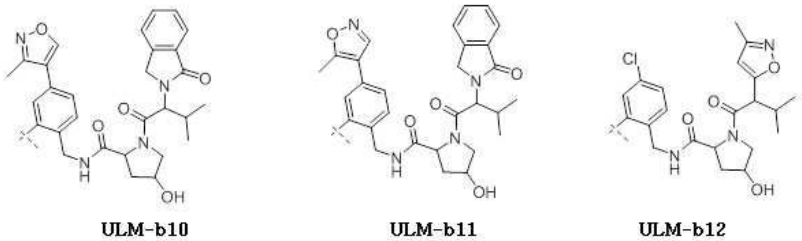
[1009] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:





[1010]





[1011]

[1012]


ULM-b7


ULM-b8


ULM-b9


ULM-c1


ULM-c2

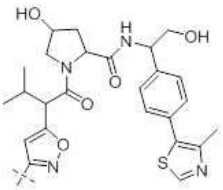

ULM-c3

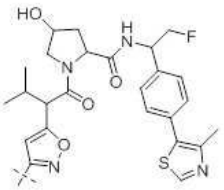
[1013]

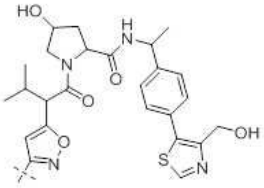
ULM-c4

ULM-c5

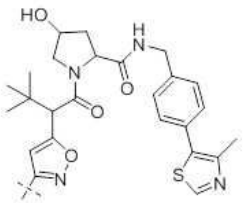
ULM-c6

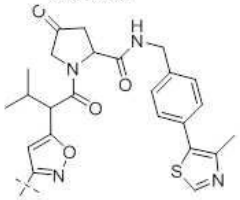

ULM-c7

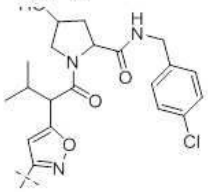

ULM-c8


ULM-c9

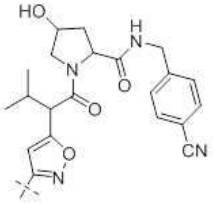
[1014]

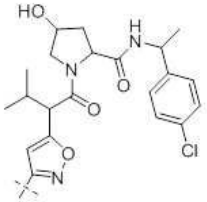

ULM-c10

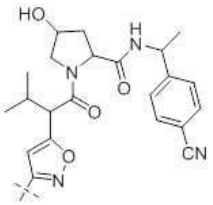

ULM-c11


ULM-c12

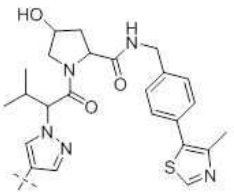
[1015]

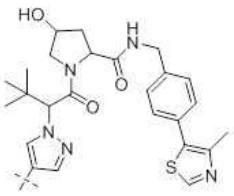

ULM-c13

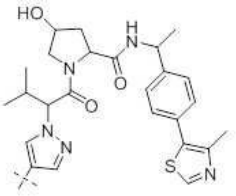

ULM-c14

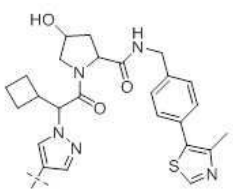

ULM-c15

[1016]

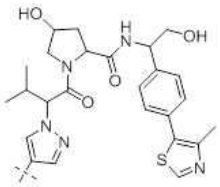

ULM-d1


ULM-d2

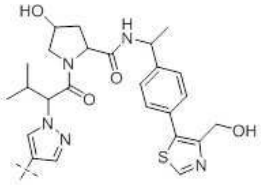

ULM-d3



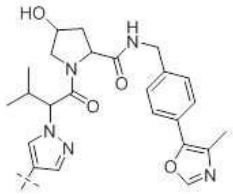
ULM-d4



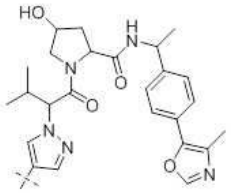
ULM-d5



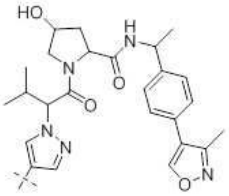
ULM-d6



ULM-d7



ULM-d8



ULM-d9

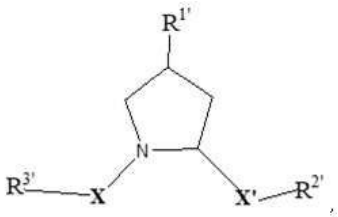
[1017]

[1018] 여기에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 불소, 저급 알킬 및 알콕시기로 선택적으로 치환되고, 여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM') 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM-a에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[1019] 일 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 에스테르로서 기능화되어 전구약물의 일부가 될 수 있다.

[1020] 특정 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 피롤리딘 상의 히드록실기는 각각 에스테르-연결 전구약물 잔기를 포함한다.

[1021] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-g

[1022]

[1023] 여기에서,

[1024] ULM-g의 $R^{1'}$은, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$SH, 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)알킬기, 에폭시 잔기 WCOCW(각각의 W는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3알킬기임)를 함유하는 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2, -$(CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(CH_2CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -SO_2R_S, 선택적으로 치환된 S(O)R_S, NO_2, CN 또는 할로겐(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)이고;

[1025] ULM-g의 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기(바람직하게는 불소)로 선택적으로 치환될 수 있음)이고;

[1026] ULM-g의 R_S는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴이거나 헤테로고리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$기이고;

[1027] ULM-g의 X 및 X'은 각각 독립적으로 C=O, C=S, -S(O), $S(O)_2$, (바람직하게는 X 및 X' 모두는 C=O임)이고;

[1028] ULM-g의 $R^{2'}$은 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$-알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}-$ 아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}-$ 헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}-$ 헤테로고리기이고;

[1029] ULM-g의 $R^{3'}$은, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리; $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-알길기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}-$ 알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}-$ 아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}-$ 헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}-$ 헤테로고리기이고;

[1030] ULM-g의 R_{1N} 및 R_{2N}은 각각 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬(1개 또는 2개의 히드록실기 및 3개 까지의 할로겐기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로아릴 또는 $-(CH)_2)_n$-헤테로고리기이고;

[1031] ULM-g의 V는 O, S 또는 NR_1이고;

[1032] ULM-g의 R_1은 전술한 바와 같고;

[1033] ULM-g의 R^1 및 $R_{1'}$은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬기이고;

[1034] ULM-g의 $X^{R2'}$ 및 $X^{R3'}$은 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-CH_2)_n-$, $-CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$(시스 또는 트랜스), $-CH_2)_n-CH\equiv CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 C_3-C_6 시클로알킬기(X_v는 H, 할로 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기이고;

[1035] ULM-g의 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[1036] ULM-g의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;

[1037] ULM-g의 각각의 n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[1038] ULM-g의 각각의 n' 은 독립적으로 0 또는 1이고;

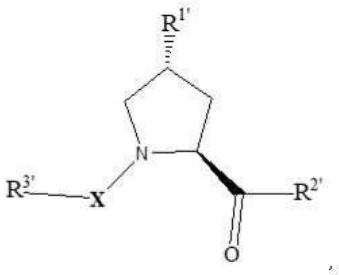
[1039] ULM-g의 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고;

[1040] ULM-g의 각각의 v 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[1041] ULM-g의 각각의 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

[1042] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-g의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 연결기를 통해 PTM기에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[1043] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-h

[1044]

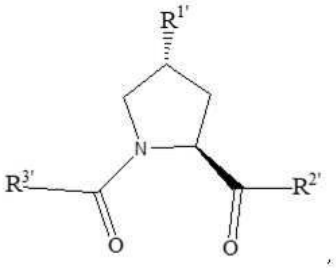
[1045] 여기에서,

[1046] ULM-h 의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$은 전술한 바와 같고, X는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 $S(O)_2$기, 보다 바람직헤게는 C=O기이고,

[1047] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-h의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는

[1048] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[1049] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른다:



ULM-i

[1050]

[1051] 여기에서,

[1052] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-I의 $R^{1'}$, $R^{2'}$ 및 $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는

[1053] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

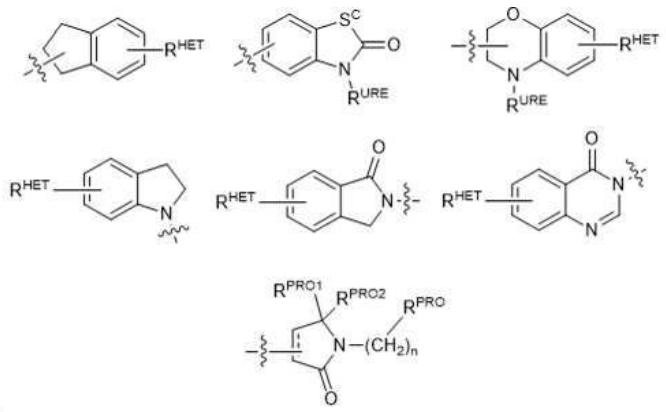
[1054] 본 발명의 다른 양태에서, ULM-g의 $R^{1'}$은, 바람직하게는 히드록실기 또는 히드록실 또는 카복실기로 대사될 수 있는 기로서, 그 화합물은 활성 화합물의 전구약물 형태를 나타낸다. 예시적인 바람직한 $R^{1'}$기는, 예를 들어, $-(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$알킬기, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2O)_nH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), 또는 선택적으로 치환된 $-(CH)_2)_nC(O)-O-(C_1-C_6$ 알킬)을 포함한다(여기에서, n은 0 또는 1임). 여기에서, $R^{1'}$는 카복실산기, 히드록실기 또는 아민기, (각각 선택적으로 치환될 수 있는) 히드록실기, 카복실산기 또는 아민기이거나 이를 함유하고, PTM기(ULM' 기를 포함함)가 결합되는 연결기에 공유 연결을 제공하도록 추가적으로 화학적으로 변형될 수 있고;

[1055] ULM-g 및 ULM-h의 X 및 X'(존재하는 경우)는 바람직하게는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 $S(O)_2$기, 보다 바람직하게는 C=O기이고;

[1056] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 $-NR^1$-T-아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1$-T-헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1$-T-헤테로고리이고, 여기에서 R^1은 H 또는 CH_3, 바람직하게는 H이고, T는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-$기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로겐, 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 측쇄 또는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 메틸기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6(예를 들어, 0 또는 1과 같은, 0, 1, 2 또는 3)이다. 대안적으로, T는 또한 $-(CH_2O)_n-$기, $-(OCH_2)_n-$기, $-(CH_2CH_2O)_n-$기, $-(OCH_2CH_2)_n-$기일 수 있으며, 모든 기는 선택적으로 치환된다.

[1057] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 아릴기는 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는, PTM기(ULM'를 포함함), 할로겐(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬- 또는 디알킬아민(바람직하게는, 디메틸아민), F, Cl, OH, COOH, C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN기 (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기(페닐기 자체는 연결기를 통해 PTM기(ULM기를 포함함)에 선택적으로 연결됨), 및/또는 (페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서) 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2또는 CN기, 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸 치환된 이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메

톡시벤즈이미다졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직 하게, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기를 포함하는 선택적으로 치환된 피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨), 선택적으로 치환된 푸란, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 디히드로벤조푸란, 선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 퀴놀린, 다음의 화학 구조식에 따른 선택적으로 치환된 기에 연결되는 연결기를 통해 PTM기에 선택적으로 연결된다:



[1058] :

[1059] 여기에서,

[1060] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1061] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1062] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

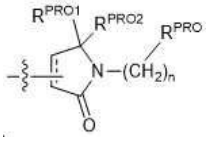
[1063] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 페닐기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(바람직하게는, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란)이고;

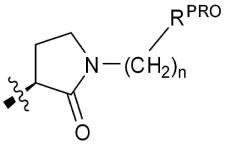
[1064] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

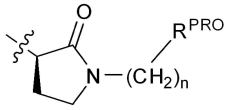
[1065] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;

[1066] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이거나, 선택적으로 치환된 헤테로고리, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 테트라히드로티엔, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린(이들 각각의 기는 치환될 경우, 바람직하게는 메틸 또는 할로(F, Br, Cl)로 치환되고, 이들 각각의 기는 연

결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결됨)이다.

[1067] 바람직한 특정 양태에서, ULM-g 내지 ULM-i의 

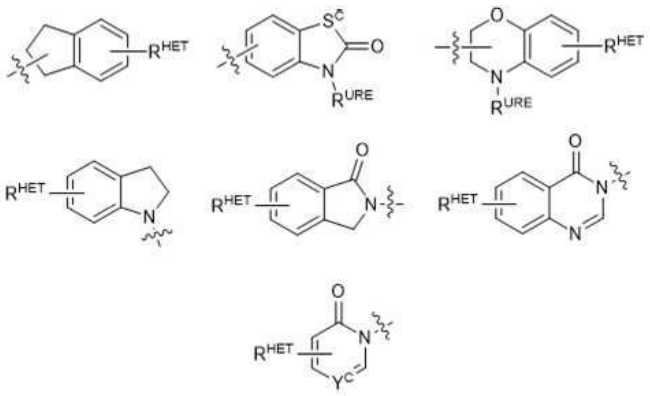
는, 

또는 

기이고,

[1068] 여기에서 ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 및 n은 전술한 바와 같다.

[1069] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진, 선택적으로 치환된 벤조푸란을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 티아졸, 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3, 또는 4-피리딘), 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 피롤, 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라아졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸, 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함하고:

[1070] 

[1071] 여기에서,

[1072] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

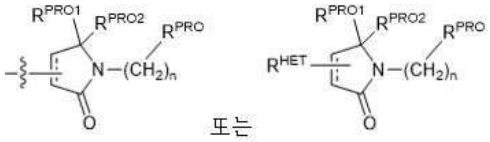
[1073] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(ULM-g 내지 ULM-i의 R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1074] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

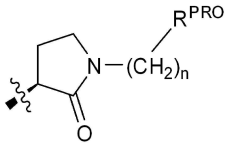
[1075] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

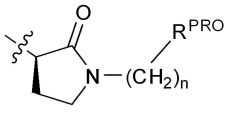
[1076] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고, 이들 기 각각은 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[1077] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티엔, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 옥산 또는 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,

[1078] 

,

[1079] 바람직하게는, 

또는 

기를 포함하고,

[1080] 여기에서,

[1081] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1082] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1083] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(종종 0 또는 1)이고, 이들 각각의 기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

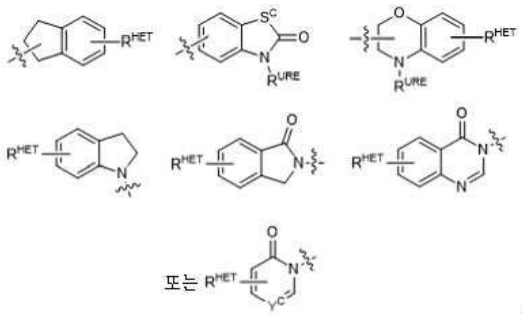
[1084] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{2'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{2'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{3'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[1085] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로고리이다. 바람직한 구현예에서, R^1은 H 또는 C_1-C_3알킬기, 바람직하게는 H 또는 CH_3이고, T는 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 측쇄, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 메틸기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6(예를 들어, 0 또는 1과 같은, 0, 1, 2 또는 3)이다. 대안적으로, T는 또한 -$(CH_2O)_n$-기, -$(OCH_2)_n$-기, -$(CH_2CH_2O)_n$-기, -$(OCH_2CH_2)_n$-기일 수 있으며, 각각의 기는 선택적으로 치환된다.

[1086] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$에 대한 바람직한 아릴기는, 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는 연결기가 부착된 PTM기(ULM'를 포함함) 및/또는 할로겐(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬 또는 디알킬 아민(바람직하게는, 디메틸아민), 아미도기(바람직하게는, -$(CH_2)_m$-$NR_1C(O)R_2$기(여기에서, m, R_1 및 R_2은 전술한 바와 같음)), 할로(종종 F 또는 Cl), OH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3,

NO_2, CN 또는 $S(O)_2R_S$기(R_S는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$기임) (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 또는 아릴(바람직하게는 페닐), 헤테로아릴 또는 헤테로고리에 선택적으로 연결된다. 전술한 치환기 페닐기는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 페닐기(즉, 치환기 페닐기 자체는, 바람직하게는 F, Cl, OH, SH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, CN 또는 PTM기(ULM'기를 포함함)에 부착된 연결기 중 적어도 하나로 치환되되, 치환은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 일어남), 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸, 벤질이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직하게는, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨)를 포함하는 피리딘기, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 테트라히드로퀴놀린, 옥산 또는 티안)이다. 각각의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1087] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌(디히드로인돌을 포함함), 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 옥사졸(바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환된 벤조푸랄, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리이소프로필실릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 알킬기 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 알킬기), 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3- 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함한다:



[1088]

[1089] 여기에서,

[1090] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1091] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

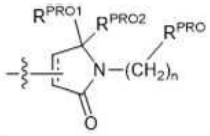
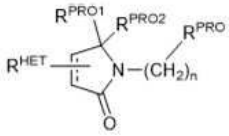
[1092] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)

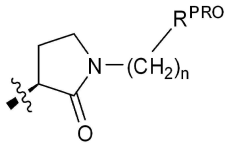
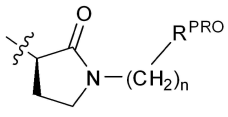
(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1093] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1094] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이다. 각각의 전술한 헤테로아릴기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1095] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 옥산 및 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음),

또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,  또는 , 바람직하게는,

 또는  기를 포함하고,

[1096] 여기에서,

[1097] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1098] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1099] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이되, 각각의 전술한 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1100] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{3'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{3'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{2'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[1101] 대안적인 바람직한 특정 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 은, 선택적으로 치환된 -$NR_1X^{R2'}$-알킬기, -$NR_1X^{R2'}$-아릴기; 선택적으로 치환된 -NR_1- $X^{R2'}$-HET, 선택적으로 치환된 -$NR_1X^{R2'}$-아릴-HET 또는 선택적으로 치환된 -NR_1-$X^{R2'}$-HET-아릴이고,

[1102] 여기에서,

[1103] ULM-g 내지 ULM-i의 R_1은 H 또는 C_1-C_3 알킬기(바람직하게는 H)이고;

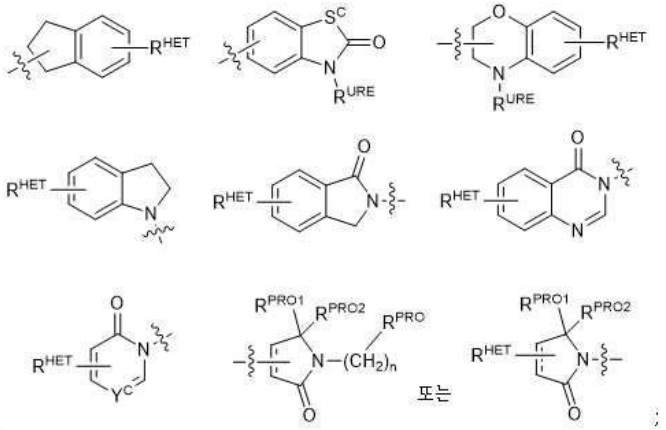
[1104] ULM-g 내지 ULM-i의 $X^{R2'}$는 선택적으로 치환된 $-CH_2)_n-$, $-CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$(시스 또는 트랜스), $-(CH_2)_n-CH\equiv CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 C_3-C_6 시클로알킬기이고;

[1105] ULM-g 내지 ULM-i의 X_v는 H, 할로 또는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬기이고;

[1106] ULM-g 내지 ULM-i의 알킬은 선택적으로 치환된 C1-C_{10} 알킬기(바람직하게는 C_1-C_6 알킬기) (바람직한 특정 구현예에서, 알킬기는 할로기, 종종 Cl 또는 Br로 말단-캡핑됨)이고;

[1107] ULM-g 내지 ULM-i의 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기(바람직하게는, 페닐기)이고;

[1108] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퀴놀린(치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학구조식에 따른 기이다:



[1109] ;

[1110] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1111] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1112] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1113] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1114] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F),

선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1115] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1116] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1117] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이다.

[1118] 각각의 전술한 기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1119] 본 발명의 대안적인 특정 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$은 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$R^{S3'}$기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-$R^{S3'}$기, 선택적으로 치환된 -$X^{R3'}$-알킬기, 선택적으로 치환된 -$X^{R3'}$-아릴기; 선택적으로 치환된 -$X^{R3'}$-HET기, 선택적으로 치환된 -$X^{R3'}$-아릴-HET기 또는 선택적으로 치환된 -$X^{R3'}$-HET-아릴기이고,

[1120] 여기에서,

[1121] $R^{S3'}$은 선택적으로 치환된 알킬기(C_1-C_{10}, 바람직하게는 C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 아릴기 또는 HET기이고;

[1122] $R_{1'}$은 H 또는 C_1-C_3 알킬기(바람직하게는 H)이고;

[1123] V는 O, S 또는 $NR_{1'}$이고;

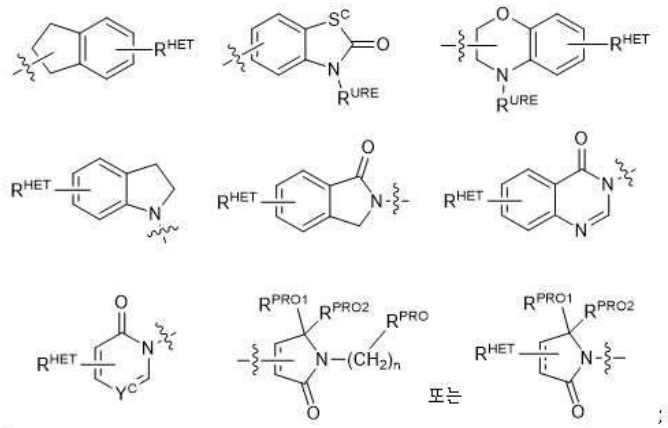
[1124] $X^{R3'}$은 -$(CH_2)_n$- , -$(CH_2CH_2O)_n$-, -$CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$-(시스 또는 트랜스), -$CH_2)_n$-CH≡CH-, 또는 C_3-C_6 시클로알킬기이고(이들 기 모두는 선택적으로 치환됨);

[1125] X_v는 H, 할로 또는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기로 선택적으로 치환되는 C_1-C_3 알킬기이고;

[1126] 알킬은 선택적으로 치환된 C_1-C_{10}알킬기(바람직하게는 C_1-C_6 알킬기) (바람직한 특정 구현예에서, 알킬기는 할로기, 종종 Cl 또는 Br로 말단-캡핑됨)이고;

[1127] 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기(바람직하게는, 페닐기)이고;

[1128] HET는 선택적으로 치환된 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퀴놀린(치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:

[1129]  또는 ;

[1130] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1131] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1132] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1133] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_0-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1134] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1135] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1136] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1137] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고;

[1138] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m'은 0 또는 1이고;

[1139] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n'은 0 또는 1이고;

[1140] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 알킬, 아릴 또는 Het기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

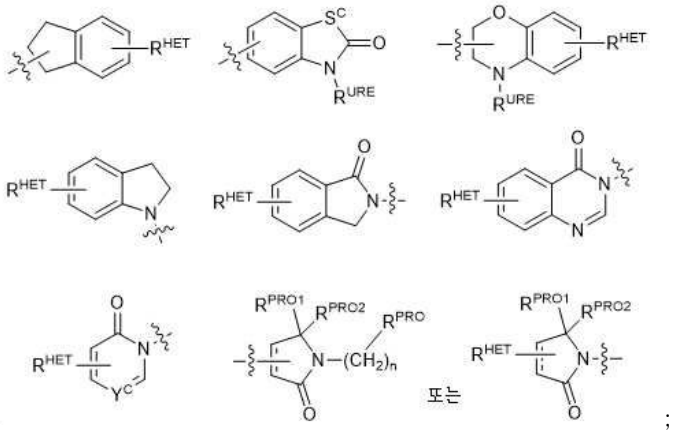
[1141] 대안적인 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$은 $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2CH_2O)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-HET 또는 $-(CH_2CH_2O)_n$-HET이고,

[1142] 여기에서,

[1143] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴은 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이되, 전술한 치환기(들)은 바람직하게는 $-(CH_2)_nOH$, C_1-C_6 알킬로부터 선택되며, 이들 자체는 추가로 CN, 할로(3개 까지의 할로기), OH, $-(CH_2)_nO(C_1$-$C_6)$알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아민으로 선택적으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(바람직하게는 F, Cl)기로 선택적으로 치환되거나,

[1144] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴기는$(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)알킬, $-(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6) 알킬, $-(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)알킬, $-(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C_1-C_6 알킬)아민으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(바람직하게는 F, Cl), CN, NO_2, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{m'}-CH_2)_n-(V)_{m'}-(C_1$-$C_6)$알킬기, $-(V)_{m'}-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG}$기로 선택적으로 치환되며, 여기에서 V는 O, S 또는 $NR_{1'}$, $R_{1'}$은 H 또는 C_1-C_3 알킬기(바람직하게는 H)이고, R^{PEG}는 H 또는 선택적으로 치환되는 C_1-C_6알킬기(카복실기로 선택적으로 치환되는 것을 포함함)이거나,

[1145] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴은 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 (치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴을 포함하는 헤테로고리로 선택적으로 치환된다:

[1146] 

;

[1147] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1148] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1149] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)

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

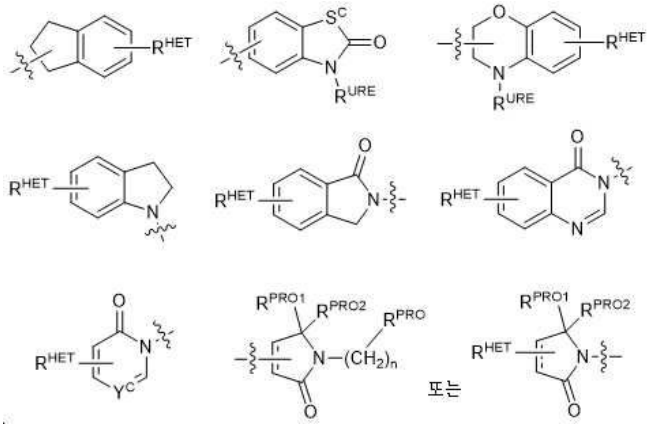
[1150] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_0-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1151] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1152] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1153] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1154] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 바람직하게는 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각은 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:

[1155] 

[1156] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1157] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1158] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하

게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1159] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 -C(O)(C_0-C_6 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1160] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C_1-C_6 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1161] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

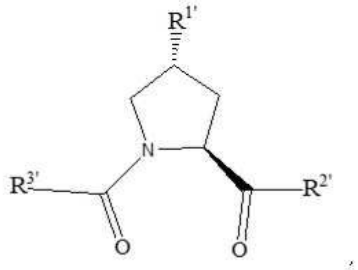
[1162] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;

[1163] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;

[1164] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고,

[1165] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 전술한 아릴 또는 HET기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1166] 또 다른 구현예에서, 바람직한 화합물은 다음의 화학 구조식에 따른 화합물을 포함한다:



ULM-i

[1167]

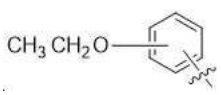
[1168] 여기에서,

[1169] ULM-i의 $R^{1'}$은 OH이거나 환자 또는 OH의 대상체 내에서 대사되는 기이고;

[1170] ULM-i의 $R^{2'}$은 -NH-CH_2-아릴-HET(바람직하게는, 메틸 치환된 티아졸에 직접적으로 연결된 페닐)이고;

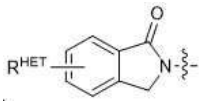
[1171] ULM-i의 $R^{3'}$은 -CH$R^{CR3'}$-NH-C(O)-R^{3P1}기 또는 -CH$R^{CR3'}$-R^{3P2} 기이고;

[1172] ULM-i의 $R^{CR3'}$은 C_1-C_4 알킬기, 바람직하게는 메틸, 이소프로필 또는 삼차-부틸이고;

[1173] ULM-i의 R^{3P1}는 C_1-C_3 알킬(바람직하게는 메틸), 선택적으로 치환된 옥세탄기(바람직하게는 메틸 치환된, -(CH_2)$_n$$OCH_3$기(n은 1 또는 2(바람직하게는 2)), 또는 

기(에틸 에테르기는 바람직하게는 페닐

잔기상에서 메타-치환됨), 모르폴리노기(2- 또는 3-위치에서 카보닐에 연결됨)이고;

[1174] ULM-i의 R^{3P2} 는  기이고;

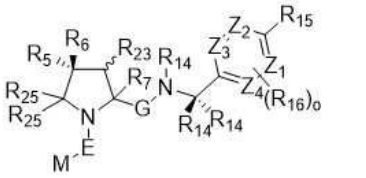
[1175] ULM-i의 아릴은 페닐이고;

[1176] ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 티아졸 또는 이소티아졸이고;

[1177] ULM-i의 R^{HET} 는 H 또는 할로기(바람직하게는 H)이며;

[1178] 또는, 전술한 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이되, 각각의 전술한 화합물은 연결기를 통하여 PTM 기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[1179] 특정 양태에서, 유비퀴틴 E3 리가아제 결합 잔기(ULM)를 포함하는 이작용성 화합물에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-j

[1180]

[1181] 여기에서,

[1182] ULM-j의 각각의 R_5 및 R_6는 독립적으로 OH, SH, 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R_5, R_6 및 이들이 부착된 탄소 원자는 카보닐을 형성하고;

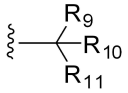
[1183] ULM-j의 R_7은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1184] ULM-j의 E는 결합부, C=O, 또는 C=S이고;

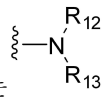
[1185] ULM-j의 G는 결합부, 선택적으로 치환된 알킬, -COOH 또는 C=J이고;

[1186] ULM-j의 J는 O 또는 N-R_8이고;

[1187] ULM-j의 R_8은 H, CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이고;

[1188] ULM-j의 M은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는  이고;

[1189] ULM-j의 각각의 R_9 및 R_{10}은 독립적으로 H; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬, ULM에 연결된 디술파이드, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나; R_9, R_{10}, 및 이들이 부착된 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[1190] ULM-j의 R_{11}은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 또는  이고;

[1191] ULM-j의 R_{12}는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1192] ULM-j의 R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카

보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이고,

[1193] ULM-j의 각각의 R_{14}은 독립적으로 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[1194] ULM-j의 R_{15}은 H, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1195] ULM-j의 R_{16}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, CN, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시이고;

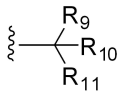
[1196] ULM-j의 각각의 R_{25}는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나; 2개의 R_{25}기 모두는 함께 취해져 옥소 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

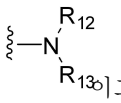
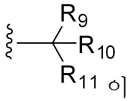
[1197] ULM-j의 R_{23}는 H 또는 OH이고;

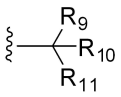
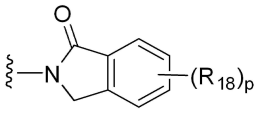
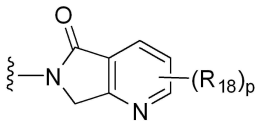
[1198] ULM-j의 Z_1, Z_2, Z_3, 및 Z_4는 독립적으로 C 또는 N이고;

[1199] ULM-j의 o는 0, 1, 2, 3 이거나 4, 또는 약학제적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이다.

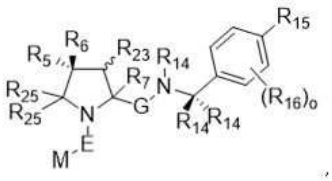
[1200] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R_7은 H, 각각의 R_{14}은 H이고, o는 0이다.

[1201] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R_7은 H, 각각의 R_{14}은 H, R_{15}은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, o는 0이다. 다른 예에서, E는 C=O이고 M은  이다.

[1202] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, R_{11}은 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는 이고, M은  이다.

[1203] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, M은  이고, R_{11}은  또는  , 각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고; p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[1204] 특정 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-k

[1205]

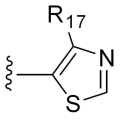
[1206] 여기에서,

[1207] ULM-k의 G는 C=J, J는 O이고;

[1208] ULM-k의 R_7은 H이고;

[1209] ULM-k의 R_{14}은 H이고;

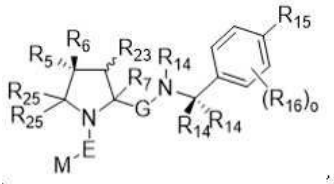
[1210] ULM-k의 o는 0이고;

[1211] ULM-k의 R_{15}는  이고;

[1212] ULM-k의 R_{17}은 H, 할로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 및 할로알킬이다.

[1213] 다른 예에서, ULM-k의 R_{17}은 알킬(예를 들어, 메틸) 또는 시클로알킬(예, 시클로프로필)이다.

[1214] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:

[1215]  ,

[1216] 여기에서,

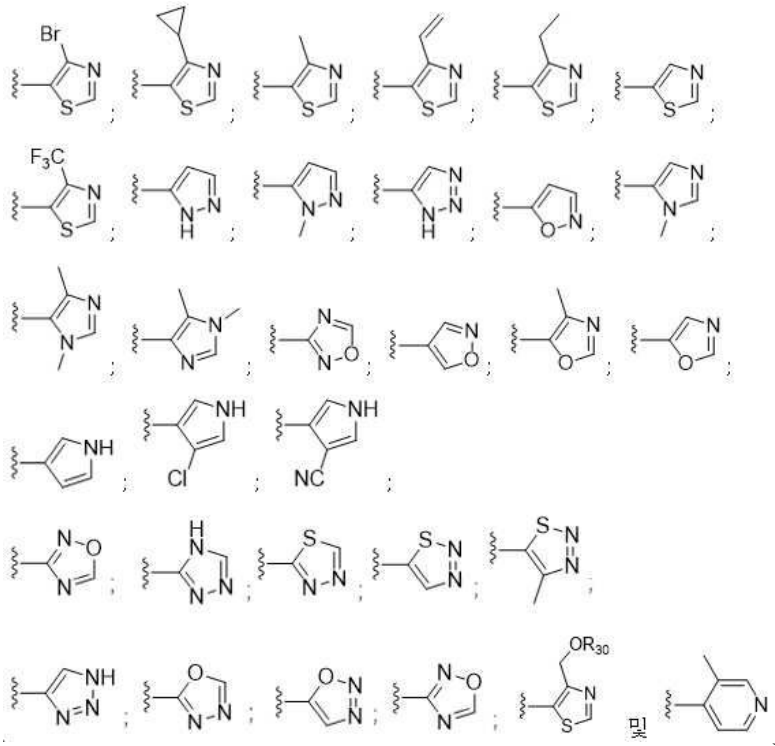
[1217] ULM-k의 G는 C=J, J는 O이고;

[1218] ULM-k의 R_7은 H이고;

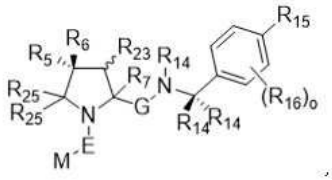
[1219] ULM-k의 R_{14}은 H이고;

[1220] ULM-k의 o는 0이고;

[1221] ULM-k의 R_{15}는:

[1222]  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 ULM-k의 R_{30}은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1223] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:

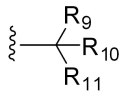


ULM-k

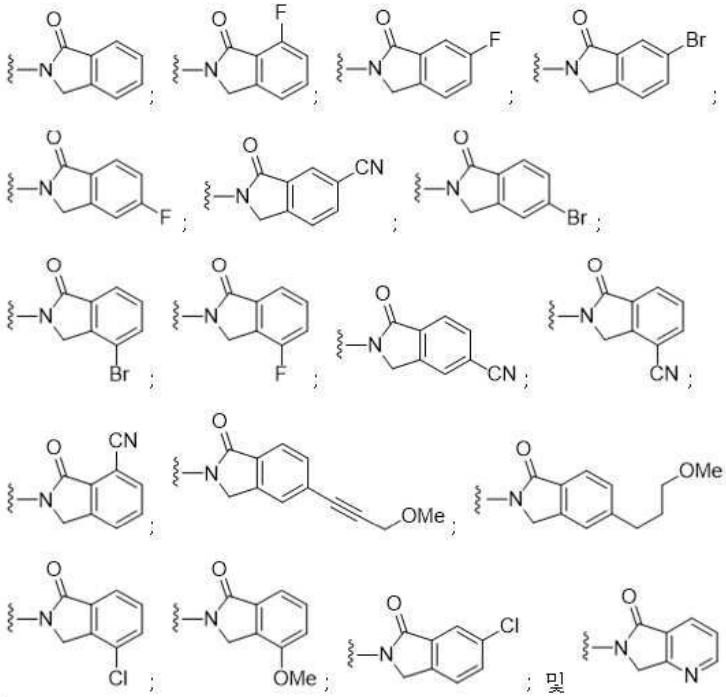
[1224]

[1225] 여기에서,

[1226] ULM-k의 E는 C=O이고;

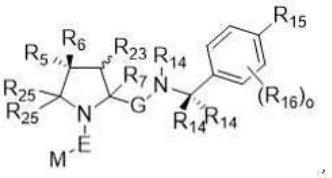
[1227] ULM-k의 M은  이고;

[1228] ULM-k의 R_{11}은:



[1229] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

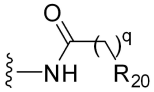
[1230] 또 다른 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조식이고,

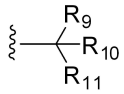


ULM-k

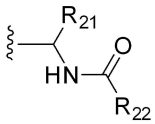
[1231]

[1232] 여기에서 ULM-k의 E는 C=O이고;

[1233] ULM-k의 R_{11}은  이고;

[1234] ULM-k의 M은  이고;

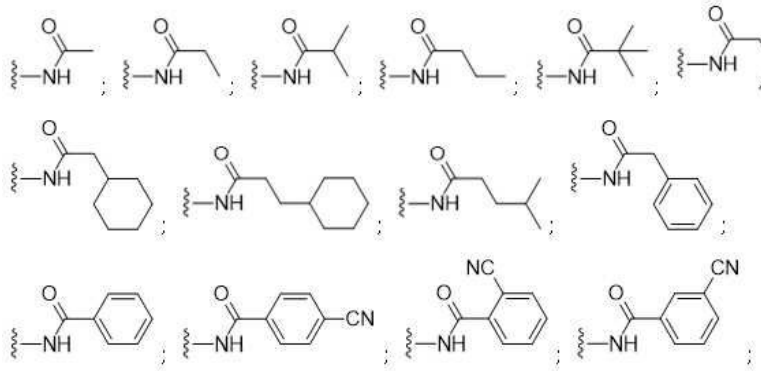
[1235] ULM-k의 q는 1 또는 2이고;

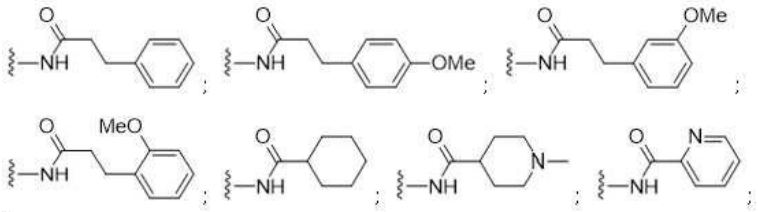
[1236] ULM-k의 R_{20}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는  이고;

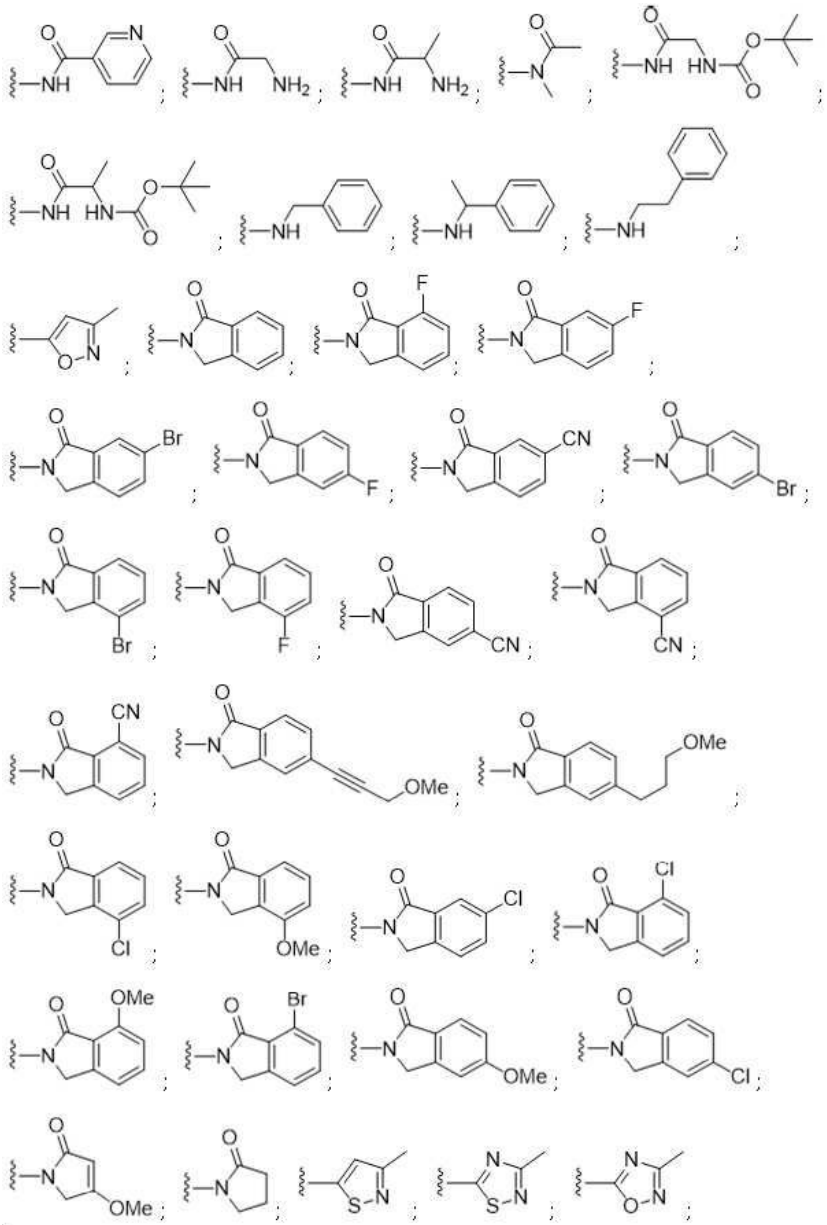
[1237] ULM-k의 R_{21}은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1238] ULM-k의 R_{22}는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 할로알킬이다.

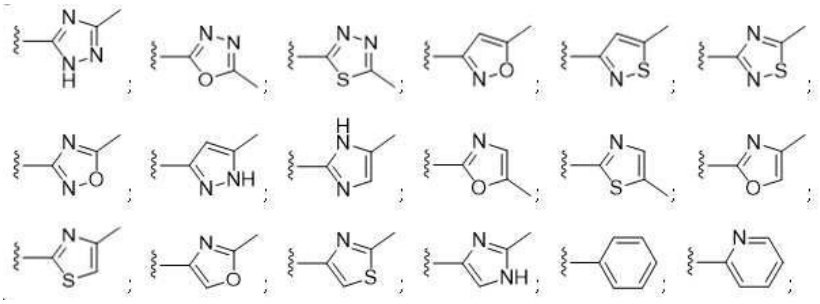
[1239] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, ULM-j 또는 ULM-k의 R_{11}은:

[1240] 

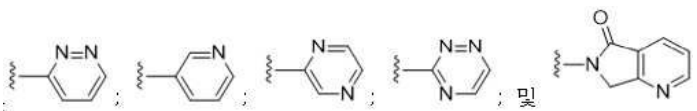
[1241] 



[1242]

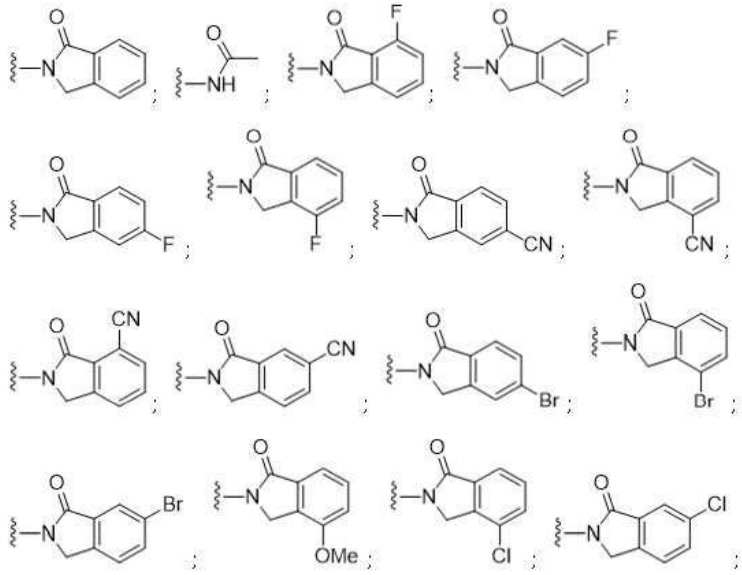


[1243]

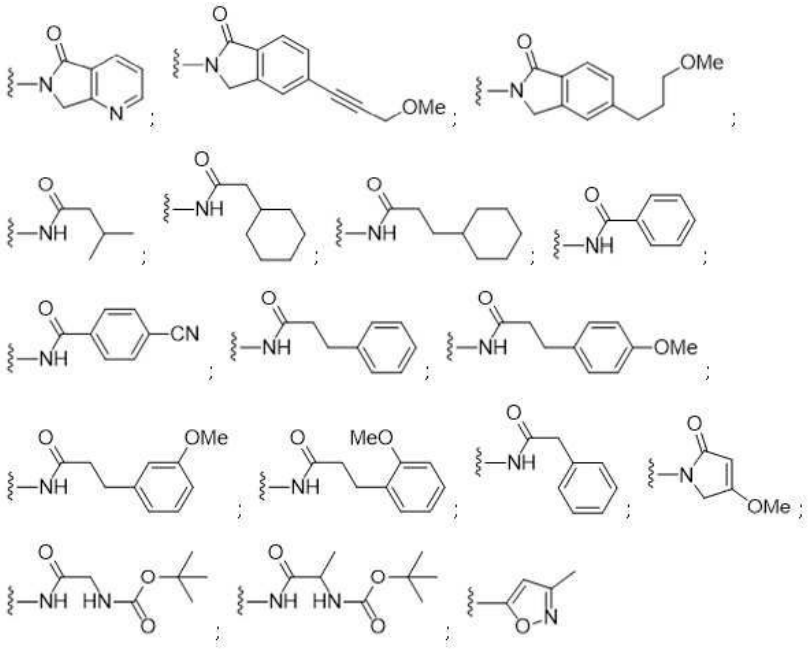


[1244] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

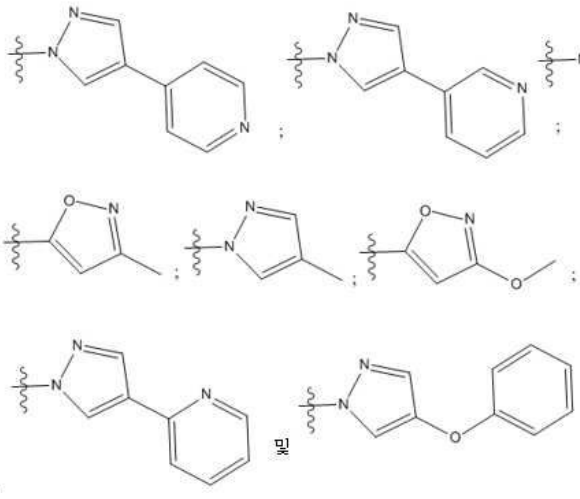
[1245] 특정 구현예에서, ULM-j 또는 ULM-k의 R_{11}은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



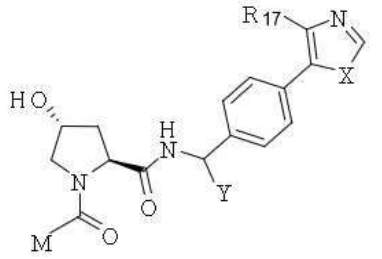
[1246]



[1247]



[1248] 특정 구현예에서, ULM(또는 존재할 경우 ULM')은 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-l

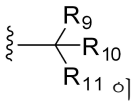
[1249]

[1250] 여기에서,

[1251] ULM-l의 X는 O 또는 S이고;

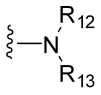
[1252] ULM-l의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

[1253] ULM-l의 R_{17}은 H, 메틸, 에틸, 히독시메틸 또는 시클로프로필이고;

[1254] ULM-l의 M은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  이고;

[1255] ULM-l의 R_9은 H이고;

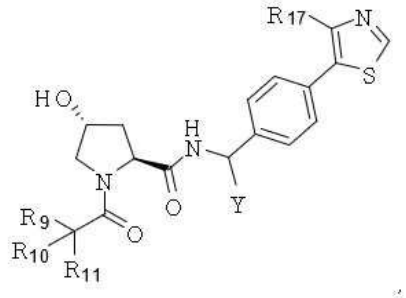
[1256] ULM-l의 R_{10}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬 또는 시클로알킬이고;

[1257] ULM-l의 R11은 선택적으로 치환된 헤테로방향족, 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 아릴 또는  이고;

[1258] ULM-l의 R_{12}는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1259] ULM-l의 R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이다.

[1260] 일부 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-m

[1261]

[1262] 여기에서,

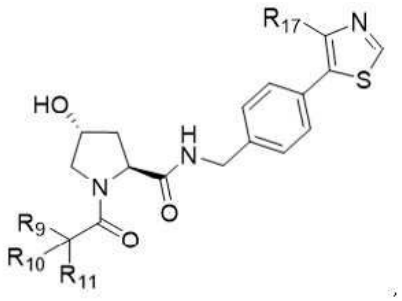
[1263] ULM-m의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

[1264] ULM-m의 R_9은 H이고;

[1265] ULM-m의 R_{10}은 이소프로필, 삼차-부틸, 이차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[1266] ULM-m의 R_{11}은 선택적으로 치환된 아미드, 선택적으로 치환된 이소인돌리논, 선택적으로 치환된 이소옥사졸, 선택적으로 치환된 헤테로고리이다.

[1267] 본 발명의 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-n

[1268]

[1269] 여기에서,

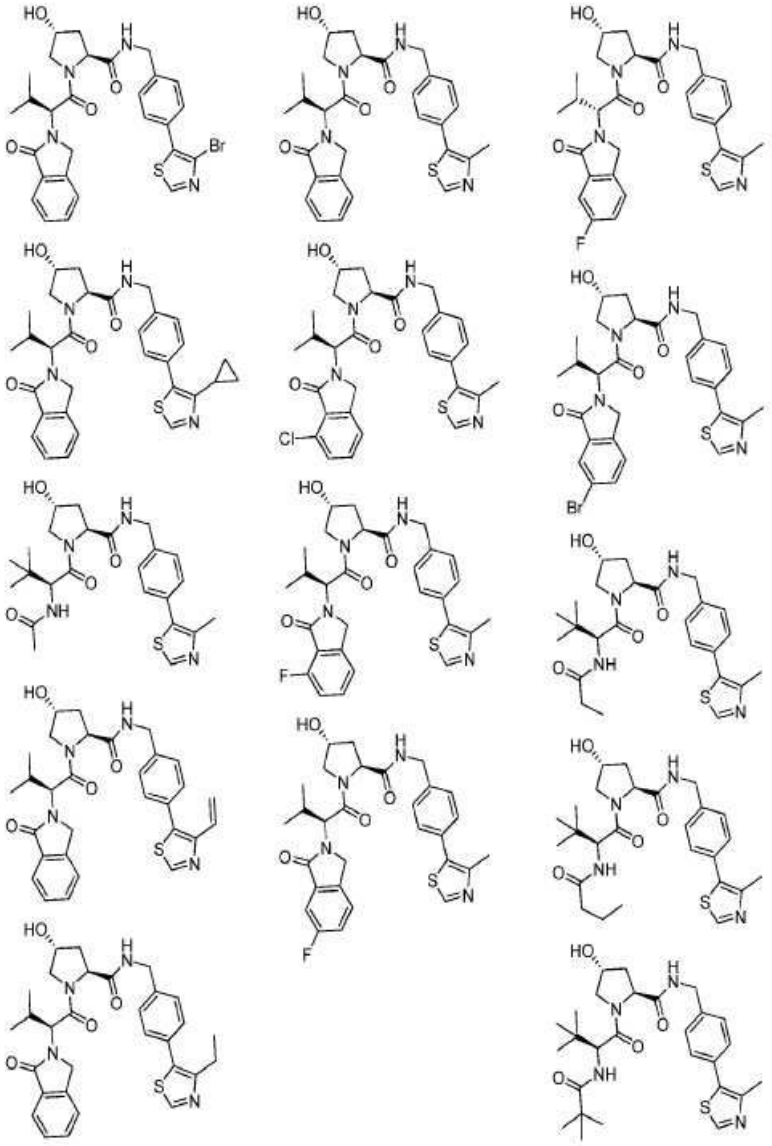
[1270] ULM-n의 R_{17}은 메틸, 에틸, 또는 시클로프로필이고;

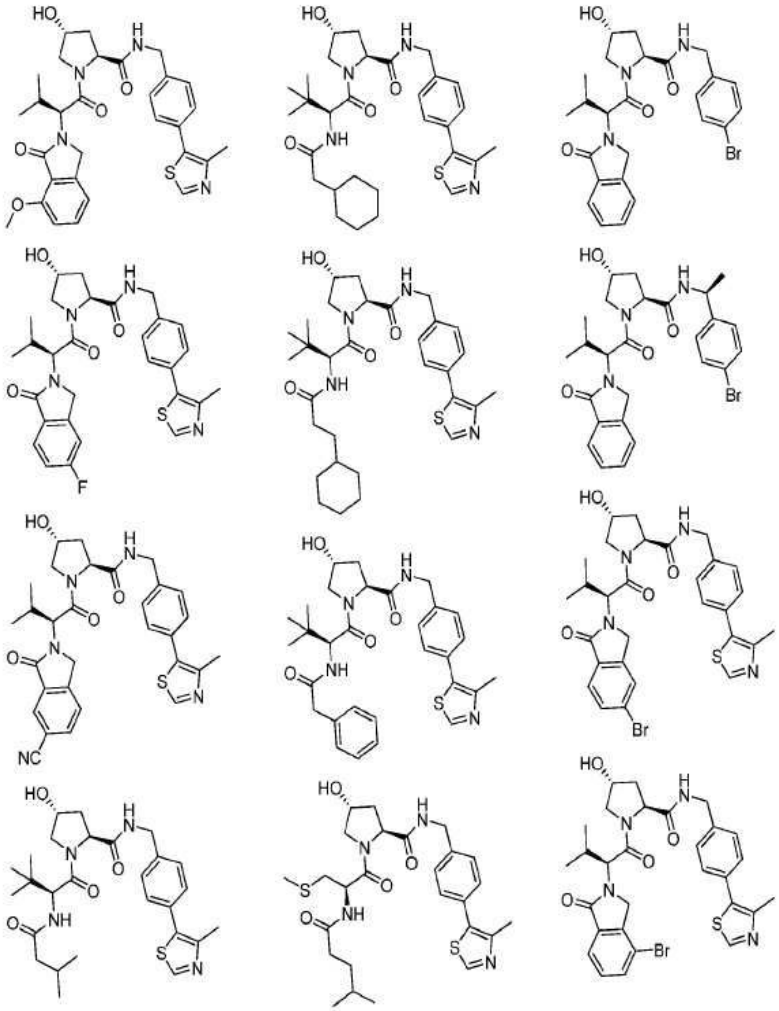
[1271] ULM-n의 R_9, R_{10}, 및 R_{11}은 전술한 바와 같다. 다른 예에서, R_9 H이고;

[1272] ULM-n의 R_{10}은 H, 알킬, 또는 시클로알킬(바람직하게는, 이소프로필, 삼차-부틸, 이차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실)이다.

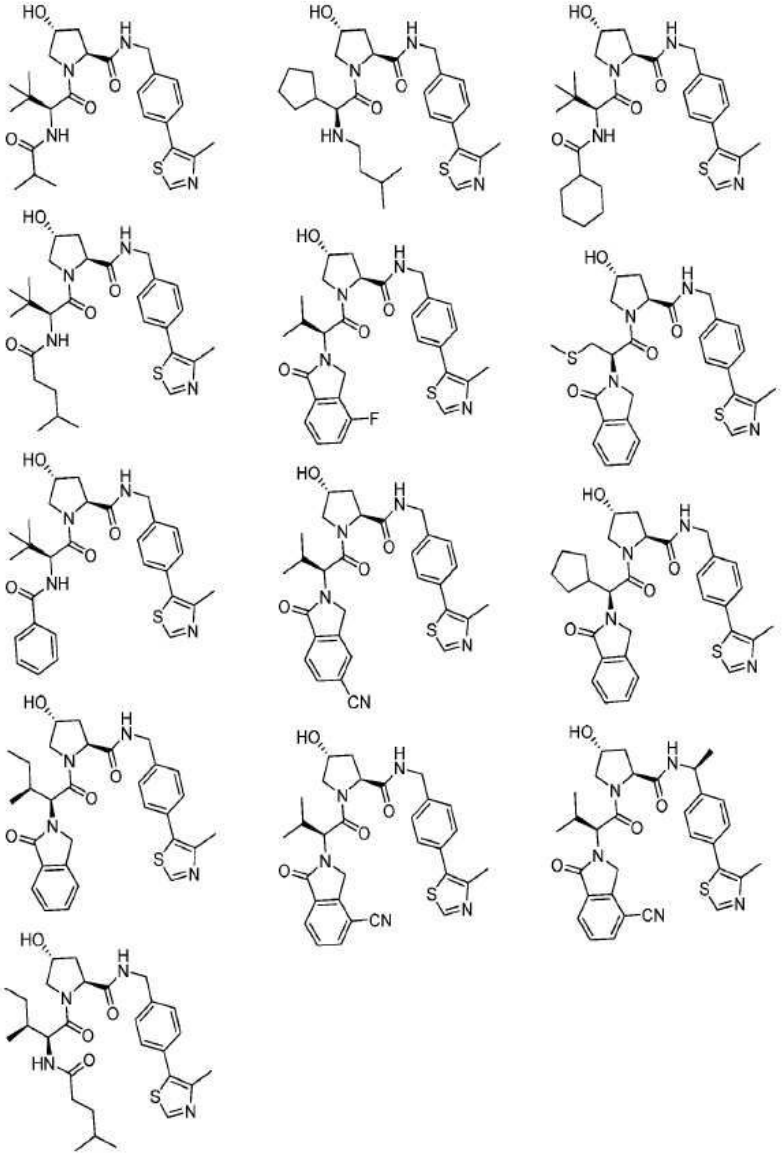
[1273] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매 또는 이의 다형체일 수 있다. 또한, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 결합부를 통하거나 화학적 연결기에 의해 PTM에 직접적으로 결합될 수 있다.

[1274] 본 발명의 특정 양태에서, ULM 잔기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

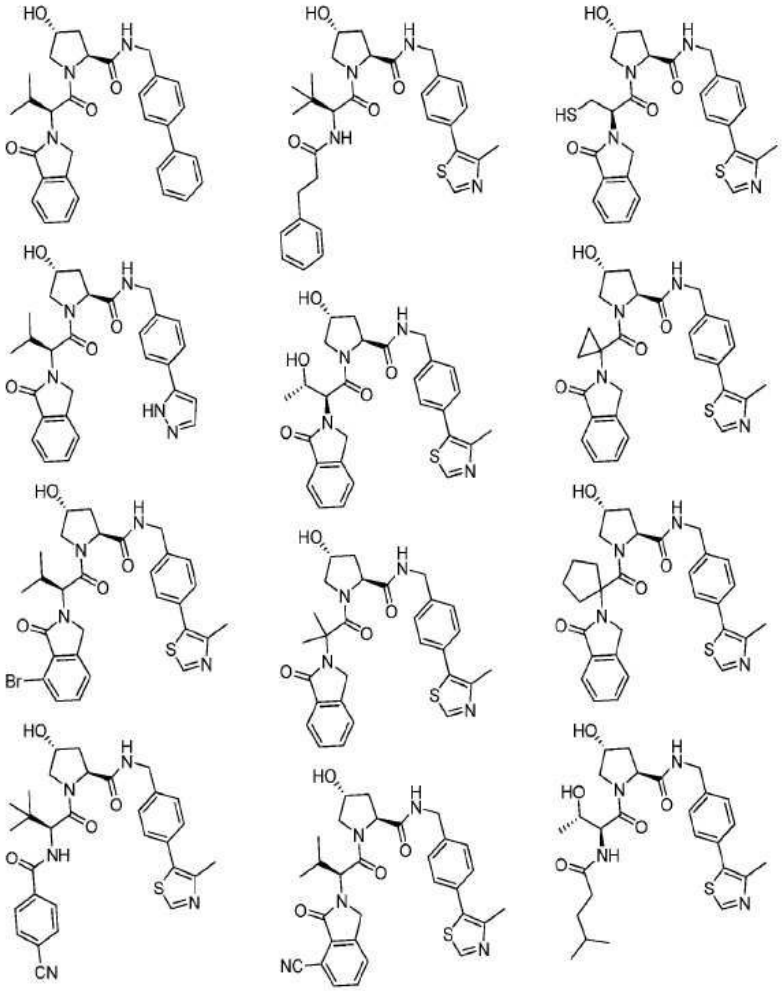
[1275] 



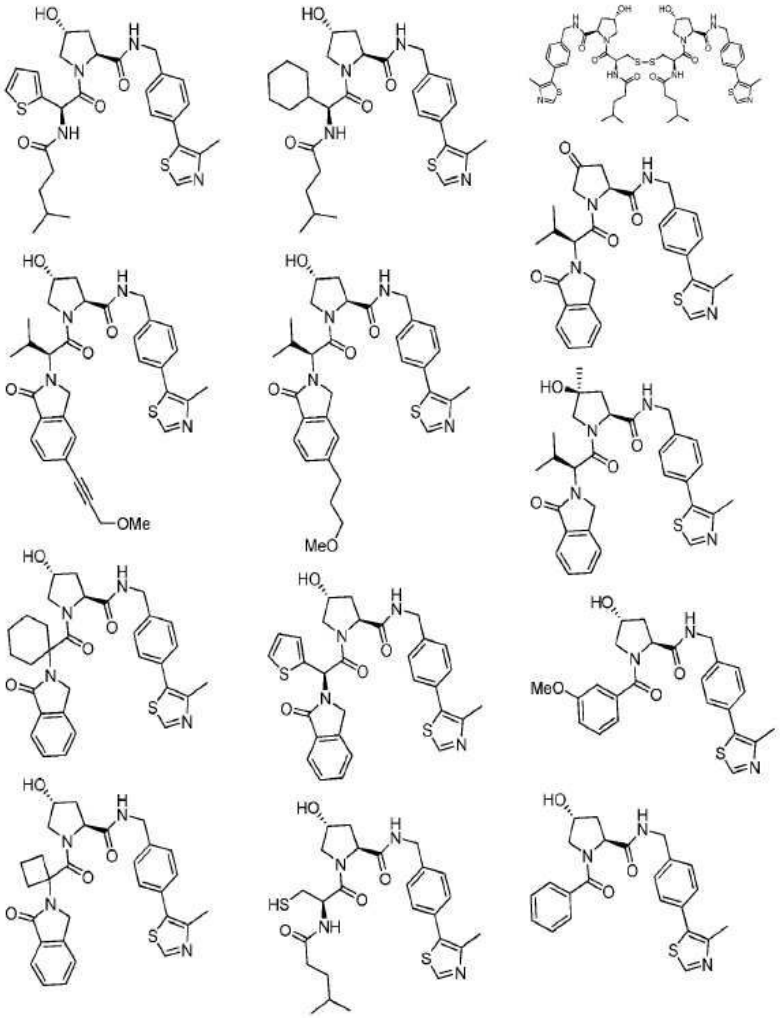
[1276]



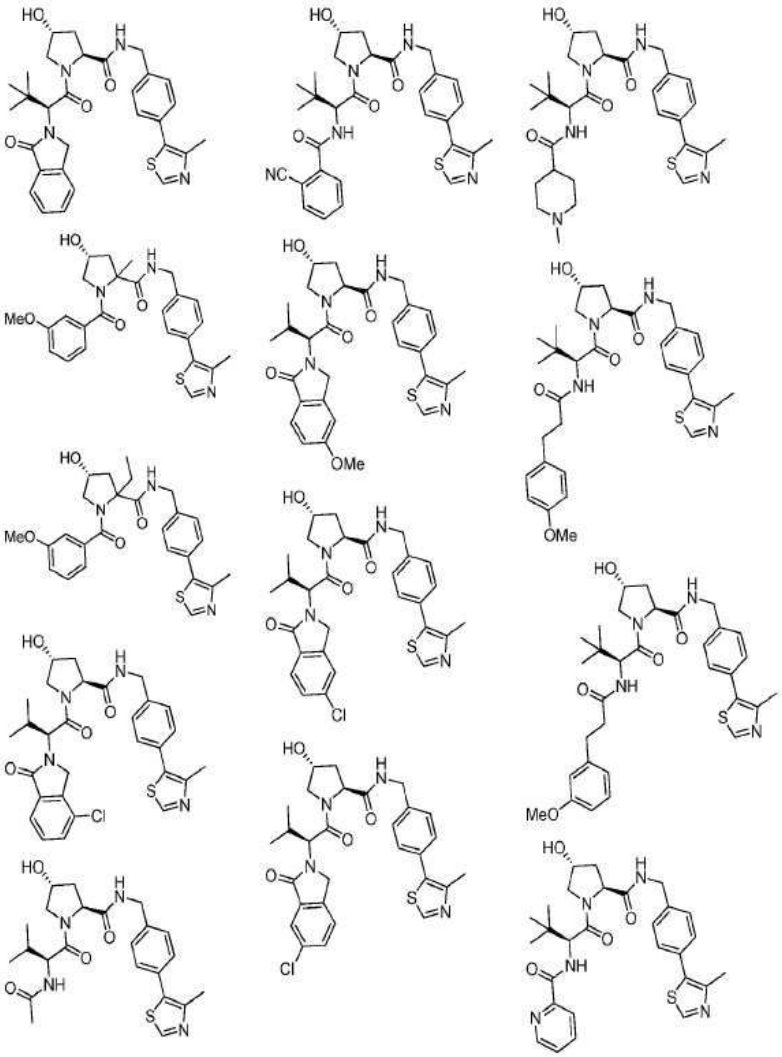
[1277]



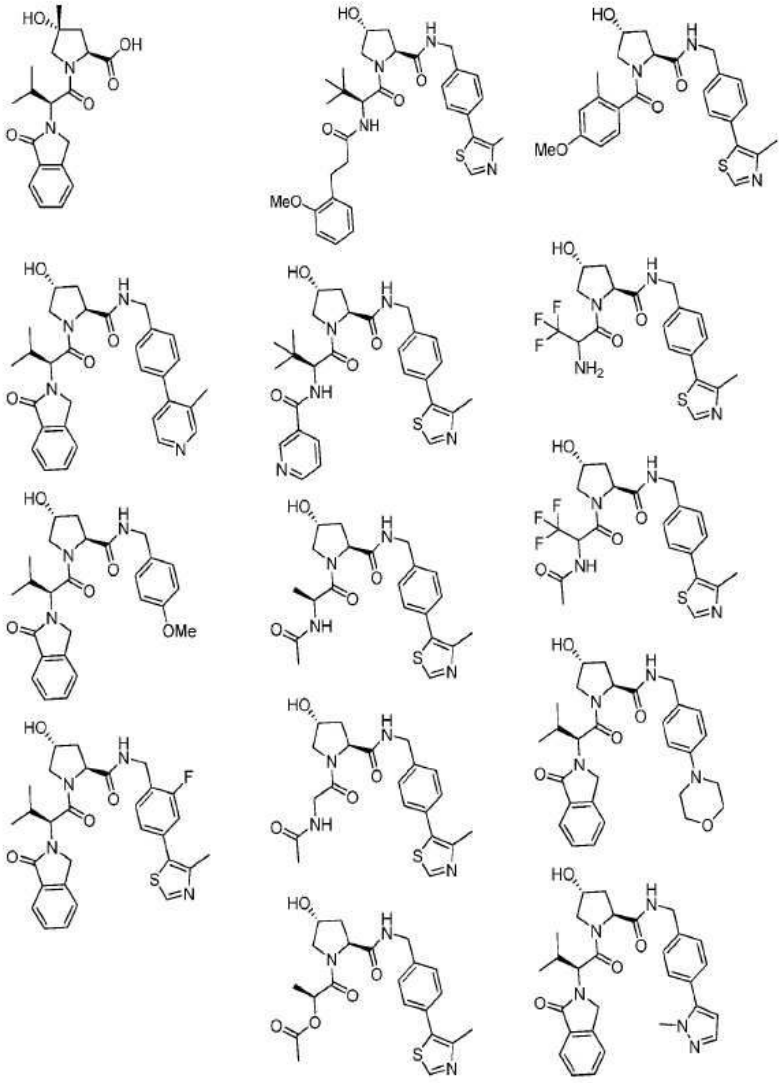
[1278]



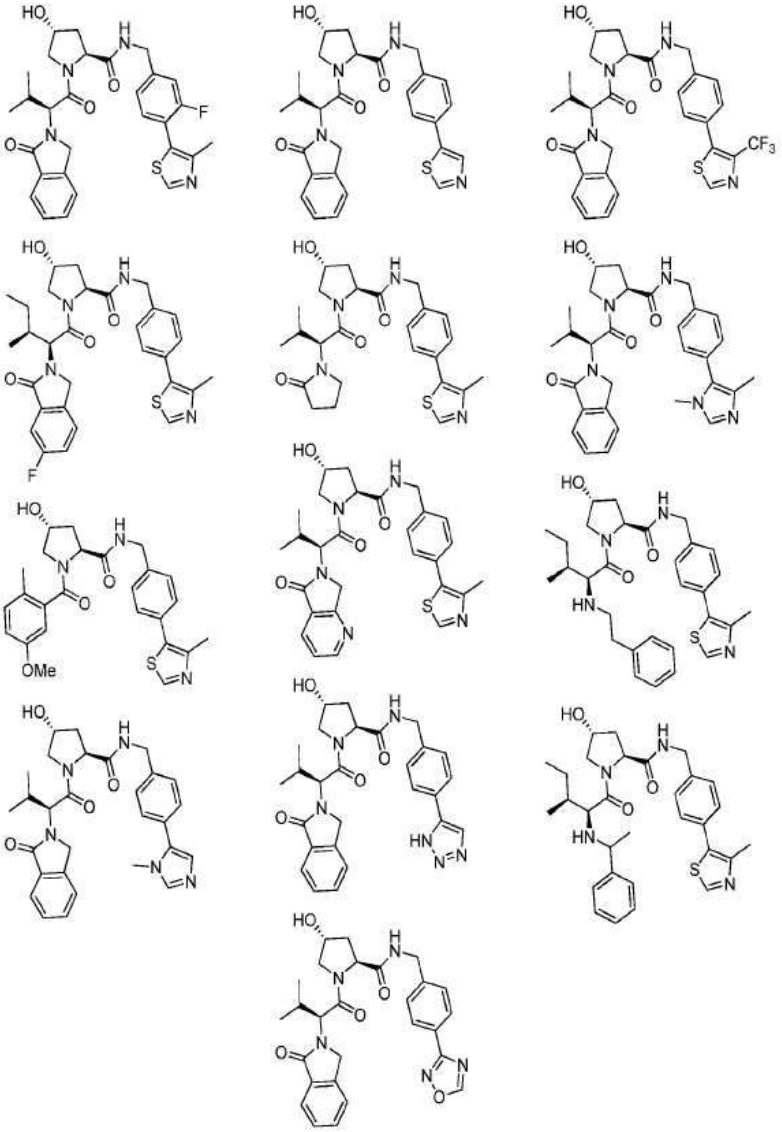
[1279]



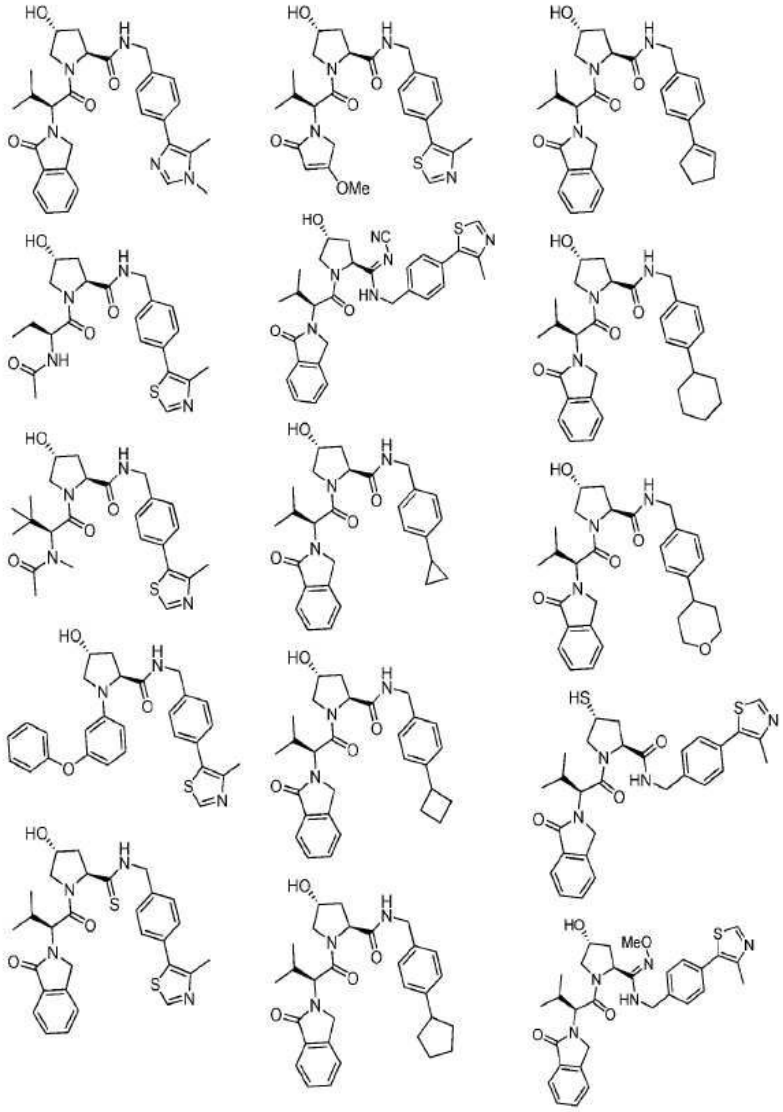
[1280]



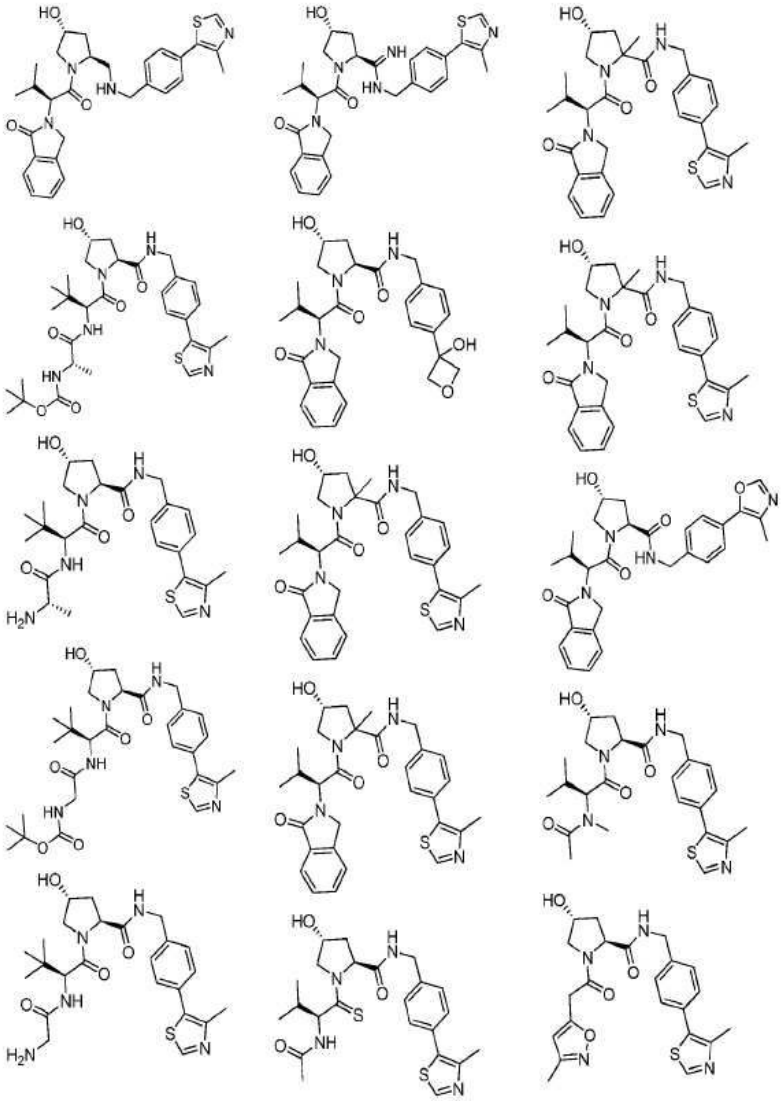
[1281]



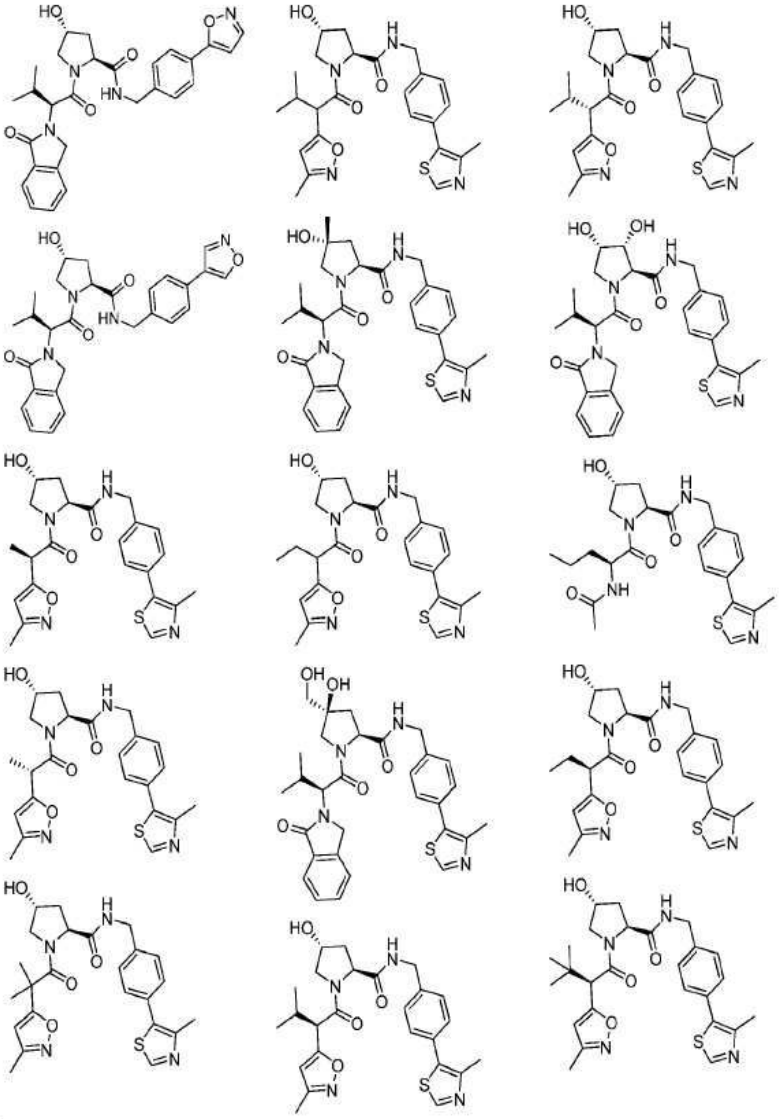
[1282]

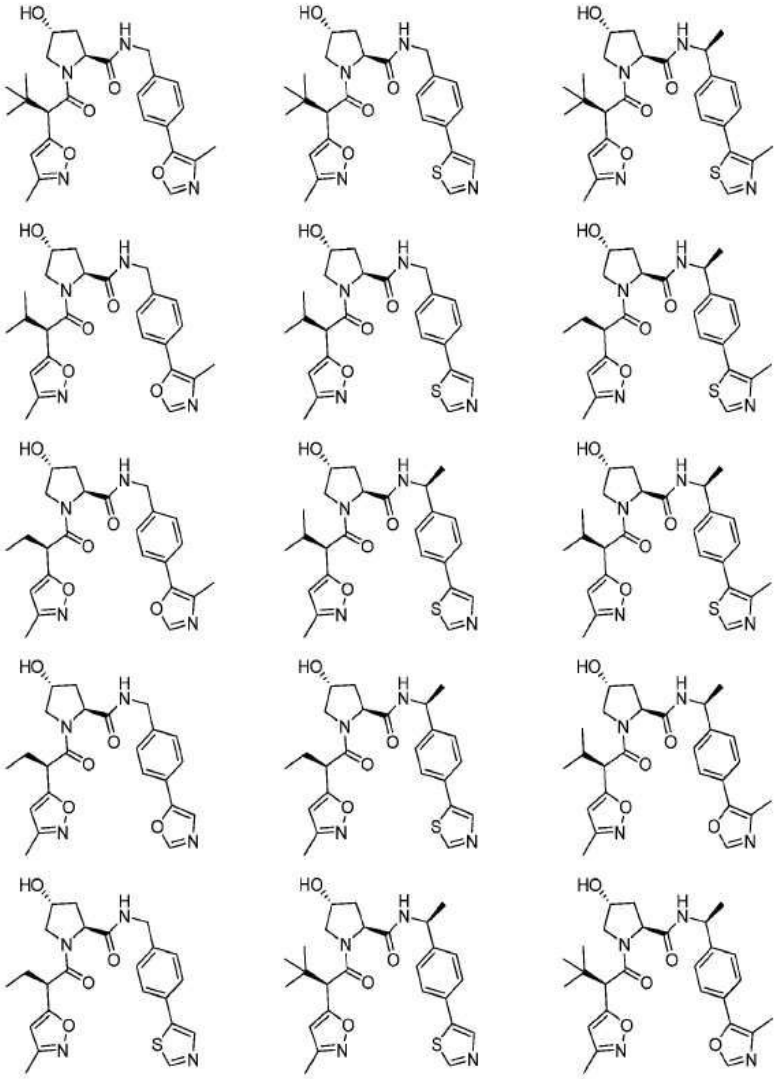


[1283]

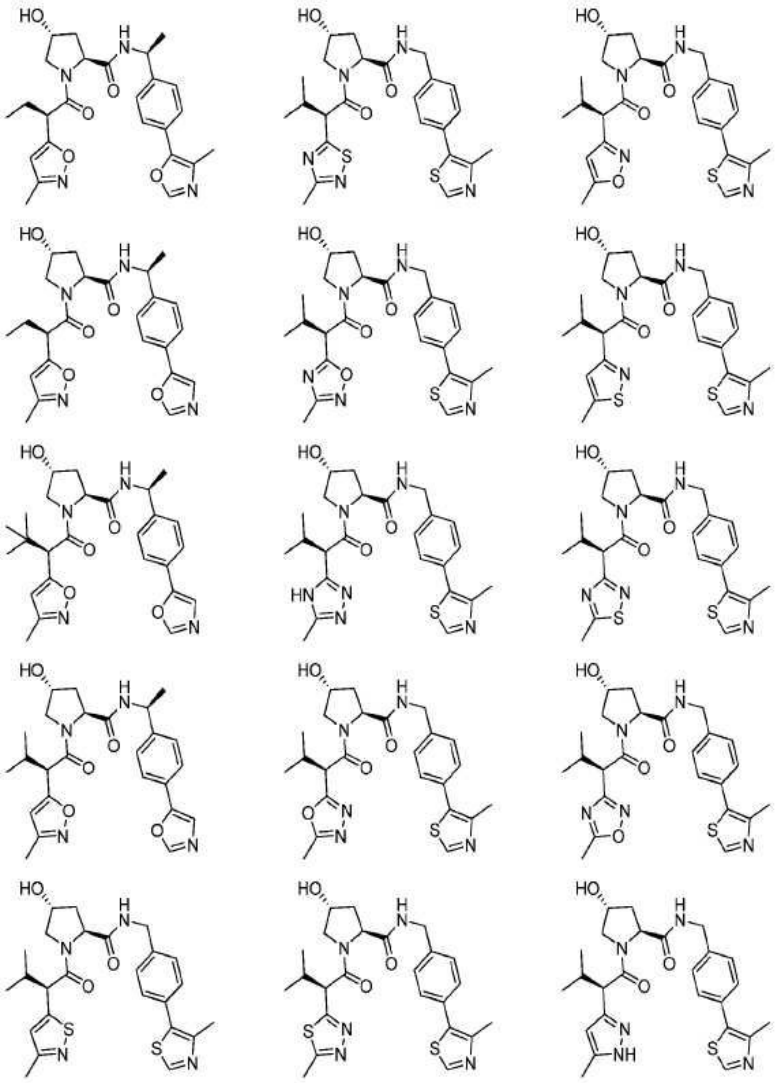


[1284]

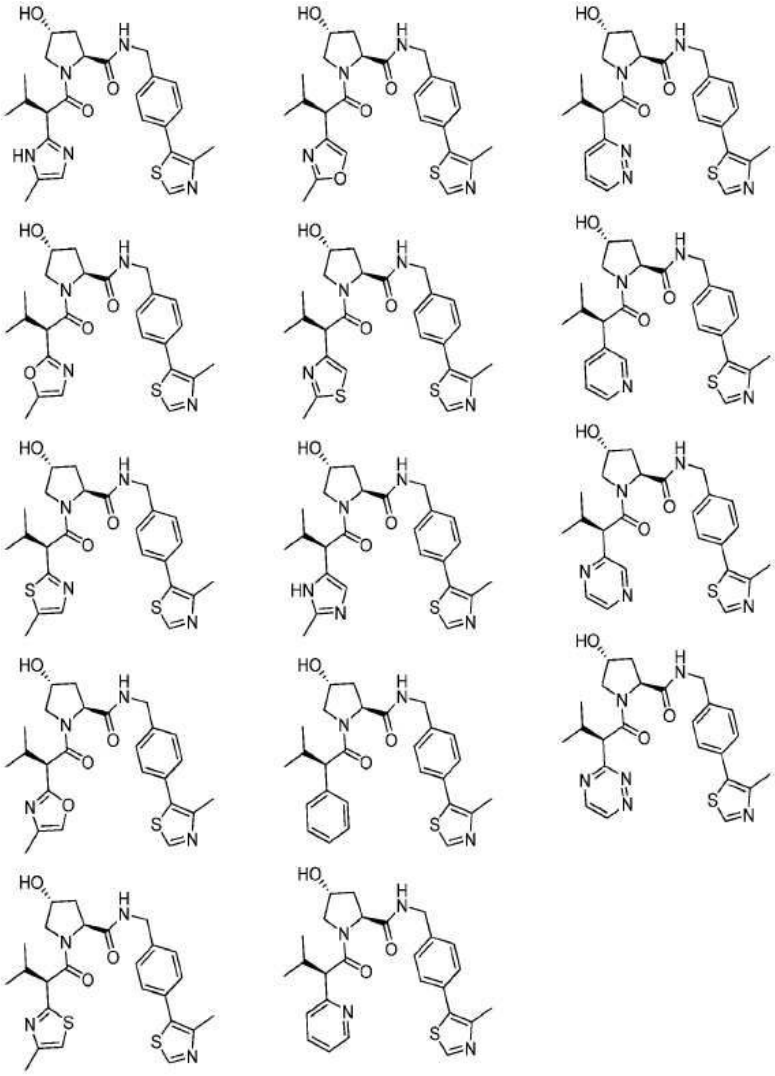
[1285] 



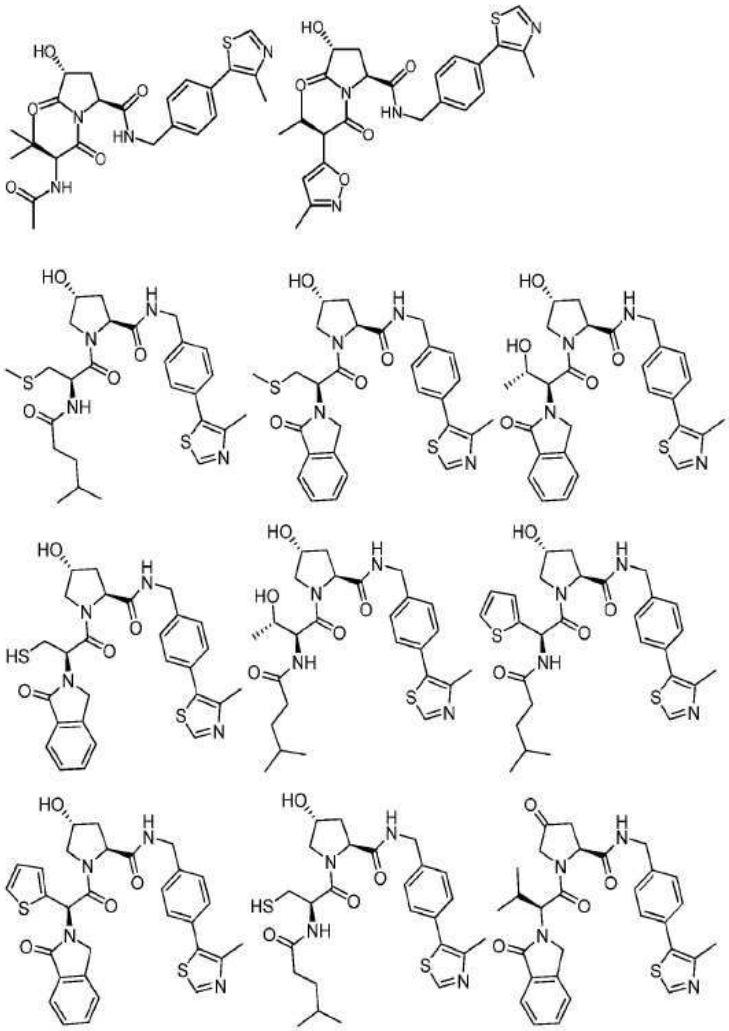
[1286]



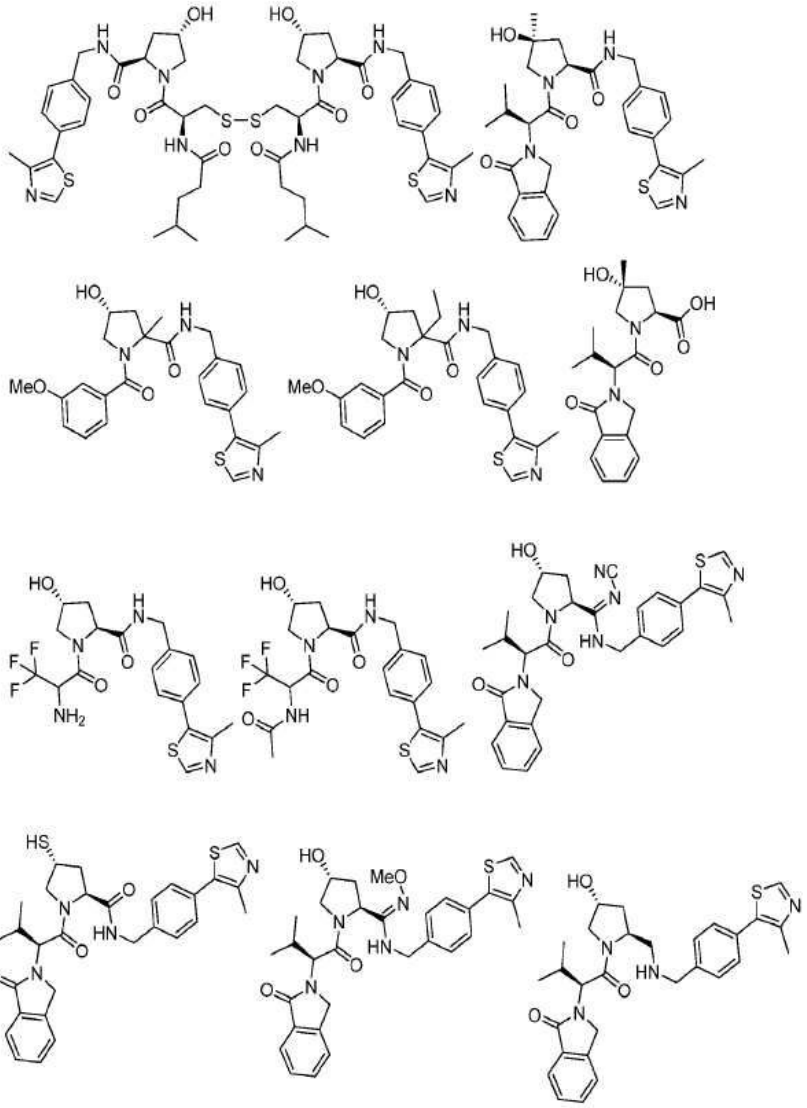
[1287]



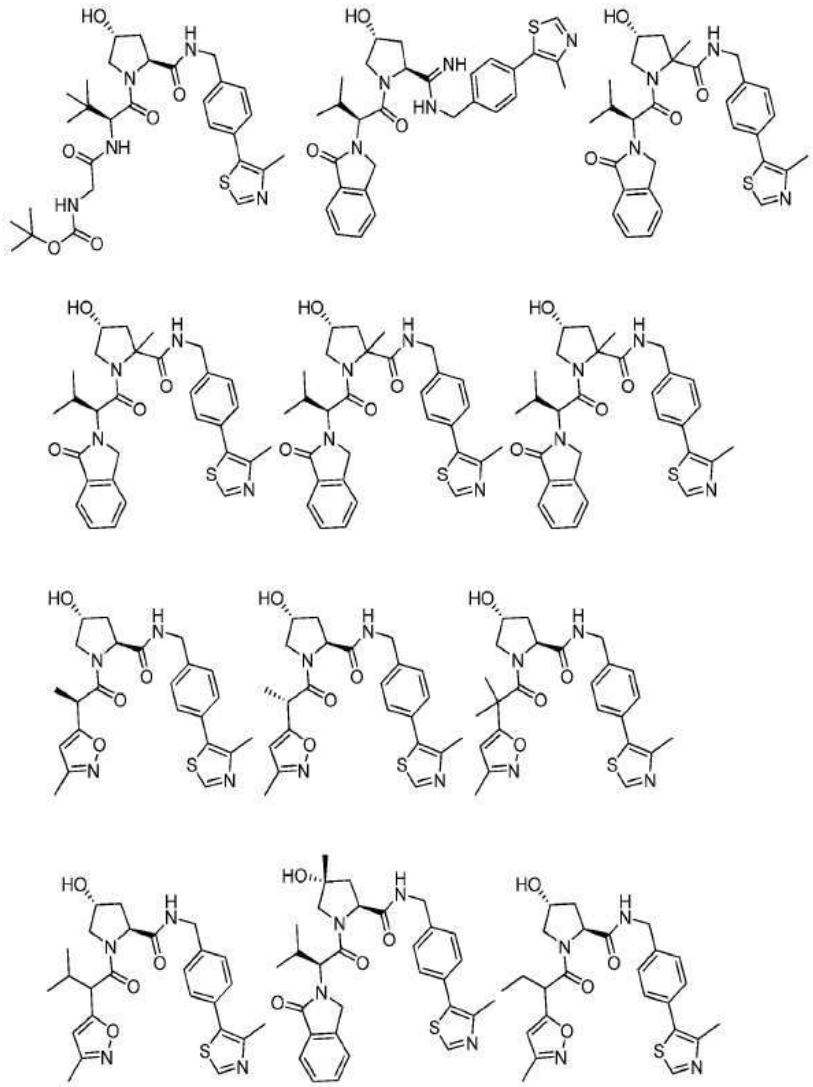
[1288]



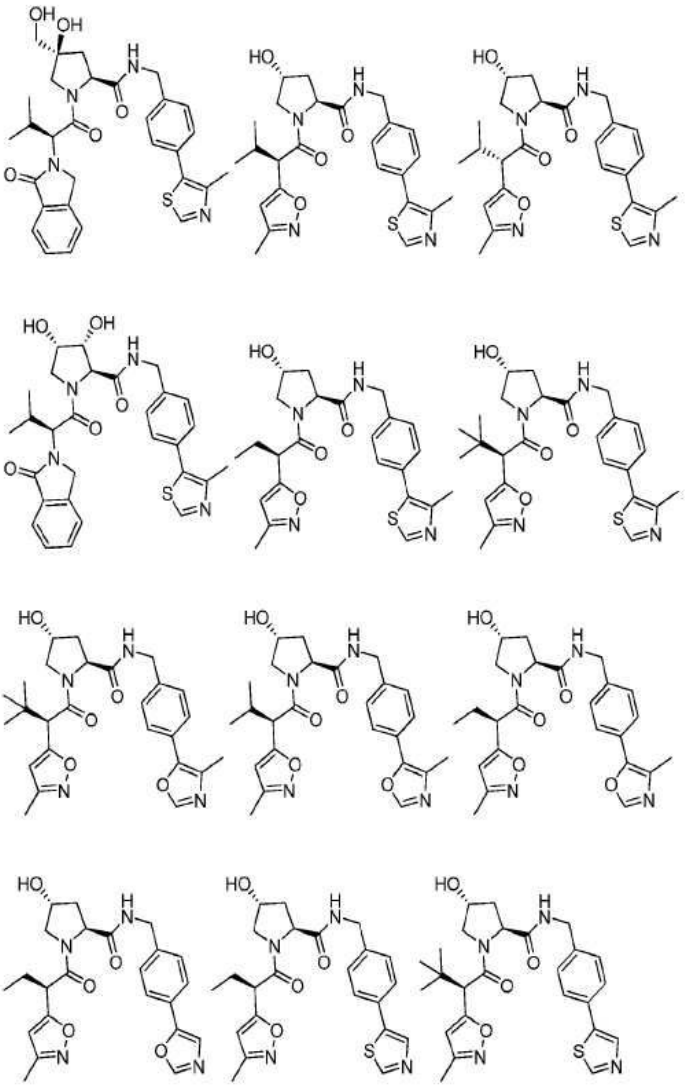
[1289]



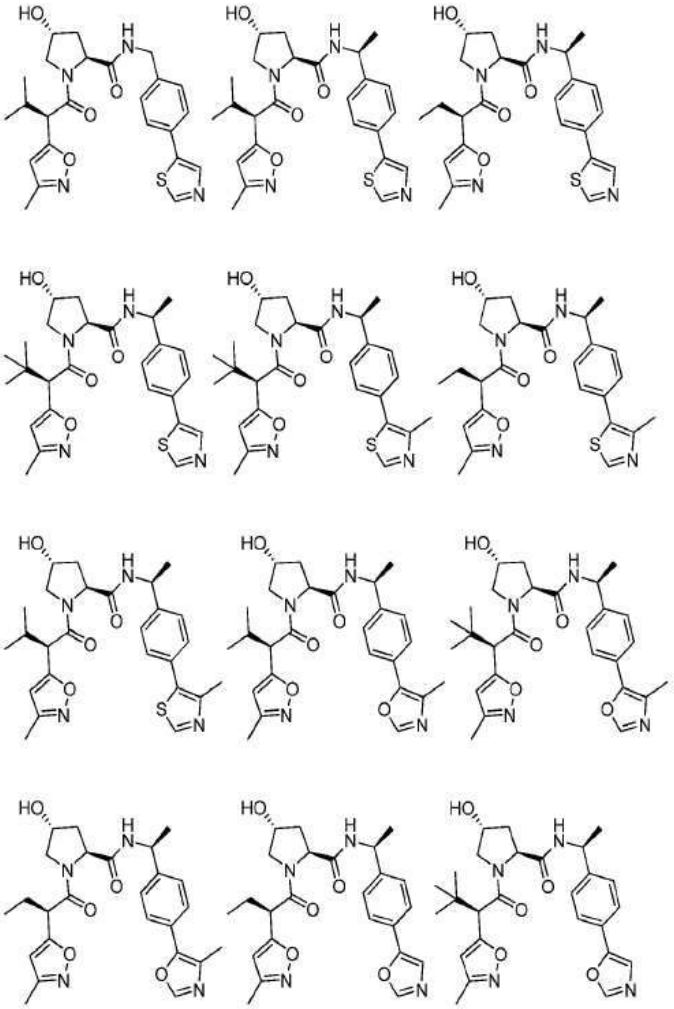
[1290]



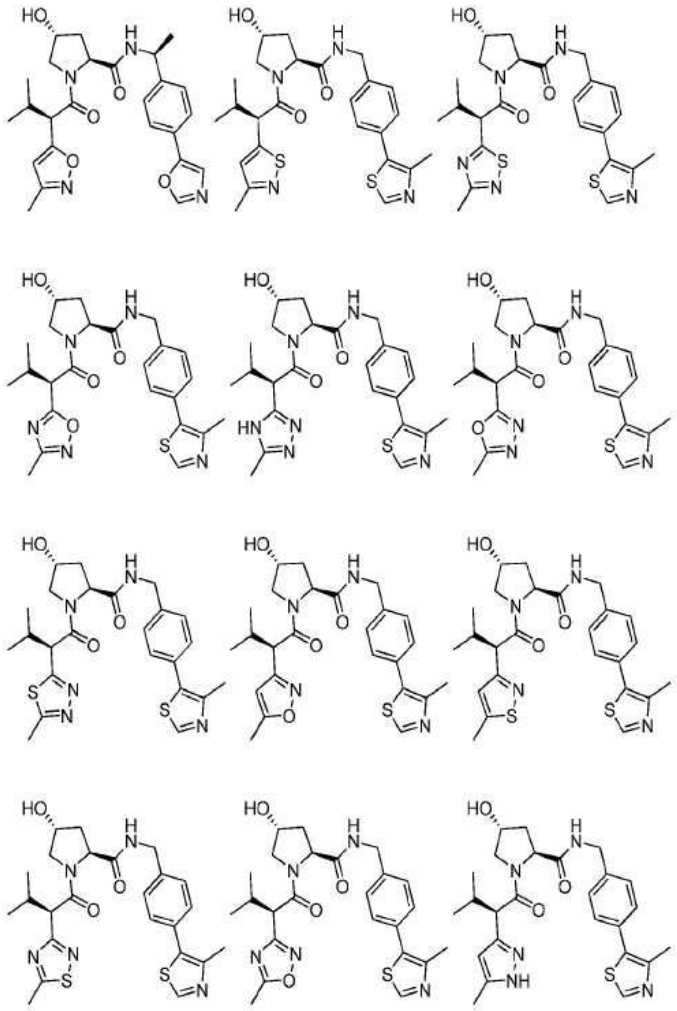
[1291]

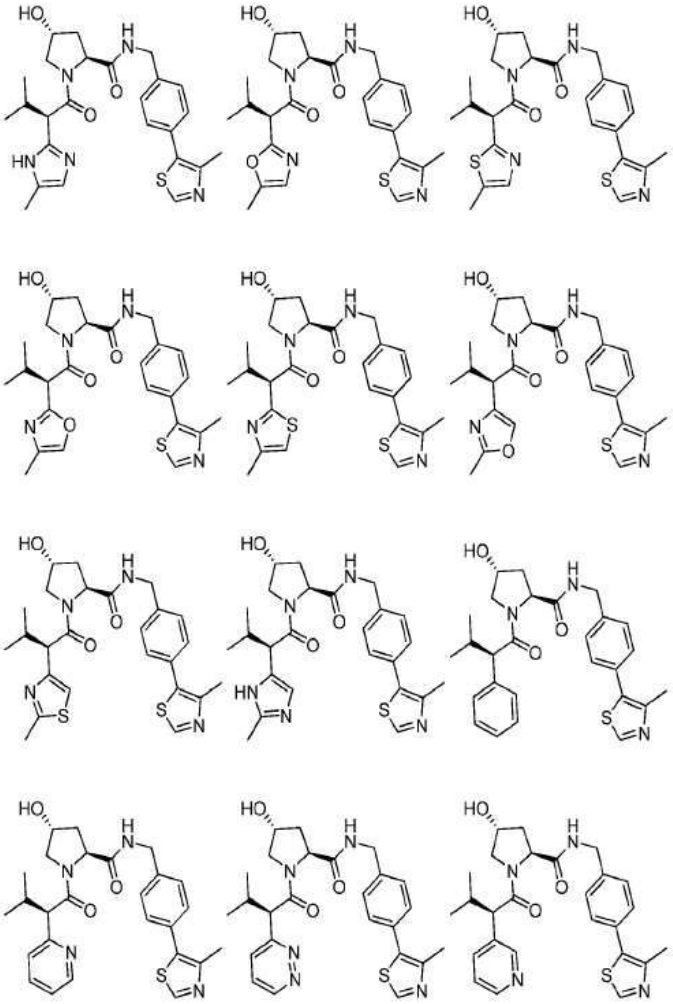


[1292]

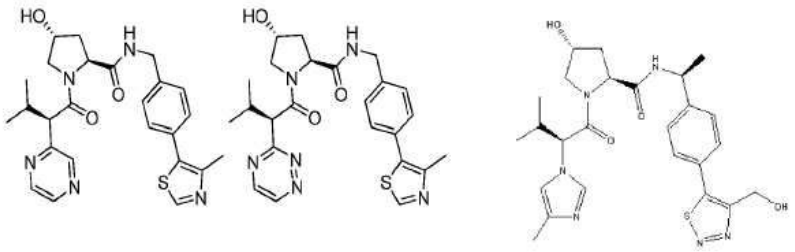


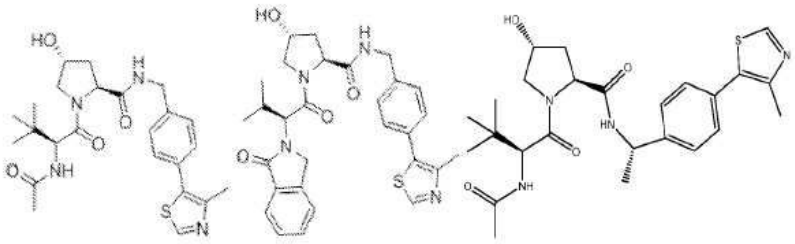
[1293]

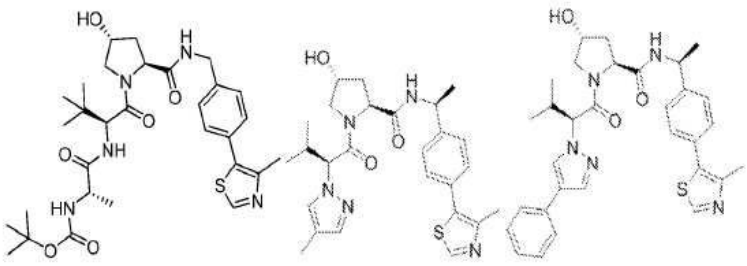
[1294] 

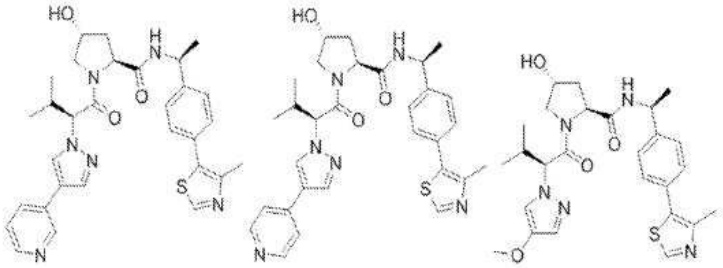


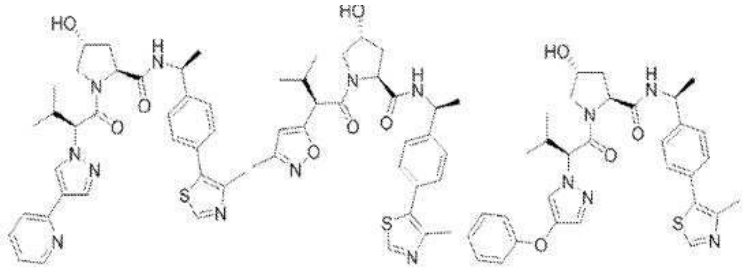
[1295]

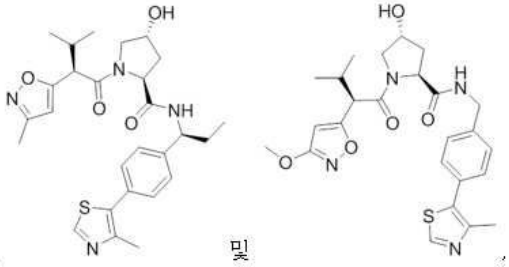






[1296] 

[1297] 

[1298] 
및

[1299] 여기에서, VLM은, 본원에 기술된 바와 같이, 선택적으로 아민, 에스테르, 에테르, 알킬 또는 알콕시와 같은 임의의 적절한 작용기를 통해, 예를 들어 아릴, 헤테로아릴, 페닐, 또는 인돌기의 페닐을 포함하는 임의의 적절한 위치에서, PTM에 연결될 수 있다.

[1300] **<u>예시적인 연결기</u>**

[1301] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 화학적 연결기(L)를 통해 하나 이상의 ULM(예를 들어, CLM, VLM, MLM, ILM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나)에 화학적으로 연결되거나 결합된 하나 이상의 PTM을 포함한다. 소정의 구현예에서, 연결기 L은 하나 이상의 공유 결합된 구조 단위(예를 들어, $-A^L_1...(A^L)_q-$ 또는 $-(A^L)_q-$)를 포함하는 기이다(여기에서 A_1은 PTM에 결합되는 기이고, $(A^L)_q$는 ULM에 결합되는 기임).

[1302] 소정의 구현예에서, 연결기 L은 $-(A^L)_q-$로부터 선택된다:

[1303] $(A^L)_q$는 ULM 잔기, PTM 잔기, 또는 이들의 조합에 연결된 기이고;

[1304] 연결기의 q는 1 이상의 정수이고;

[1305] 각각의 A^L은, 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C_{3-11} 시클로알킬, 0 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}헤테로시클릴, 0 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 아릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2}는, 각각 독립적으로 또 다른 기와 선택적으로 연결되어 0 내지 4개의 R^{L5}기로 선택적으로 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성함)으로부터 독립적으로 선택되고;

[1306] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}은 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{1-8}시클로알킬, SC_{1-8}시클로알킬, NHC_{1-8}시클로알킬, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)(C_{1-8}$알킬), $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)_2$, CC-C_{1-8}알킬, CCH, CH=CH(C_{1-8}알킬), $C(C_{1-8}$알킬$)$=CH(C_{1-8}알킬), $C(C_{1-8}$알킬$)$=$C(C_{1-8}$알킬$)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$알킬$)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$알킬$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 할로겐, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}알킬, $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, $SONHC_{1-8}$알킬, $SON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $CONHC_{1-8}$알킬, $CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)CONH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH(C_{1-8}$알킬), $NHCON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2NH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}$알킬), NH $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH SO_2NH_2임.

[1307] 특정 구현예에서, 연결기의 q는 0 이상의 정수이다. 특정 구현예에서, q는 1 이상의 정수이다.

[1308] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 2보다 큰 경우, $(A^L)_q$는 ULM에 연결되는 기이고, A^L_1 및 $(A^L)_q$는 연결기(L)의 구조 단위를 통해 연결된다.

[1309] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 2인 경우, $(A^L)_q$는 A^L_1 및 ULM에 연결된 기이다.

[1310] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 1인 경우, 연결기 L의 구조는 $-A^L_1-$이고, A^L_1은 ULM 잔기 및 PTM 잔기에 연결된 기이다.

[1311] 특정 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

[1312] $-NR(CH_2)_n-$(저급 알킬)-, $-NR(CH_2)_n-$(저급 알콕실)-, $-NR(CH_2)_n-$(저급 알콕실)$-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-$(저급 알콕실)-(저급 알킬)$-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-$(시클로알킬)-(저급 알킬)$-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-$(헤테로 시클로알킬)-, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(저급 알킬)$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(헤테로 시클로알킬)$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$아릴$-O-CH_2-$,

$-NR(CH_2CH_2O)_n-$(헤테로 아릴)$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(시클로 알킬)$-O-$(헤테로 아릴)$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(시클로 알킬)$-O-$아릴$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(저급 알킬)$-NH-$아릴$-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(저급 알킬)$-O-$아릴$-CH_2$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$시클로알킬$-O-$아릴$-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$시클로알킬$-O-$(헤테로아릴)$-$, $-NR(CH_2CH_2)_n-$(시클로알킬)$-O-$(헤테로고리)$-CH_2$, $-NR(CH_2CH_2)_n-$(헤테로고리)$-$(헤테로고리)$-CH_2$, $-N(R1R2)-$(헤테로고리)$-CH_2$; 여기에서

[1313] 연결기의 n은 0 내지 10일 수 있고;

[1314] 연결기의 R은 H, 저급 알킬일 수 있고;

[1315] 연결기의 R1 및 R2는 연결 N을 갖는 고리를 형성할 수 있다.

[1316] 특정 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:

[1317] $-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

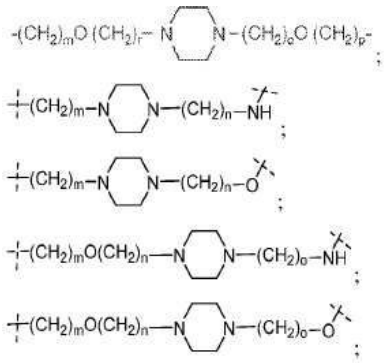
[1318] $-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

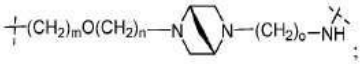
[1319] $-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

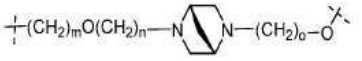
[1320] $-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

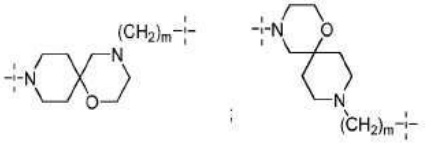
[1321] $-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

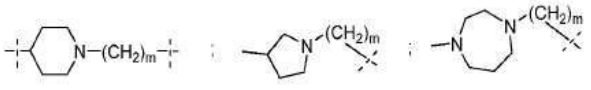
[1322] $-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$;

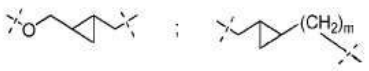
[1323] 

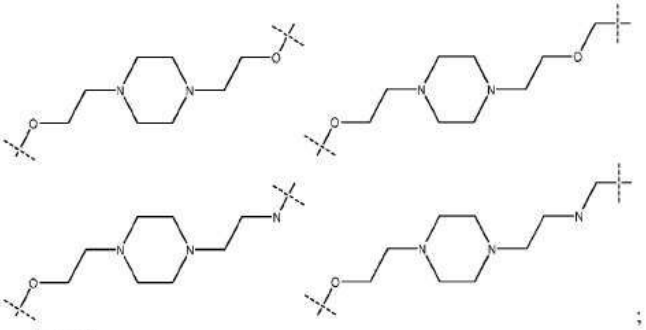

;

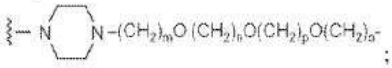

;

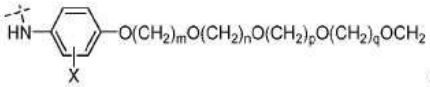

;

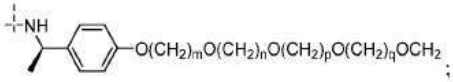

;

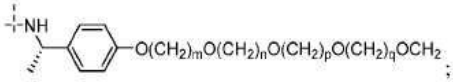

;


;

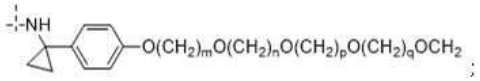

;

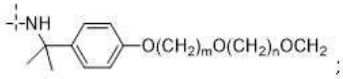

;

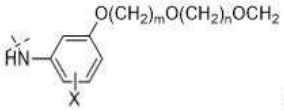

;

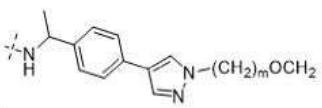

;

[1324] 
;


;

[1325] 
;


; 및

[1326] 
;

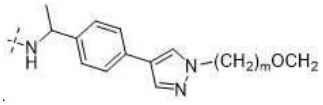
[1327] 여기에서,

[1328] 연결기의 m, n, o, p, q, 및 r은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

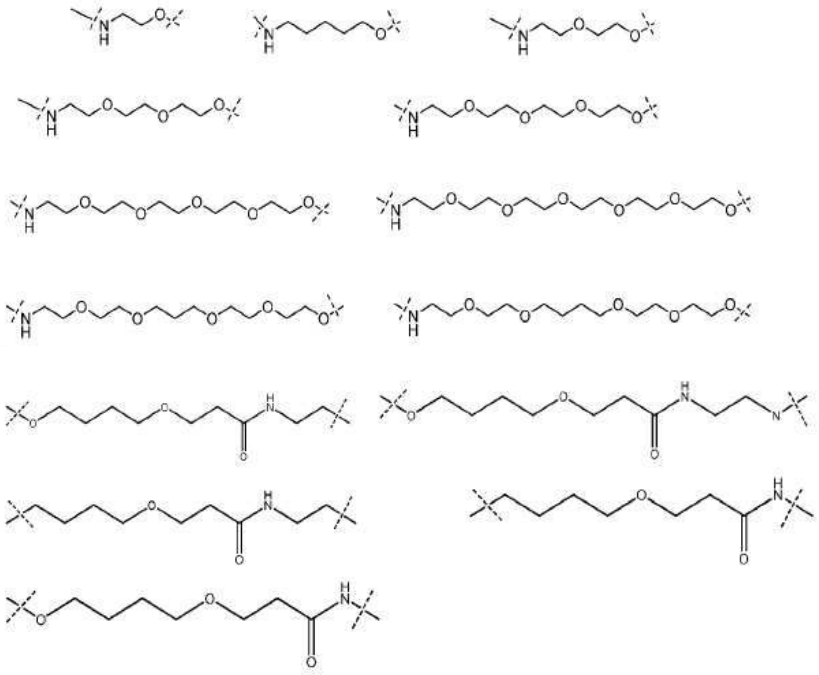
[1329] 위의 수가 0일 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없고;

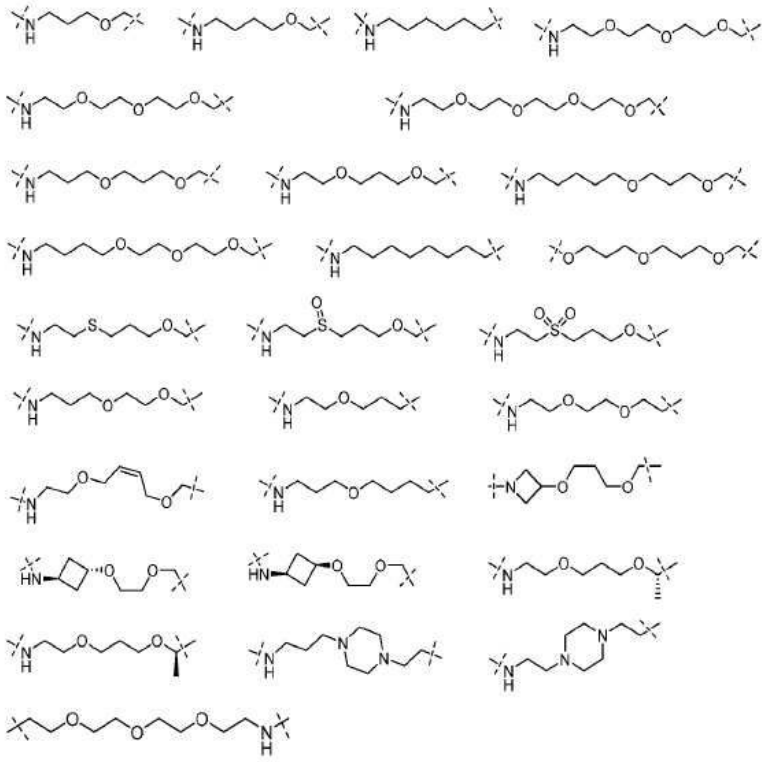
[1330] 연결기의 R은 H, 메틸 및 에틸이고;

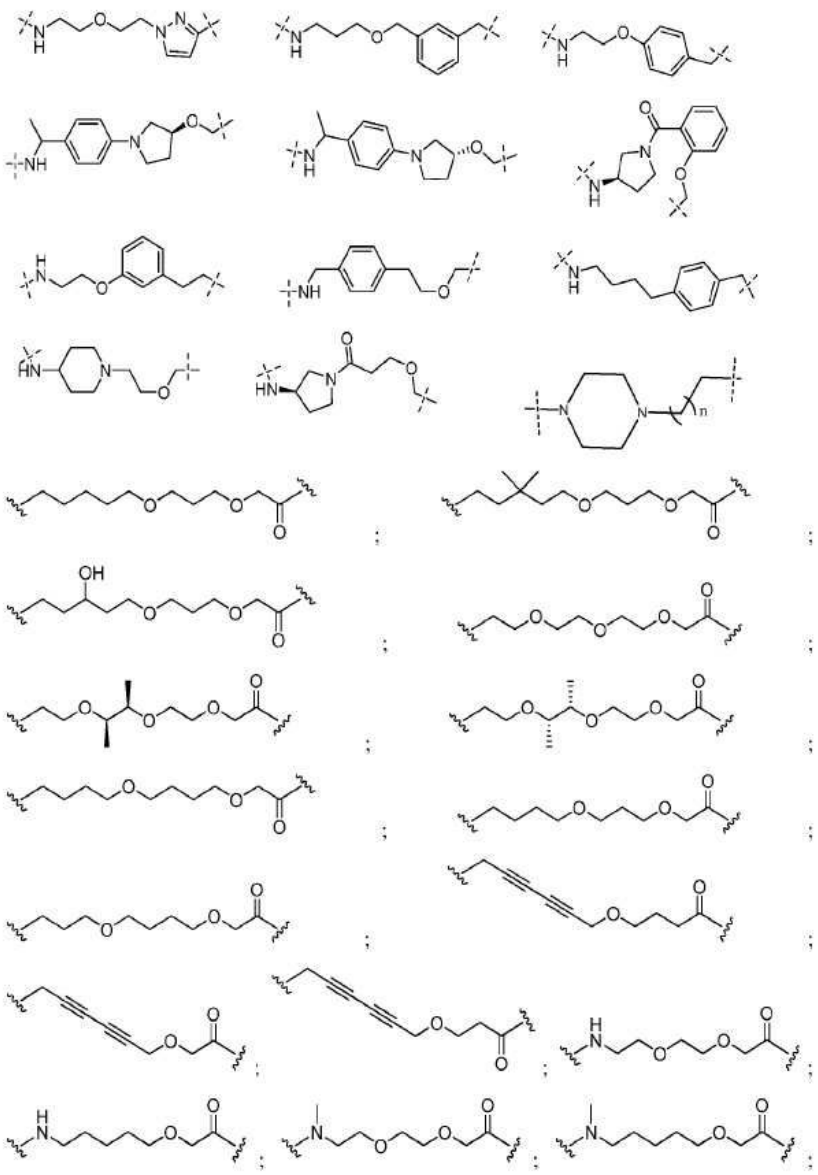
[1331] 연결기의 X는 H 및 F이며;

[1332] 

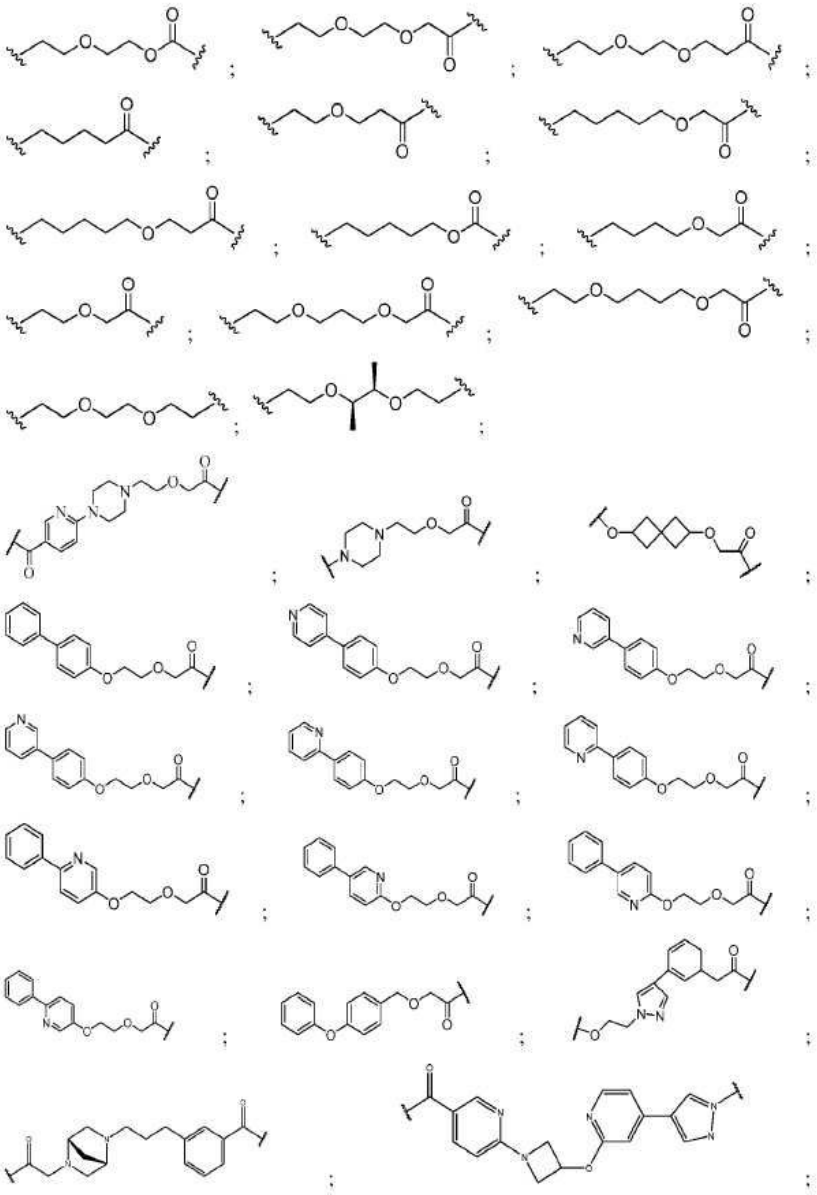
[1333] 연결기의 m은 2, 3, 4, 5일 수 있고,

[1334] 

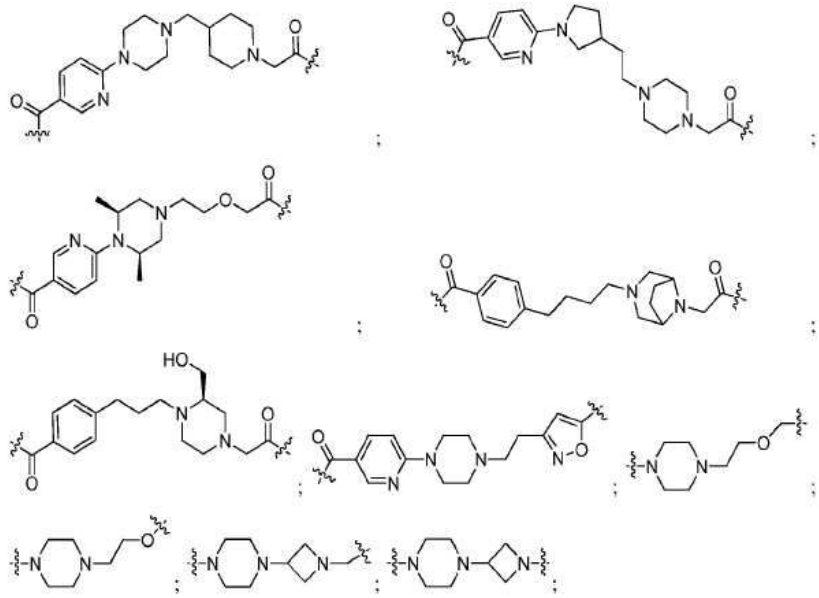
[1335] 



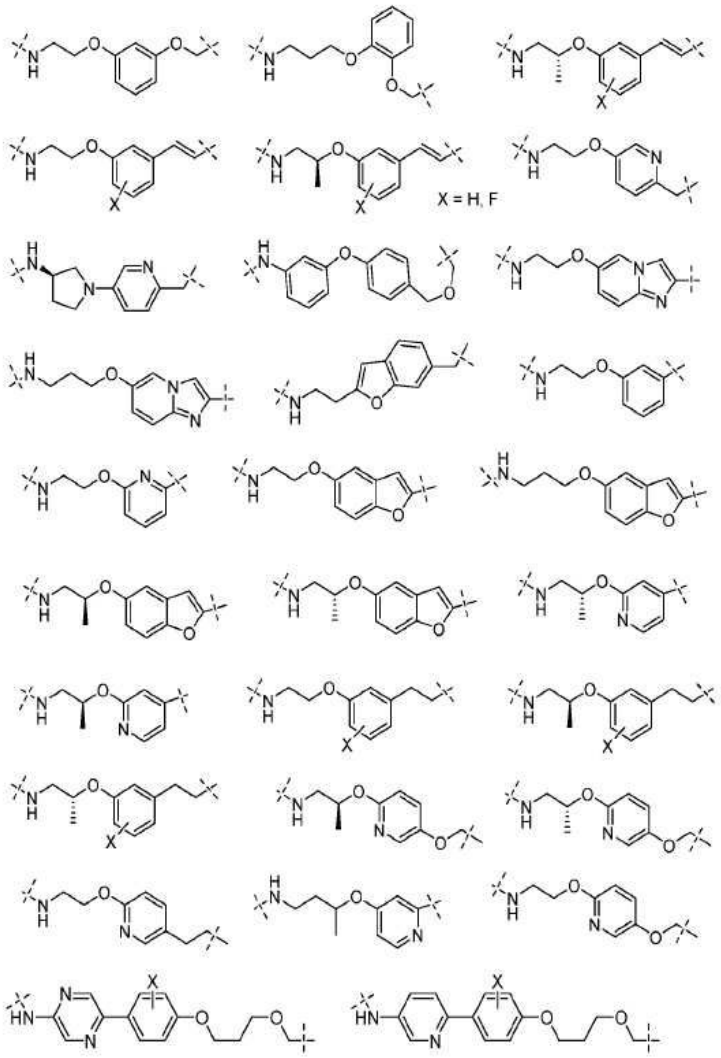
[1336]



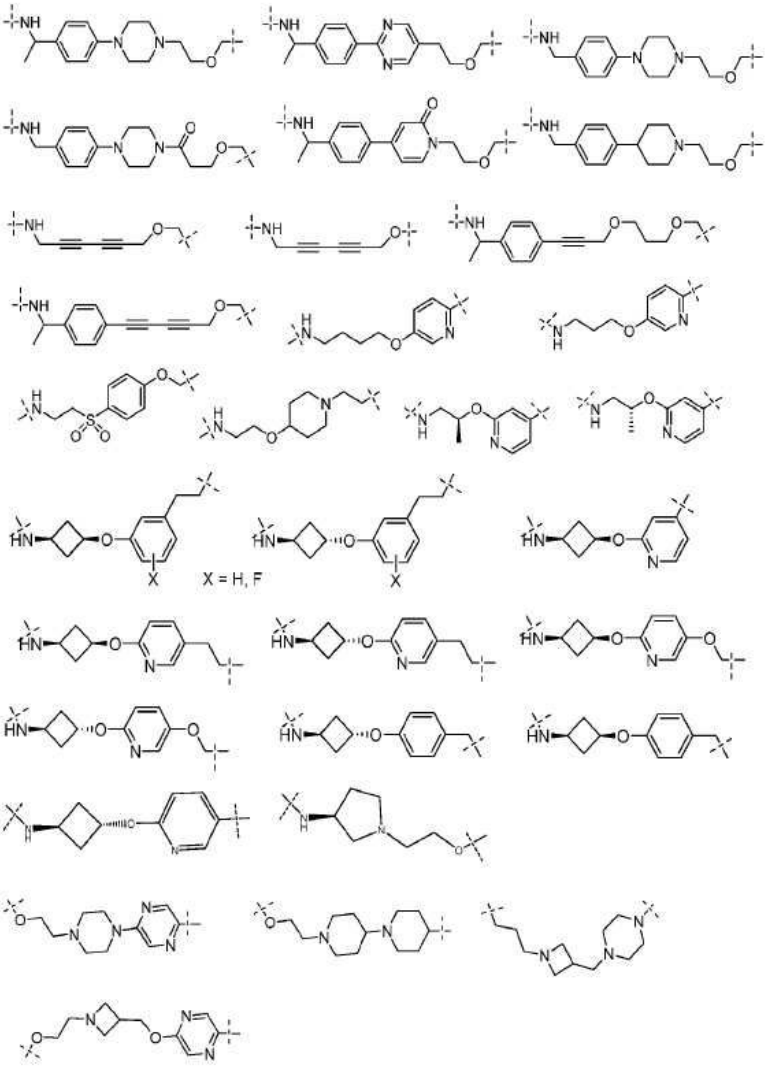
[1337]



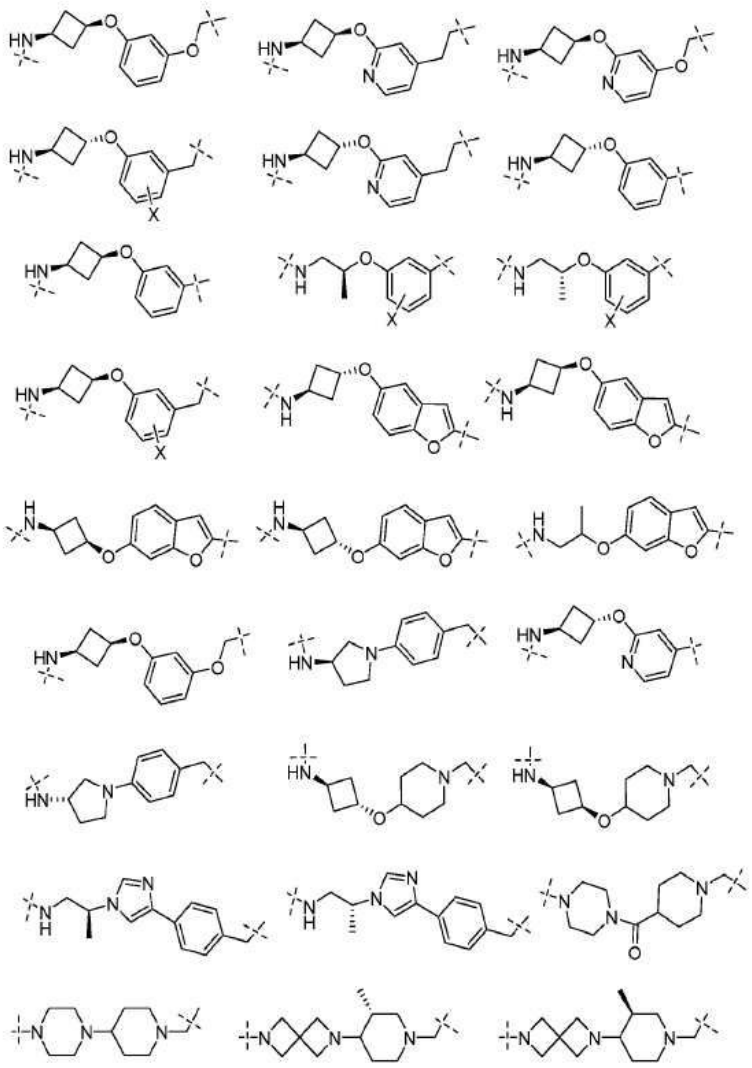
[1338]



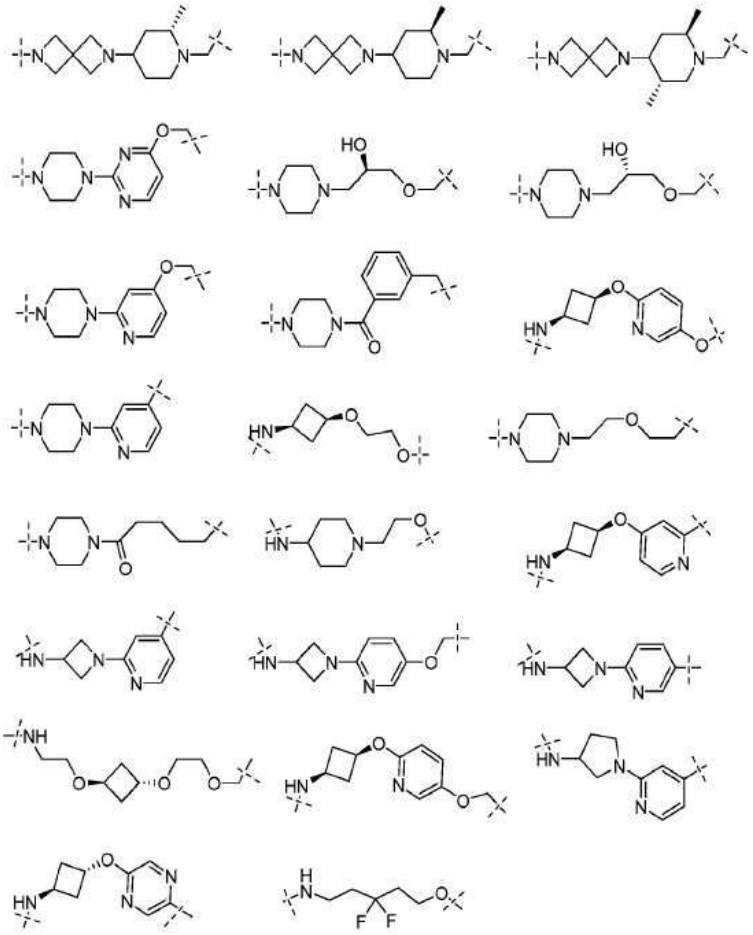
[1339]



[1340]



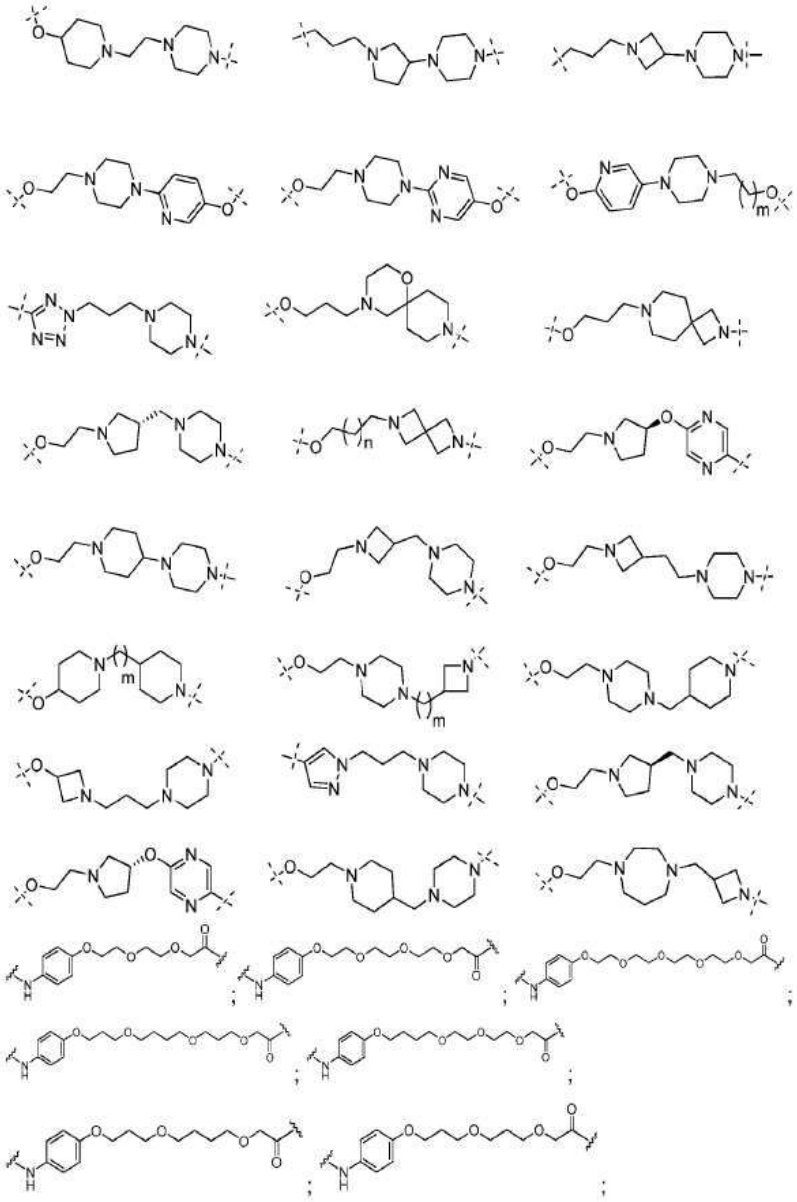
[1341]



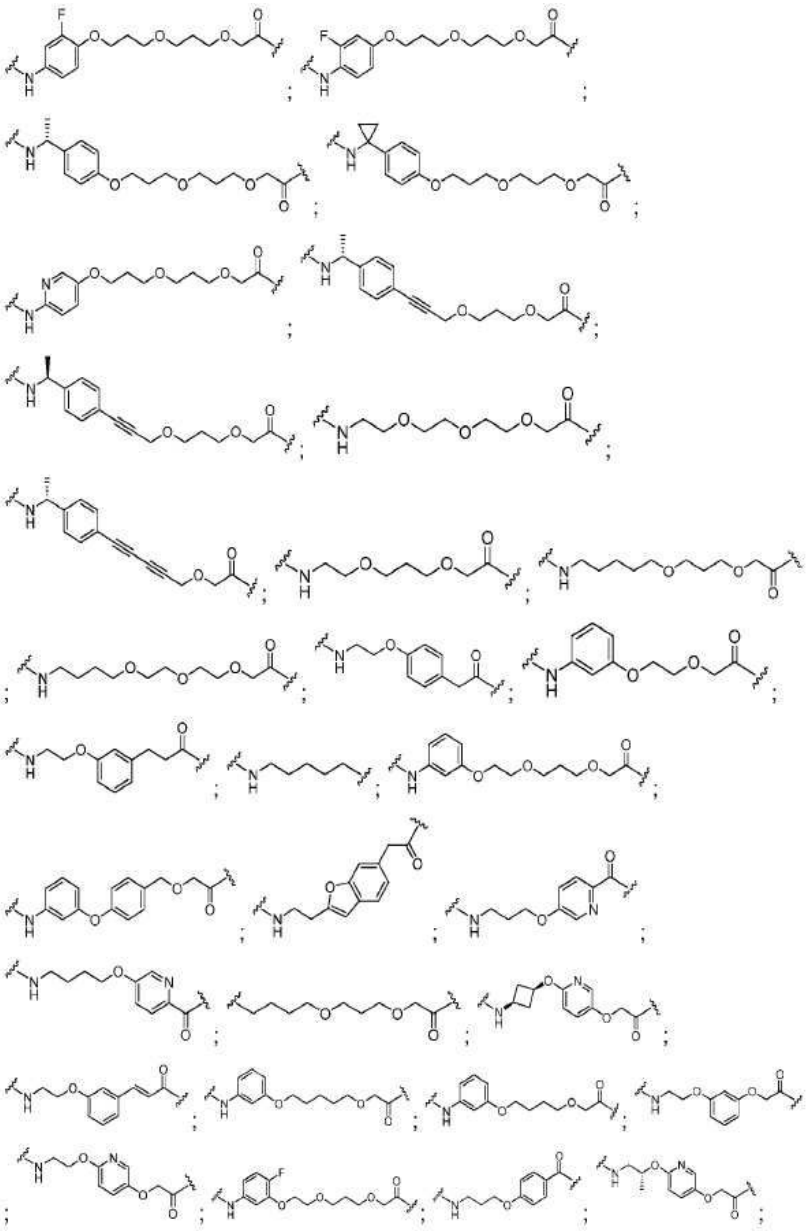
[1342]

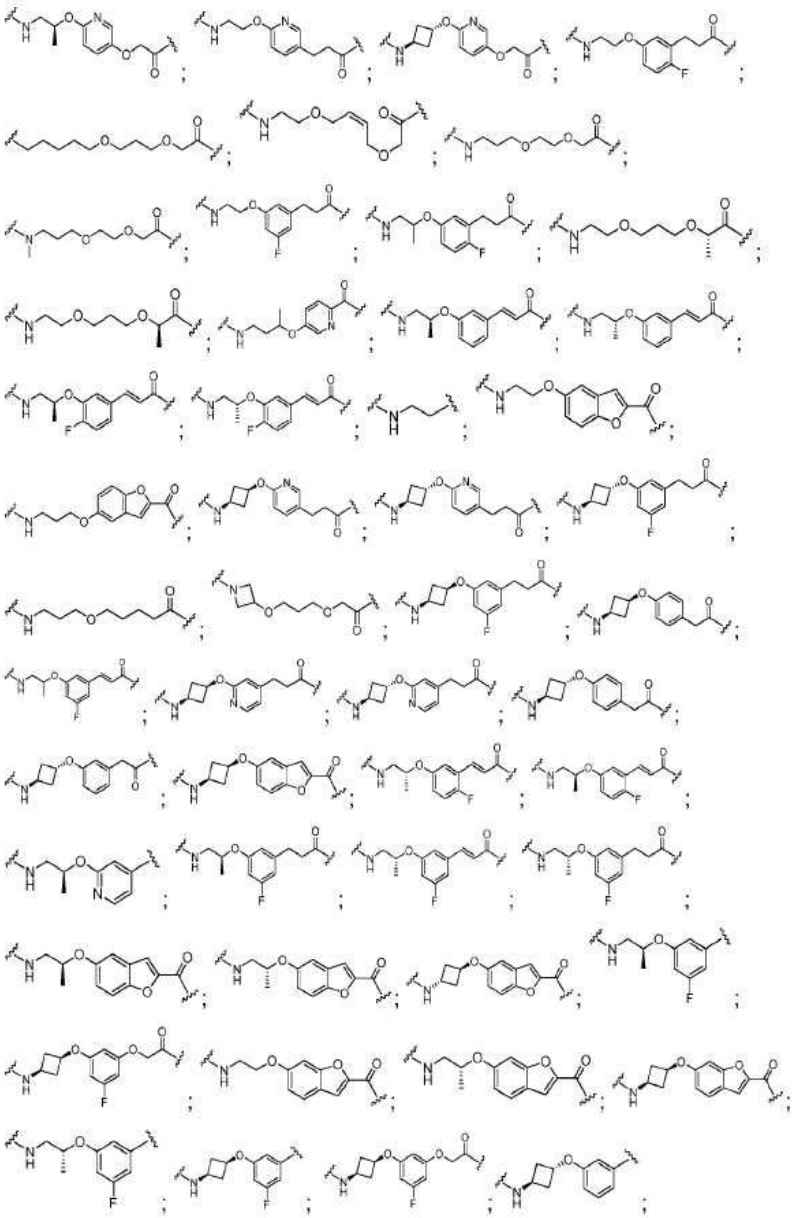
[1343] 연결기의 각각의 n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6일 수 있다.

[1344] 일부 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

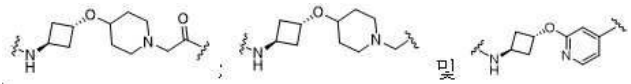


[1345]

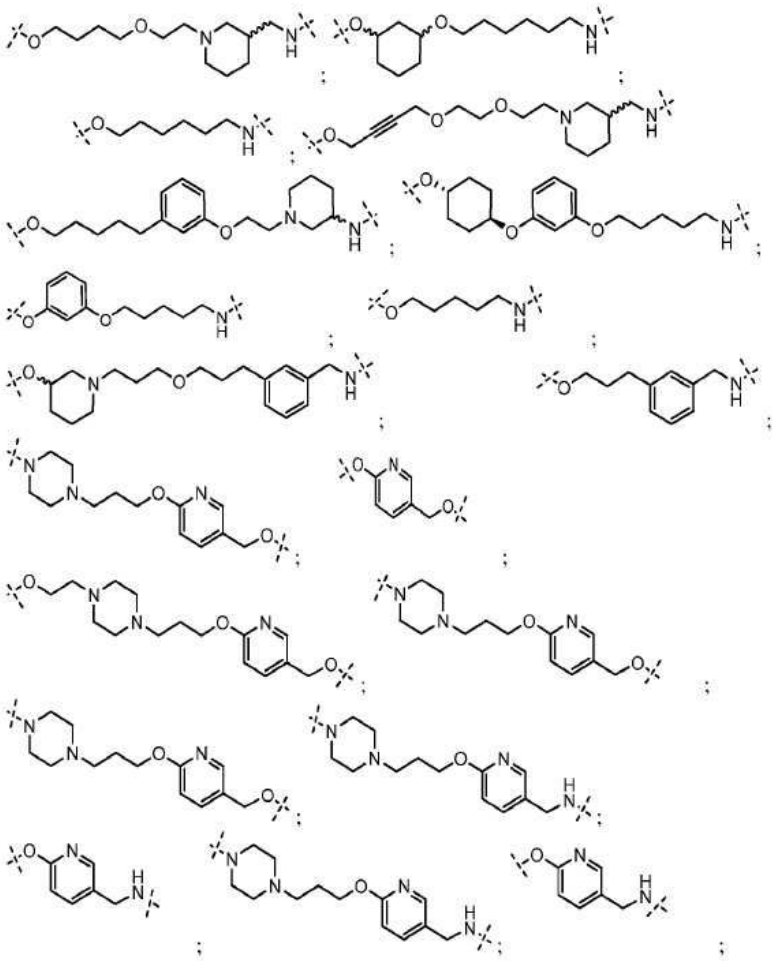
[1346] 



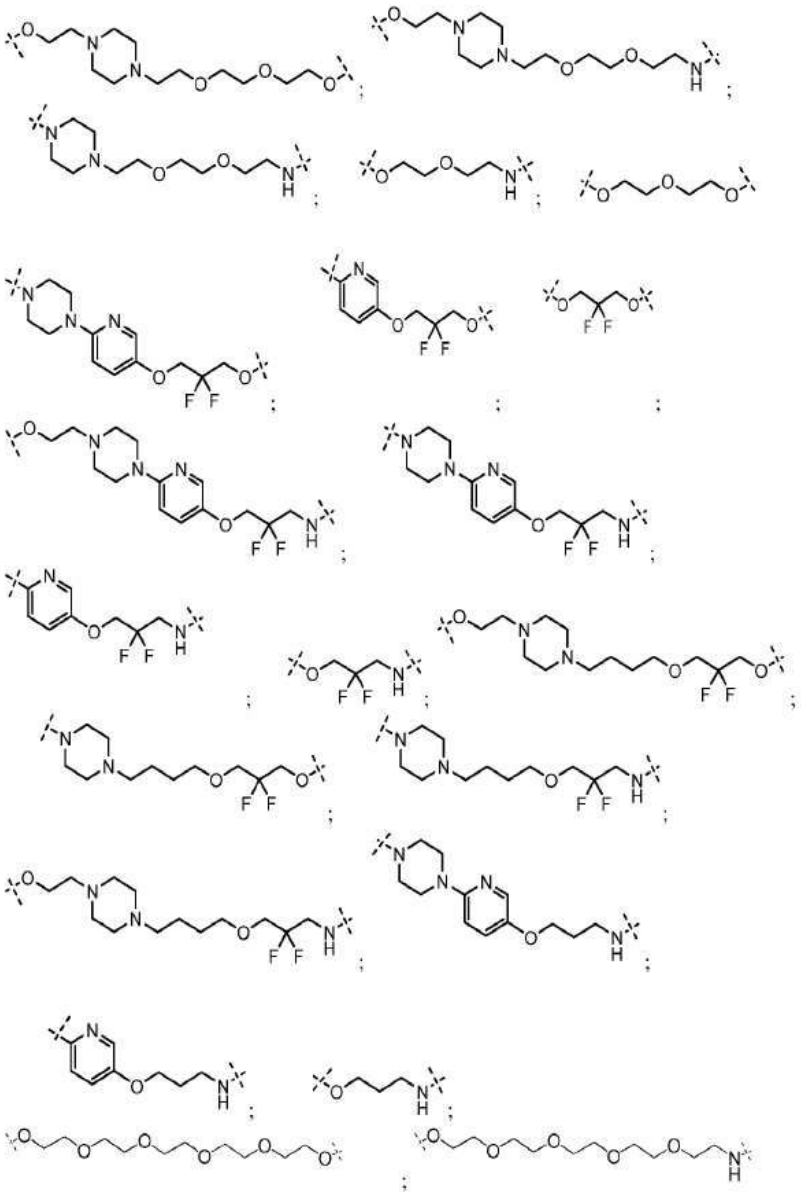
[1347]

[1348]  및 여기에서, 각각의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

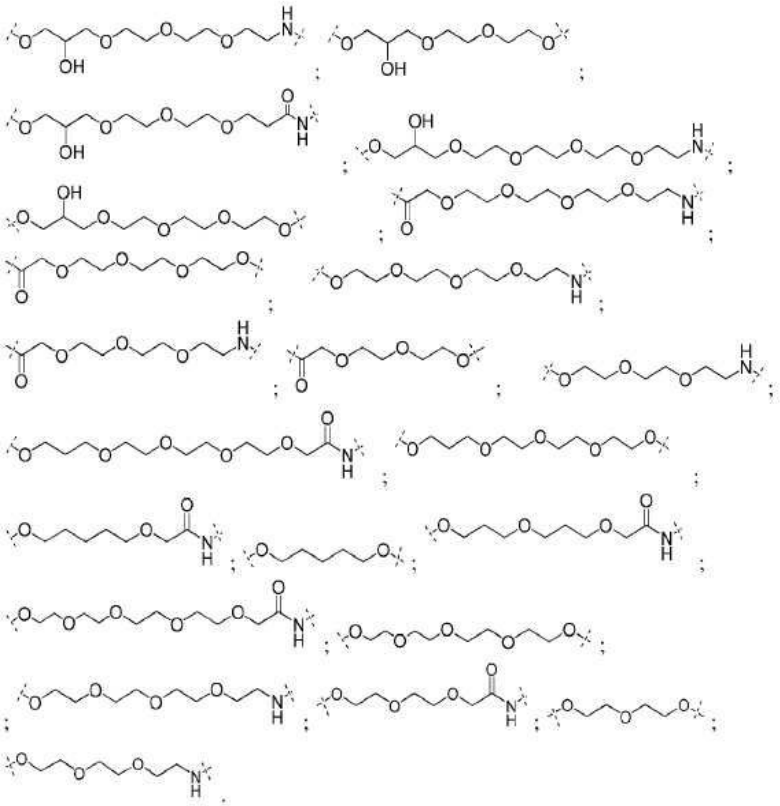
[1349] 일부 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[1350]

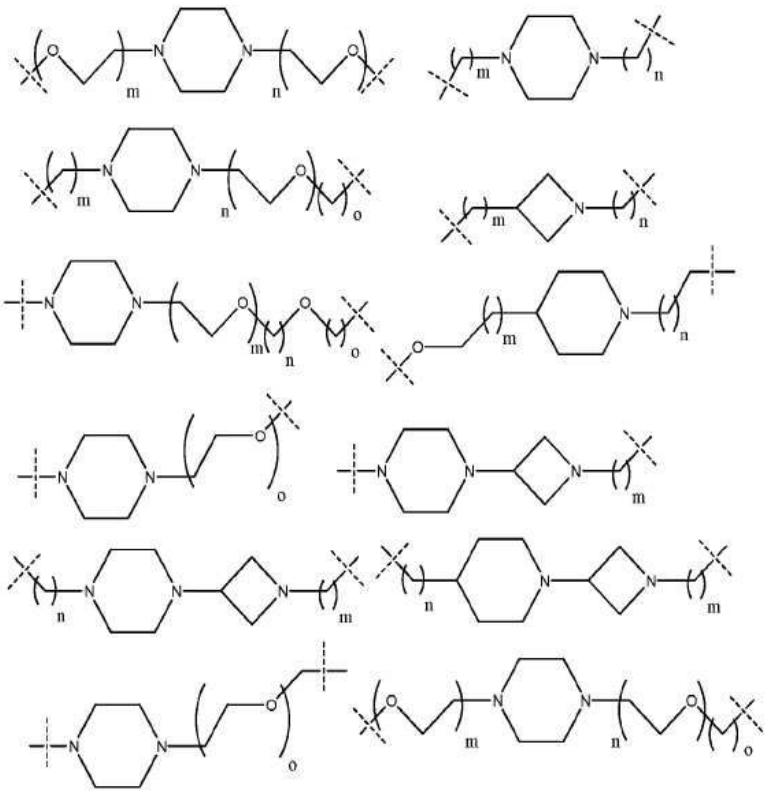


[1351]

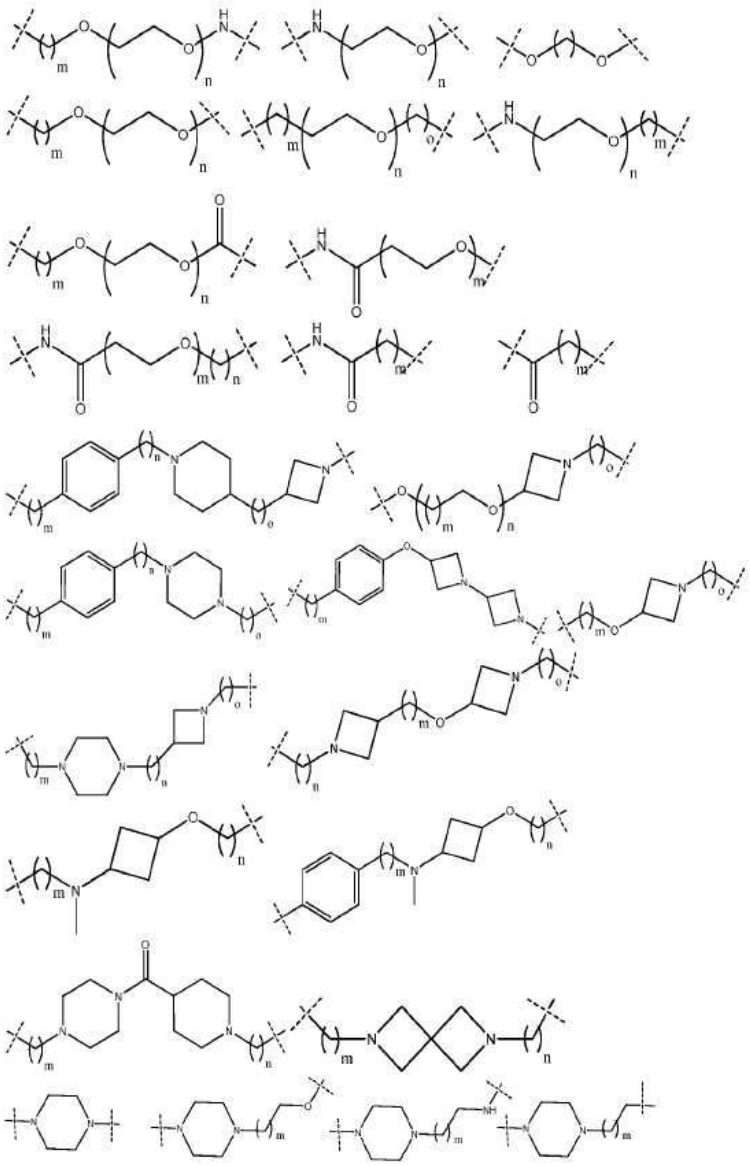


[1352]

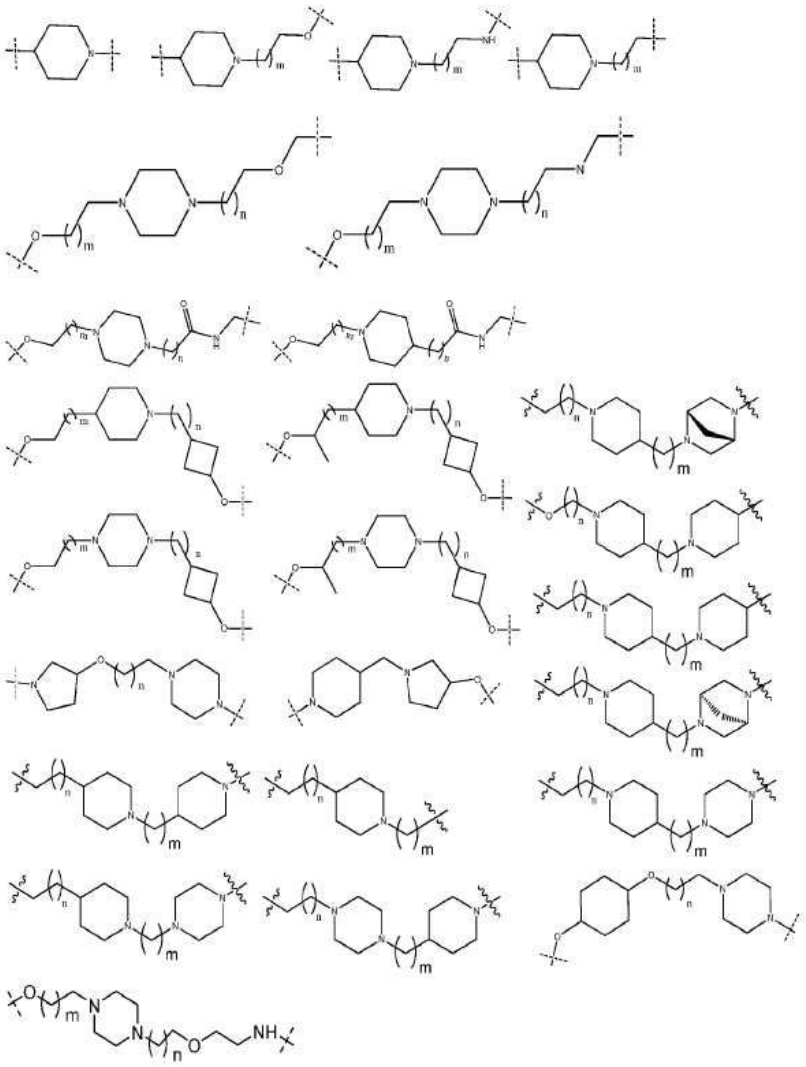
[1353] 일부 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



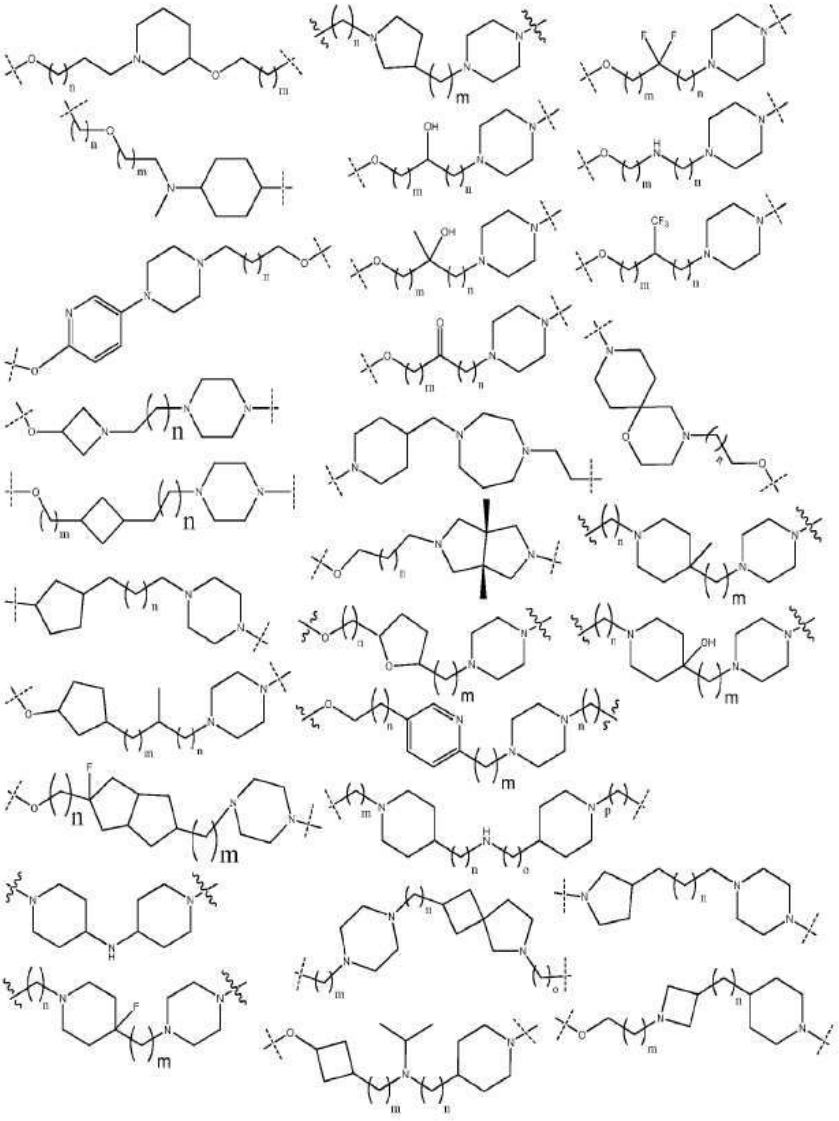
[1354]

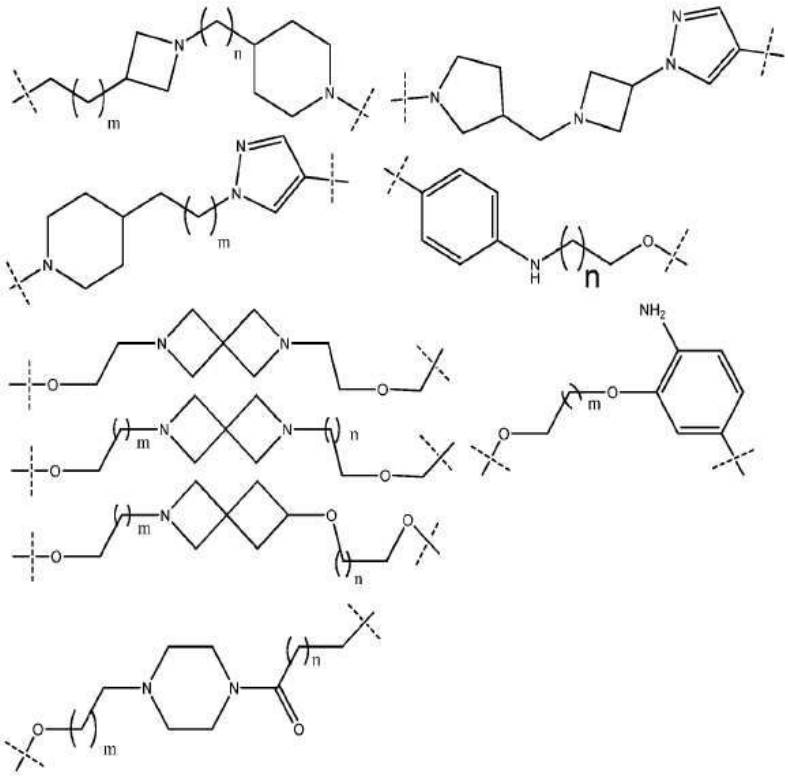


[1355]

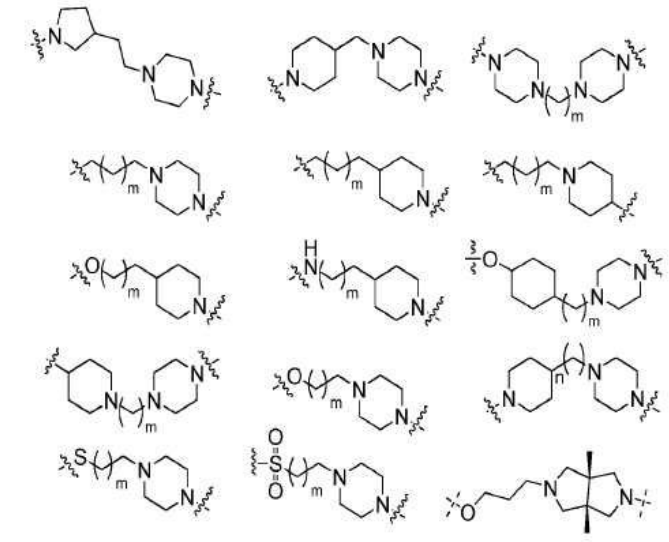


[1356]

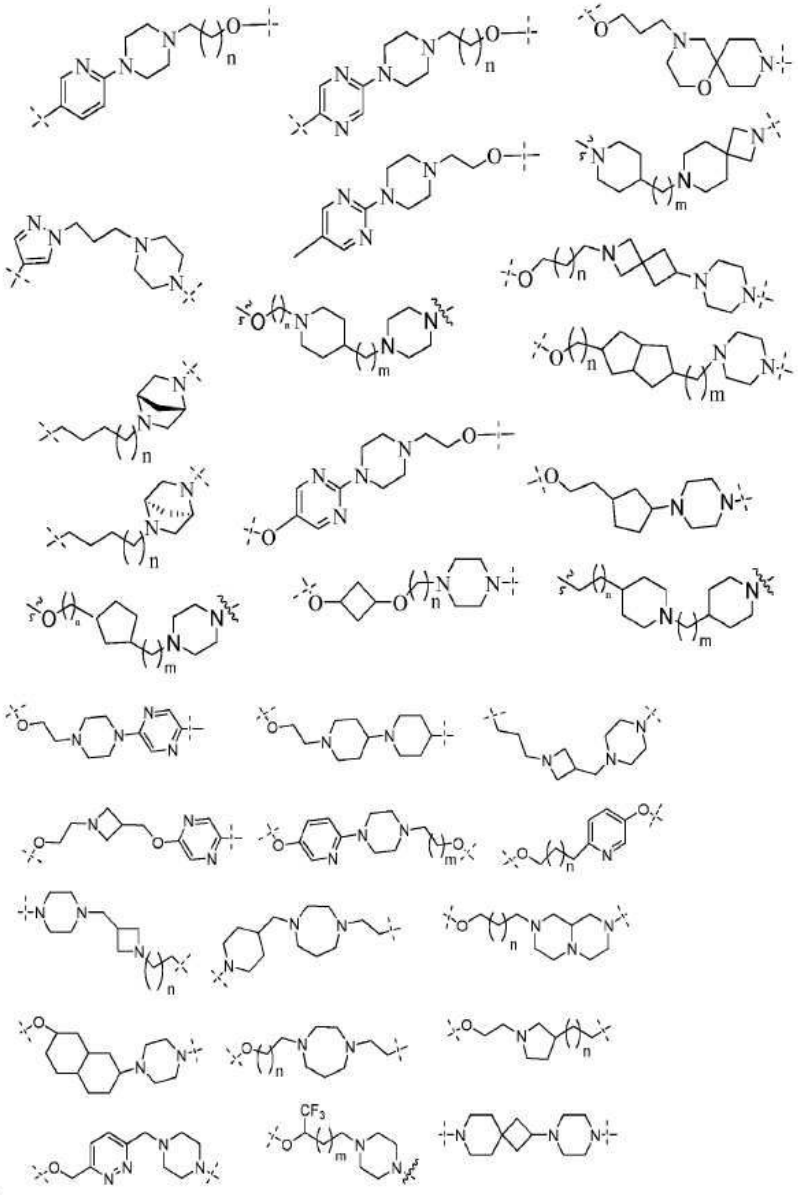
[1357] 

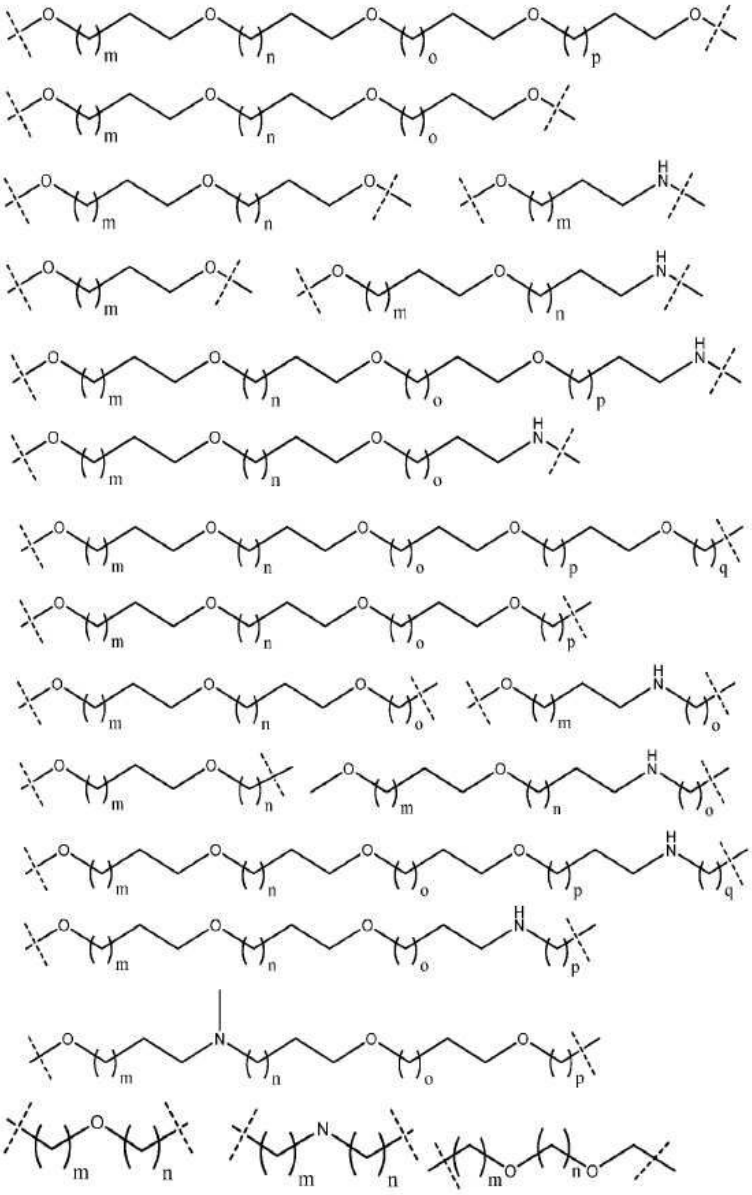


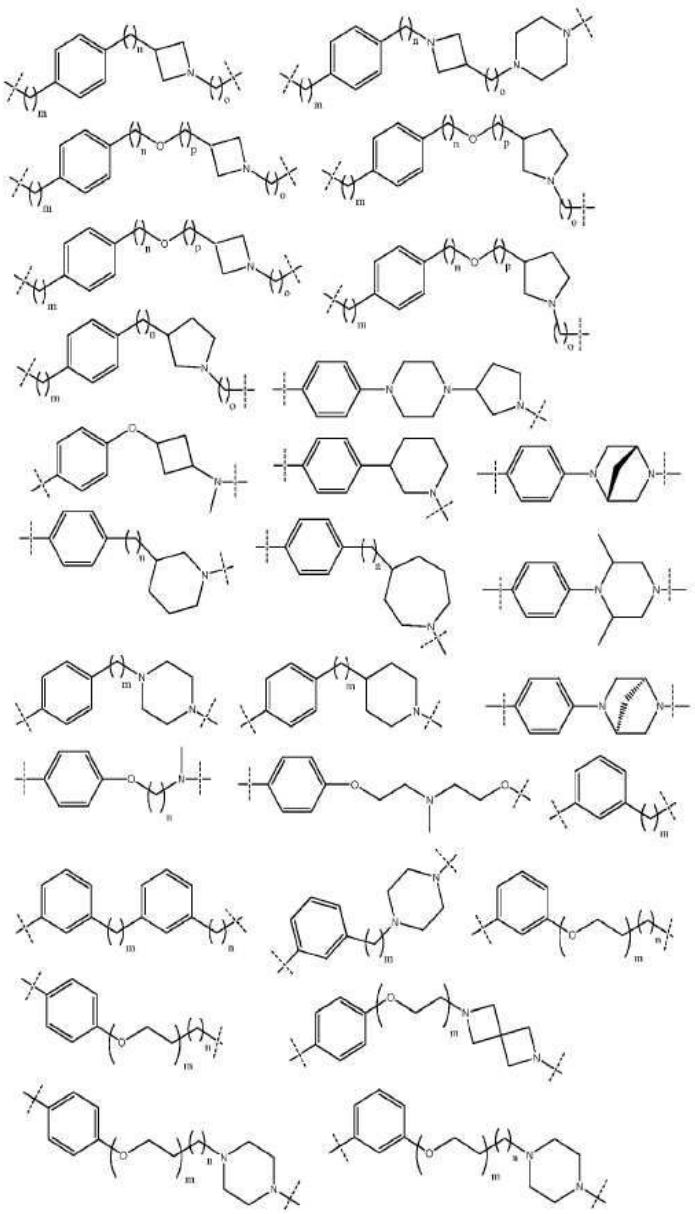
[1358]



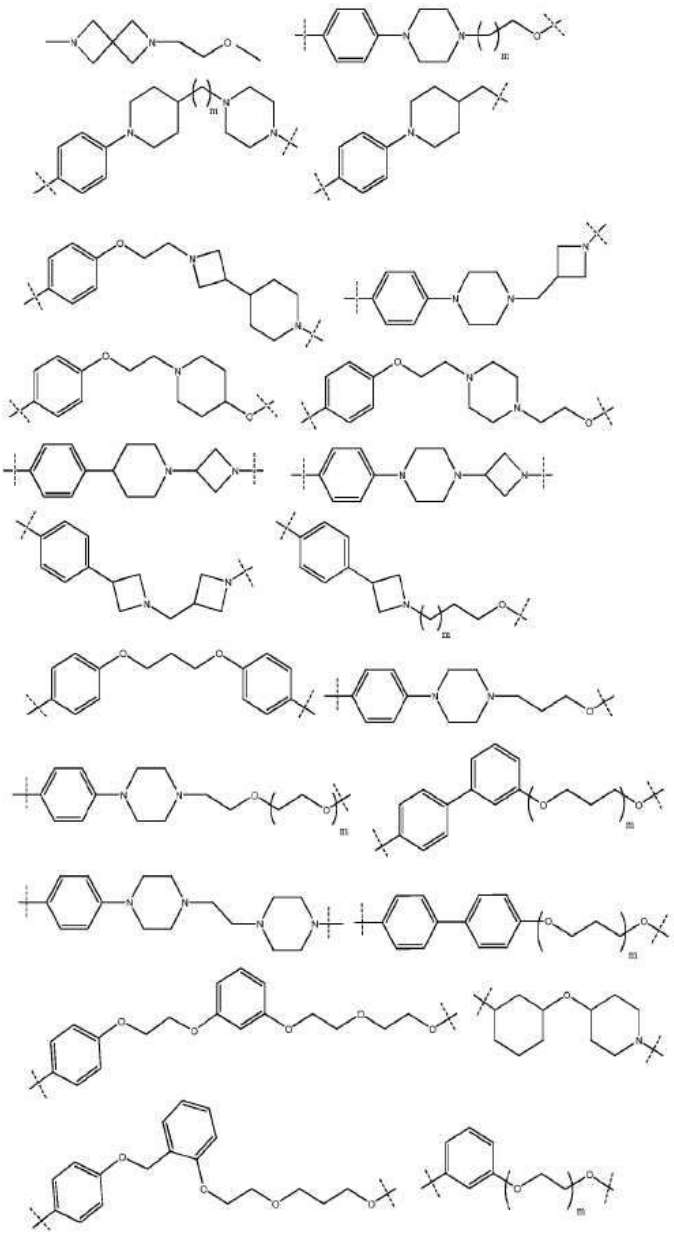
[1359]

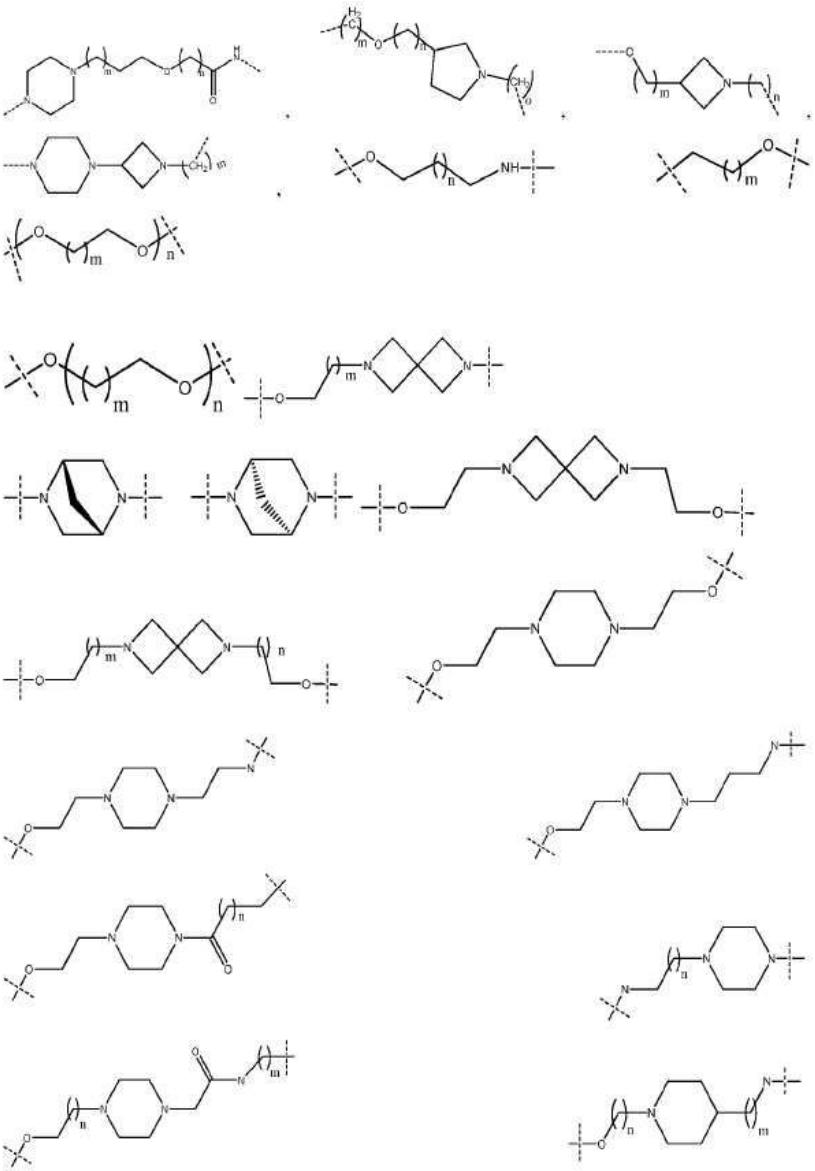
[1360] 

[1361] 

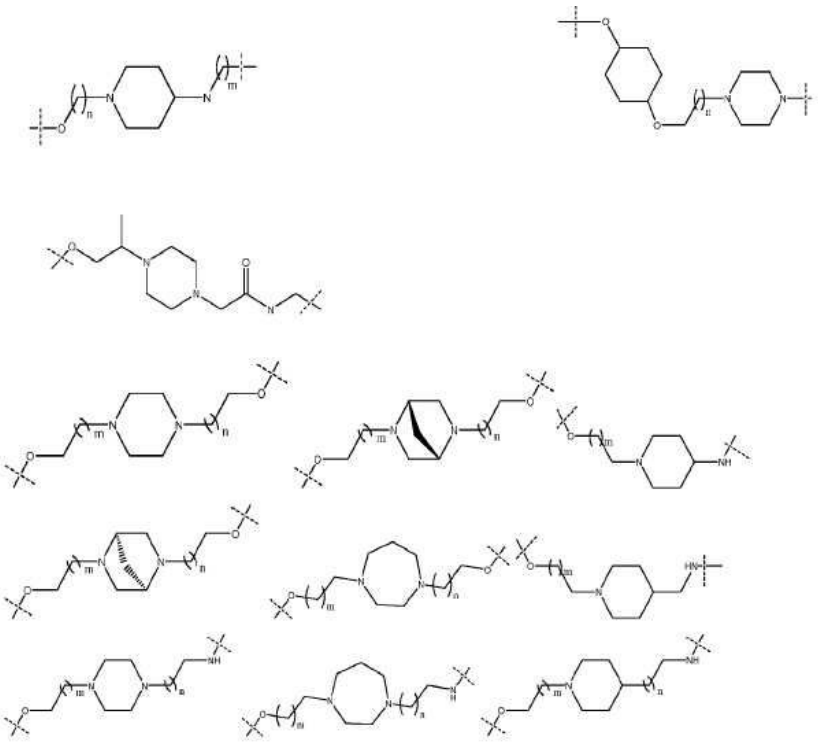
[1362] 

[1363]

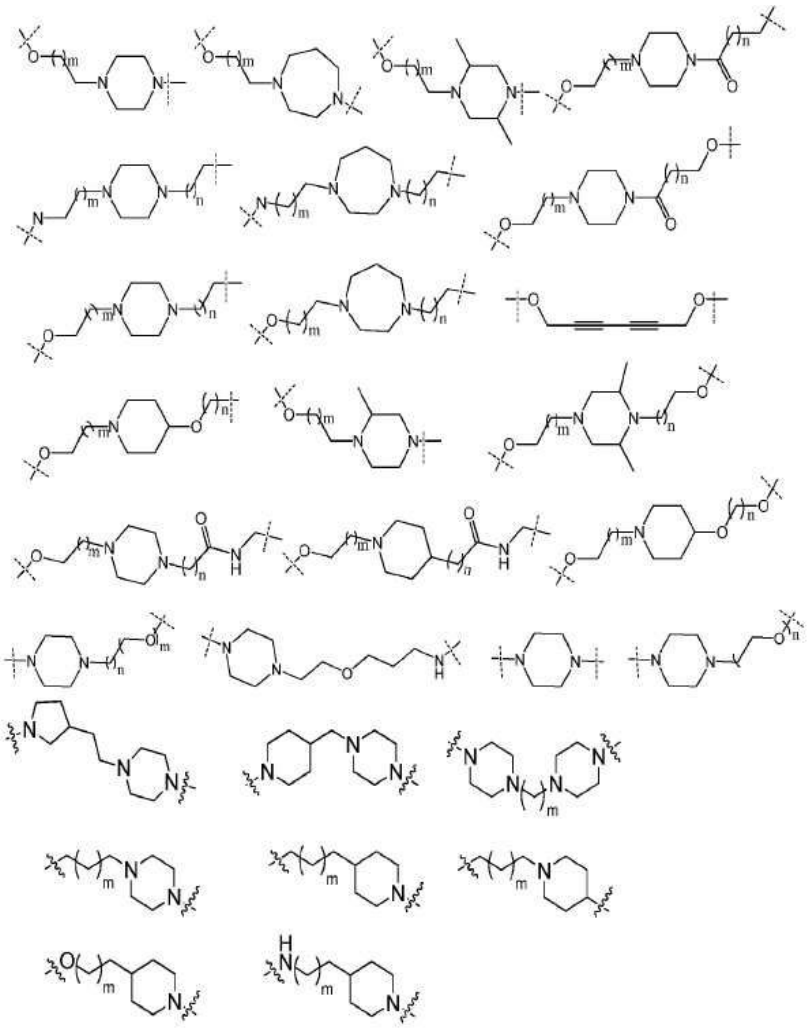




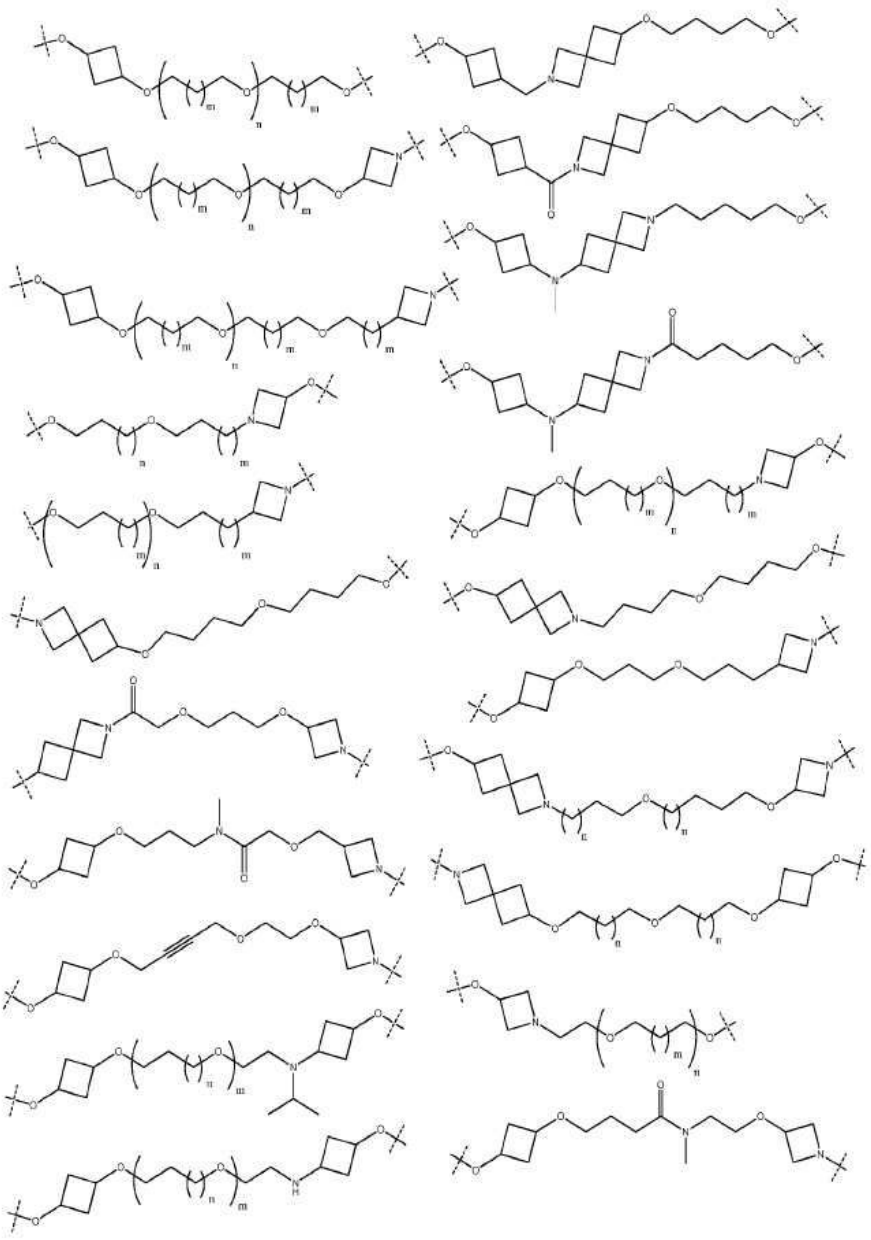
[1364]

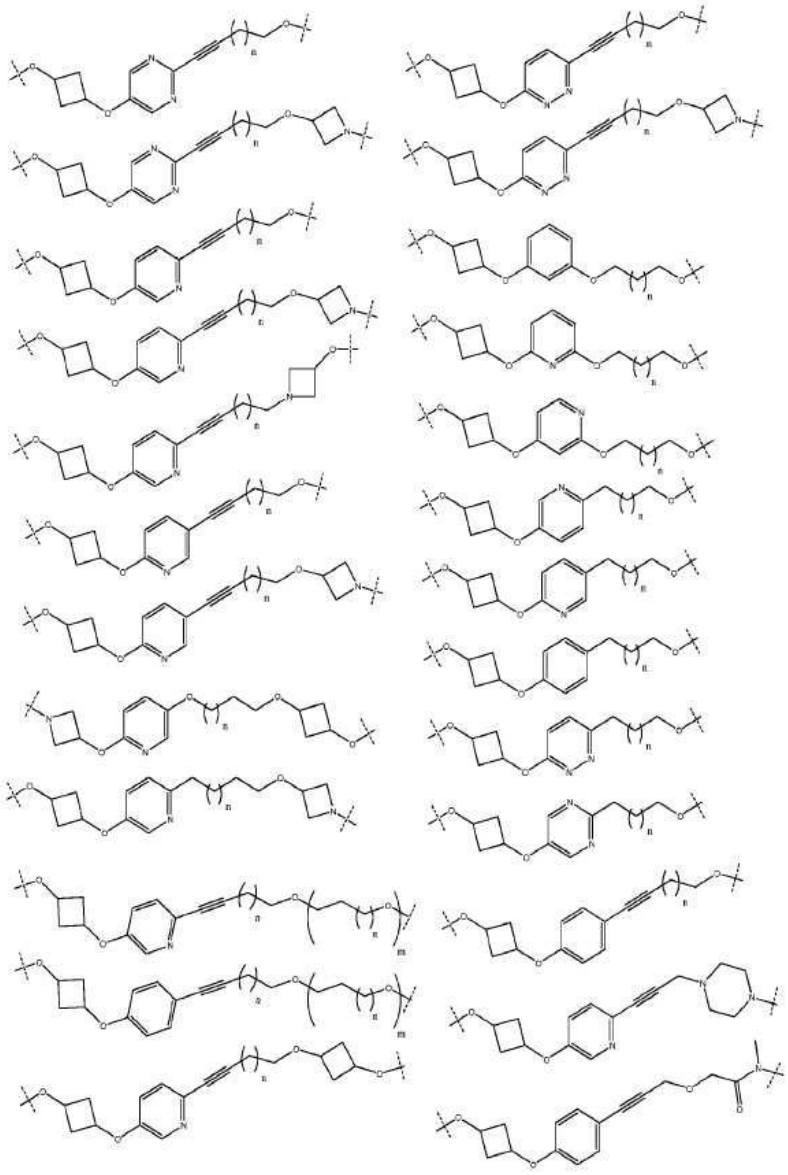


[1365]

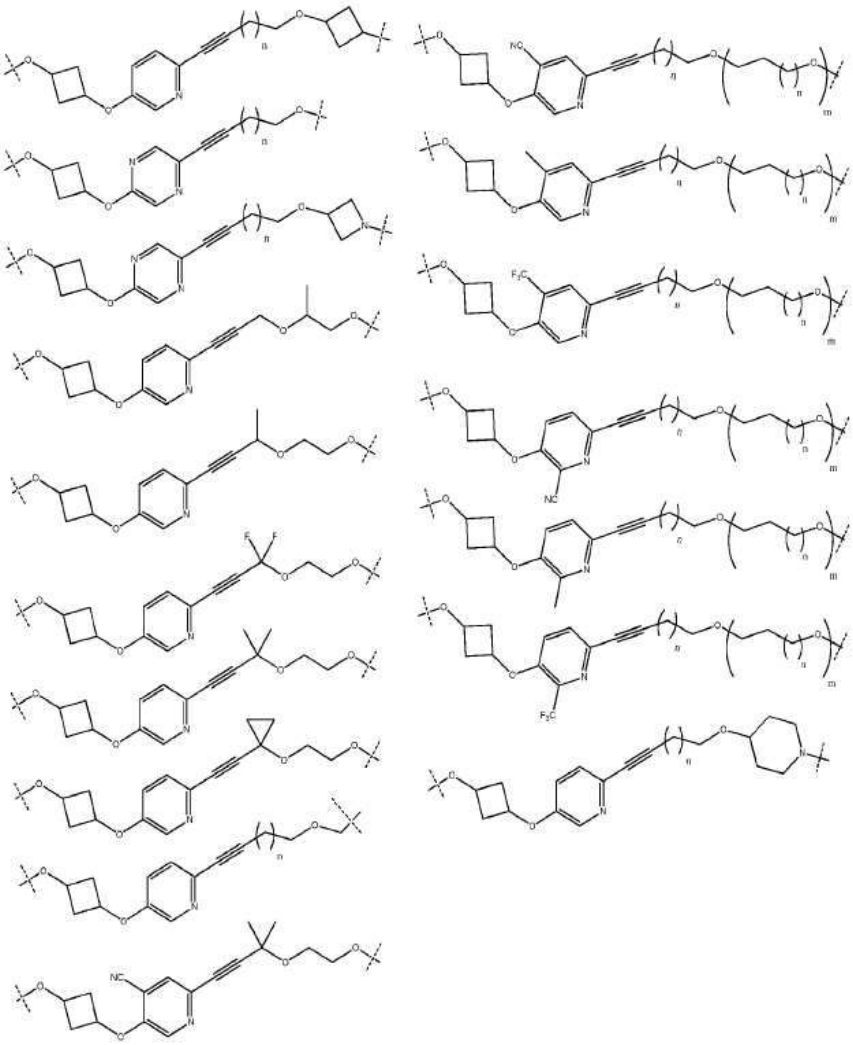


[1366]

[1367] 

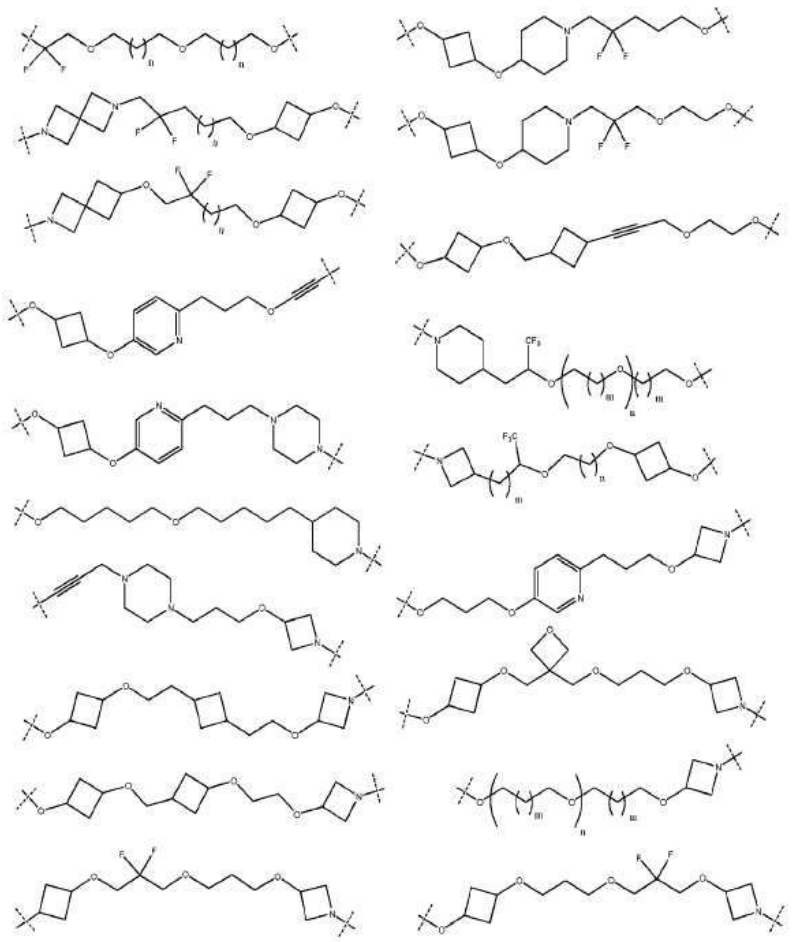


[1368]

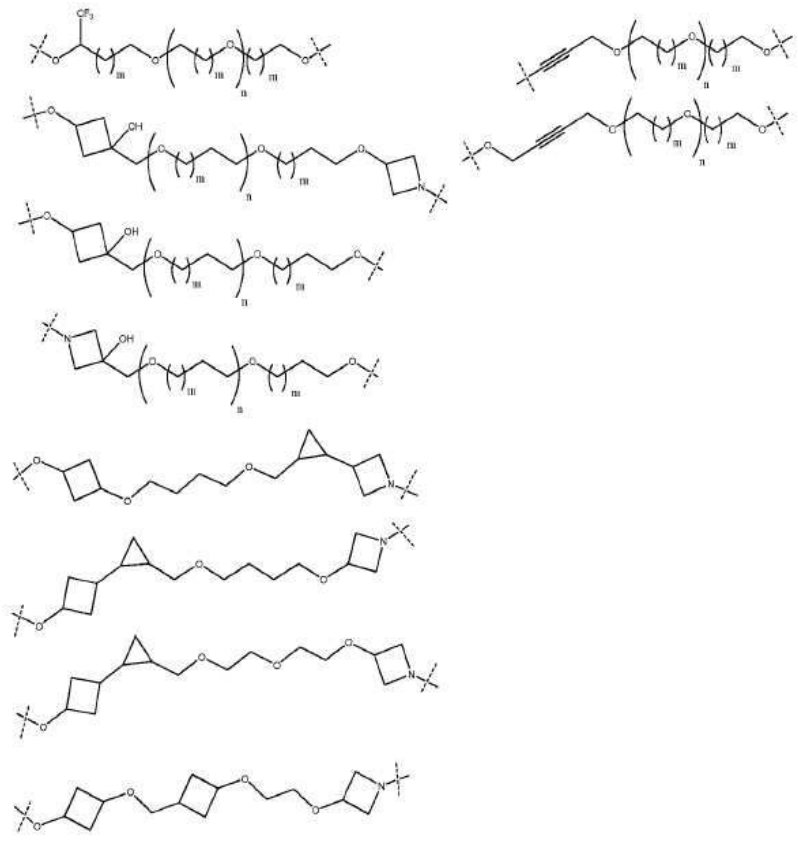


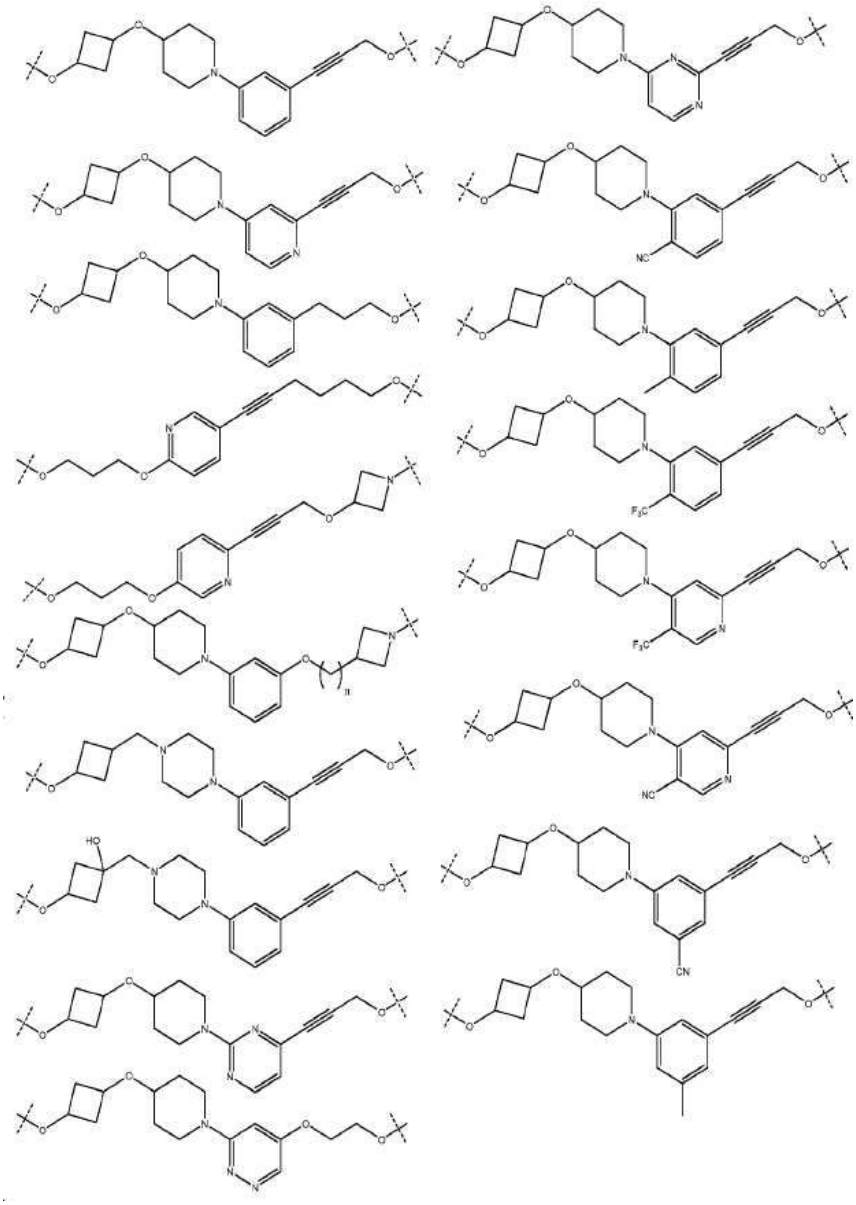
[1369]

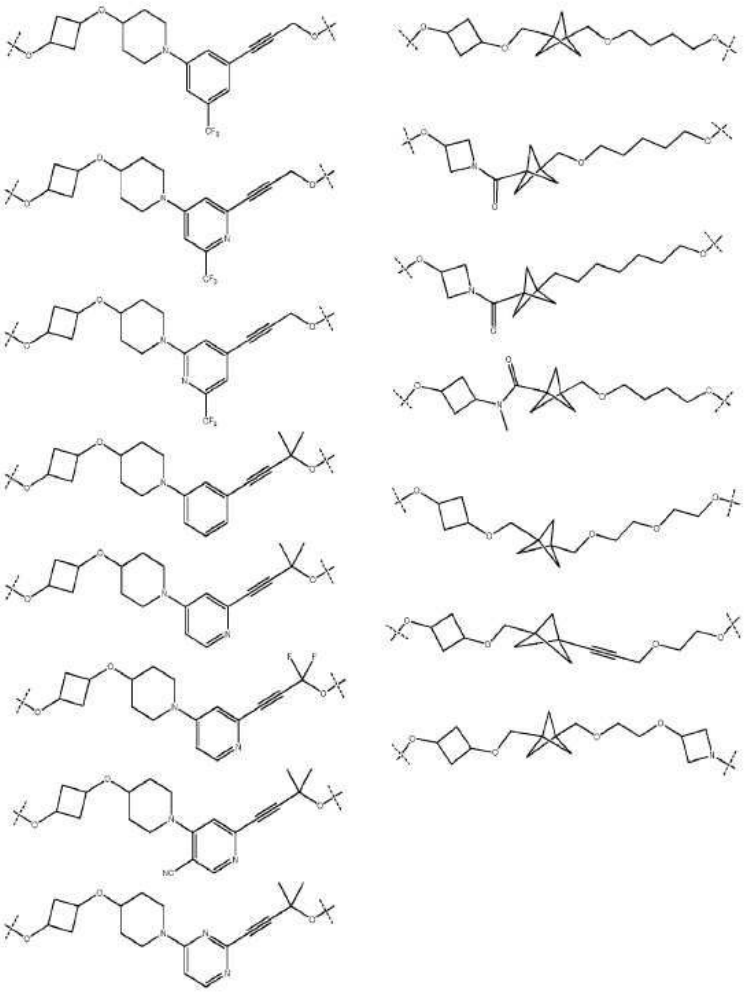
[1370]

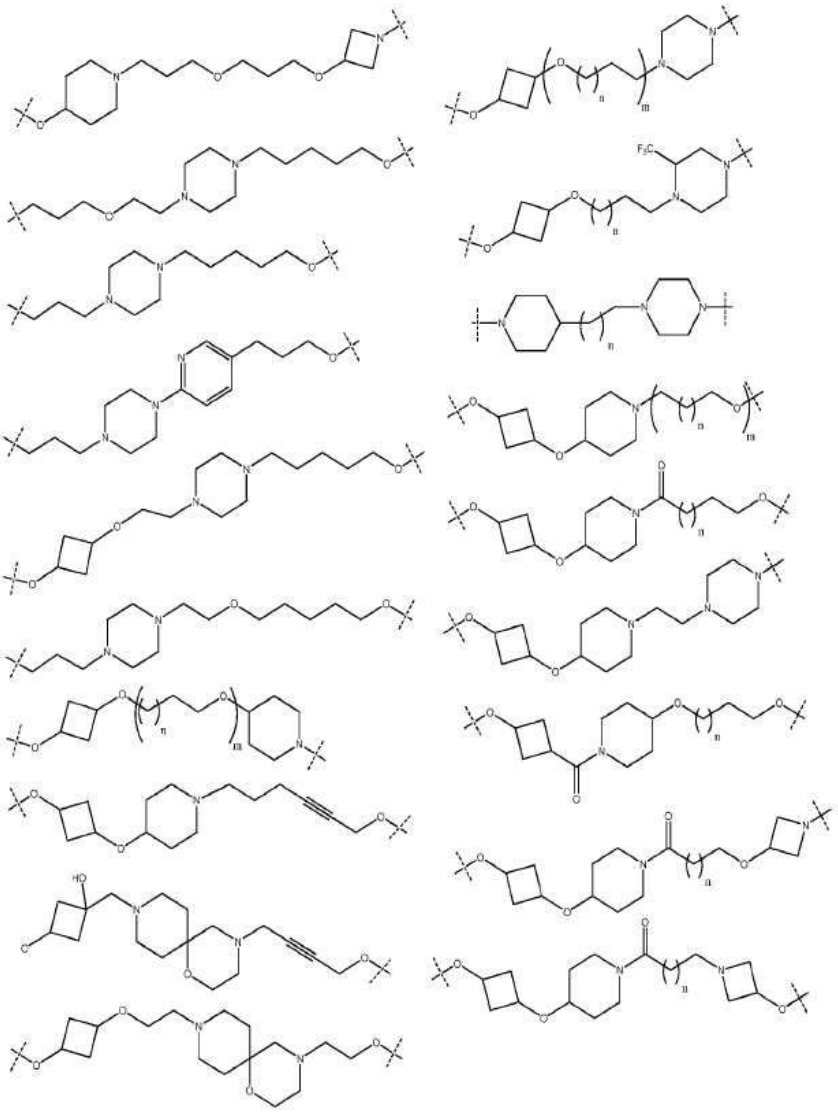


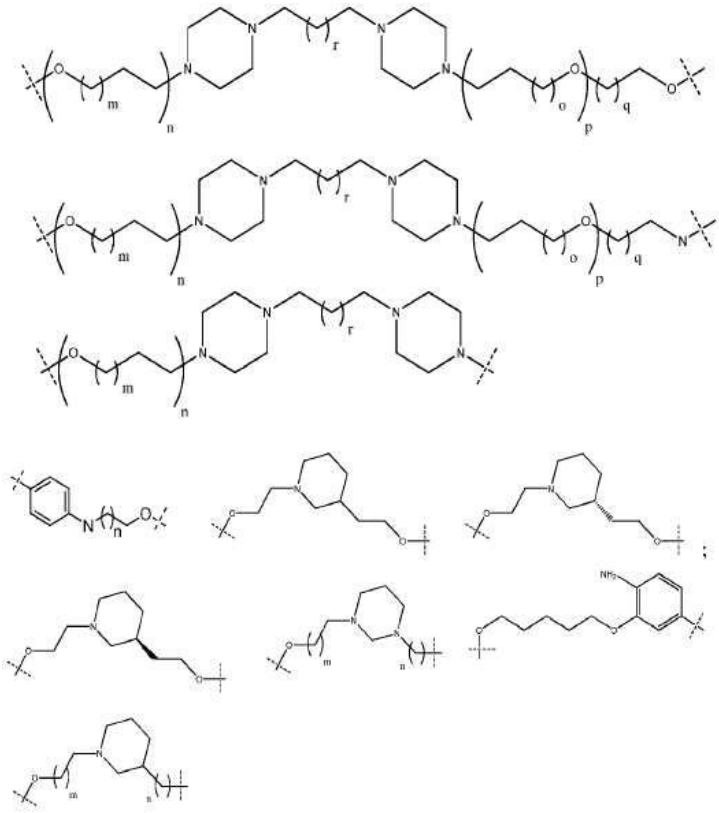
[1371]

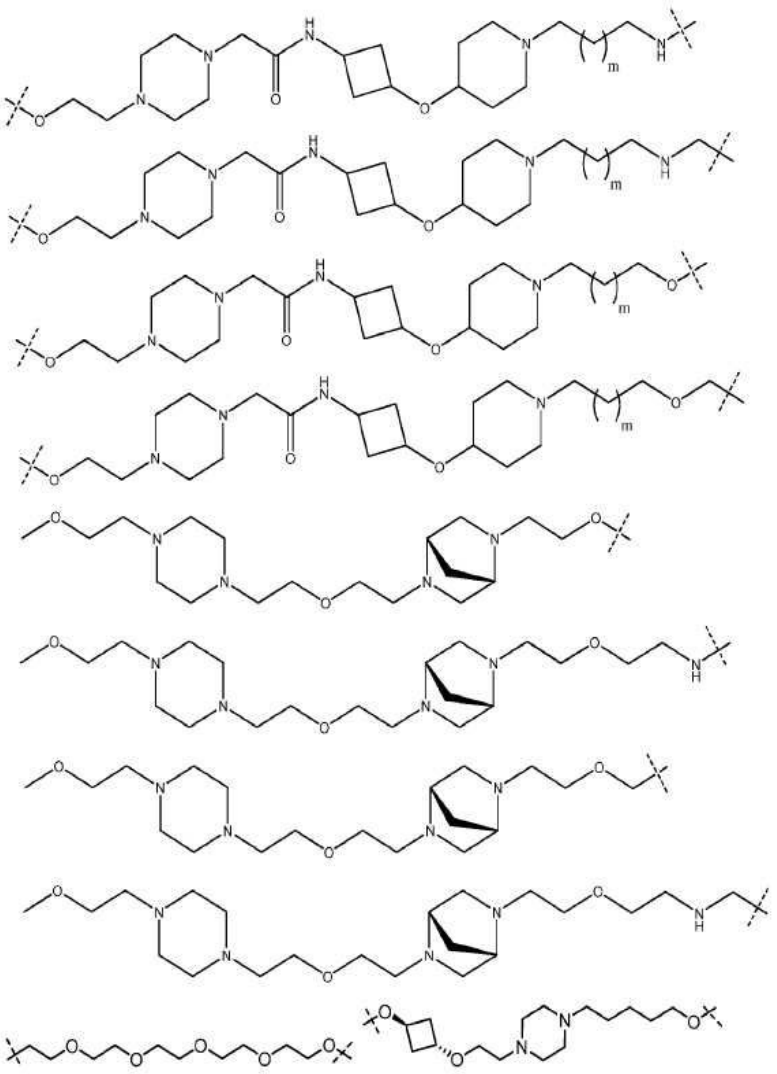


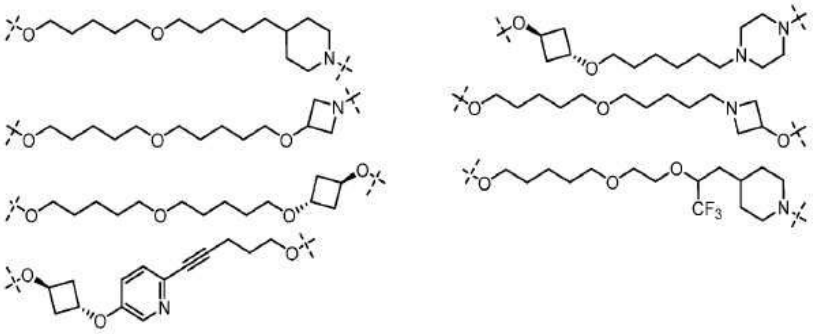
[1372] 

[1373] 

[1374] 

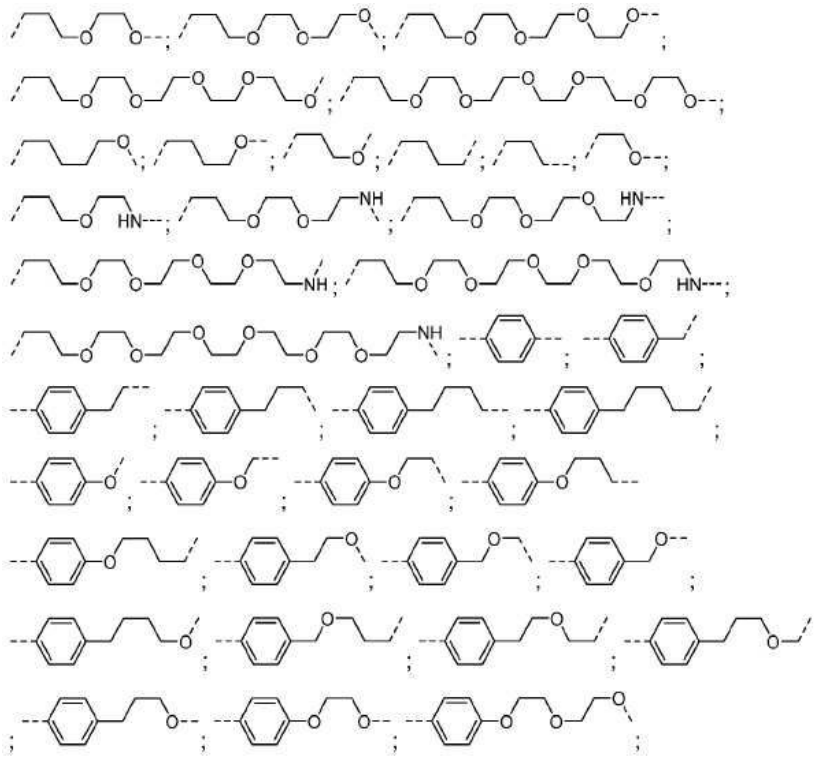
[1375] 

[1376] 

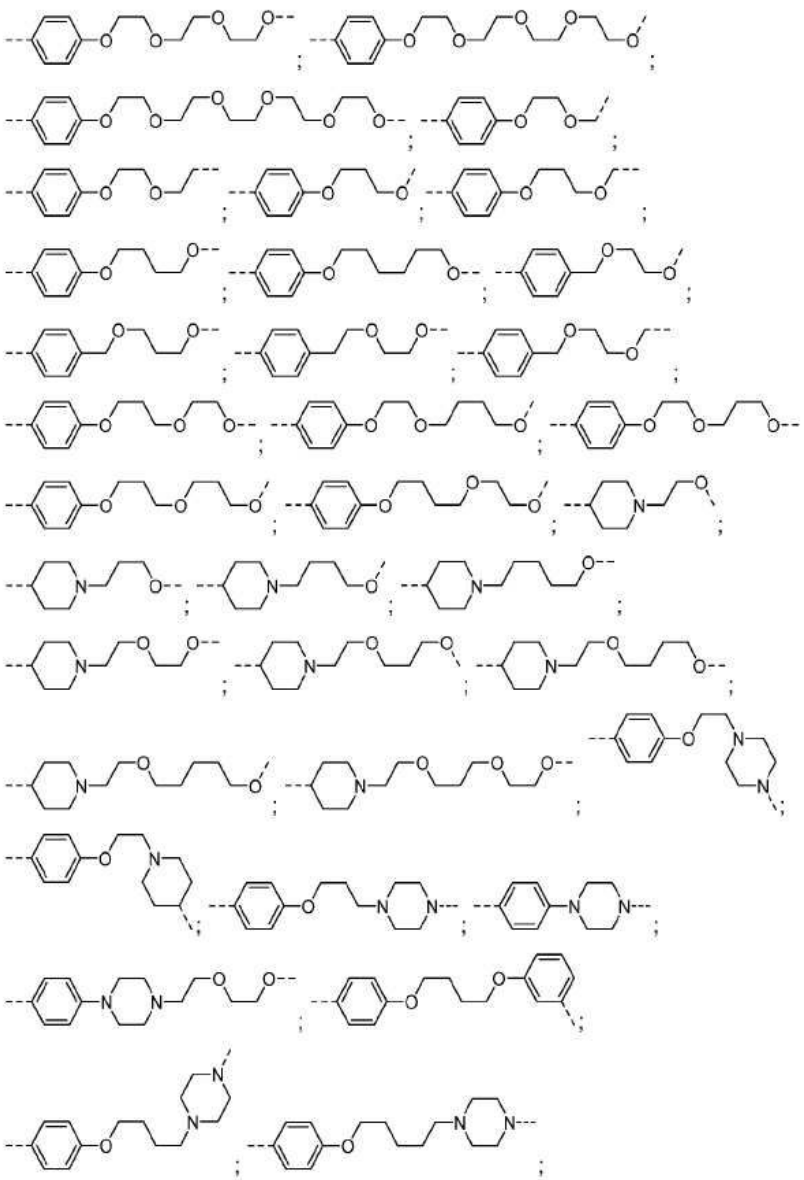
[1377] 

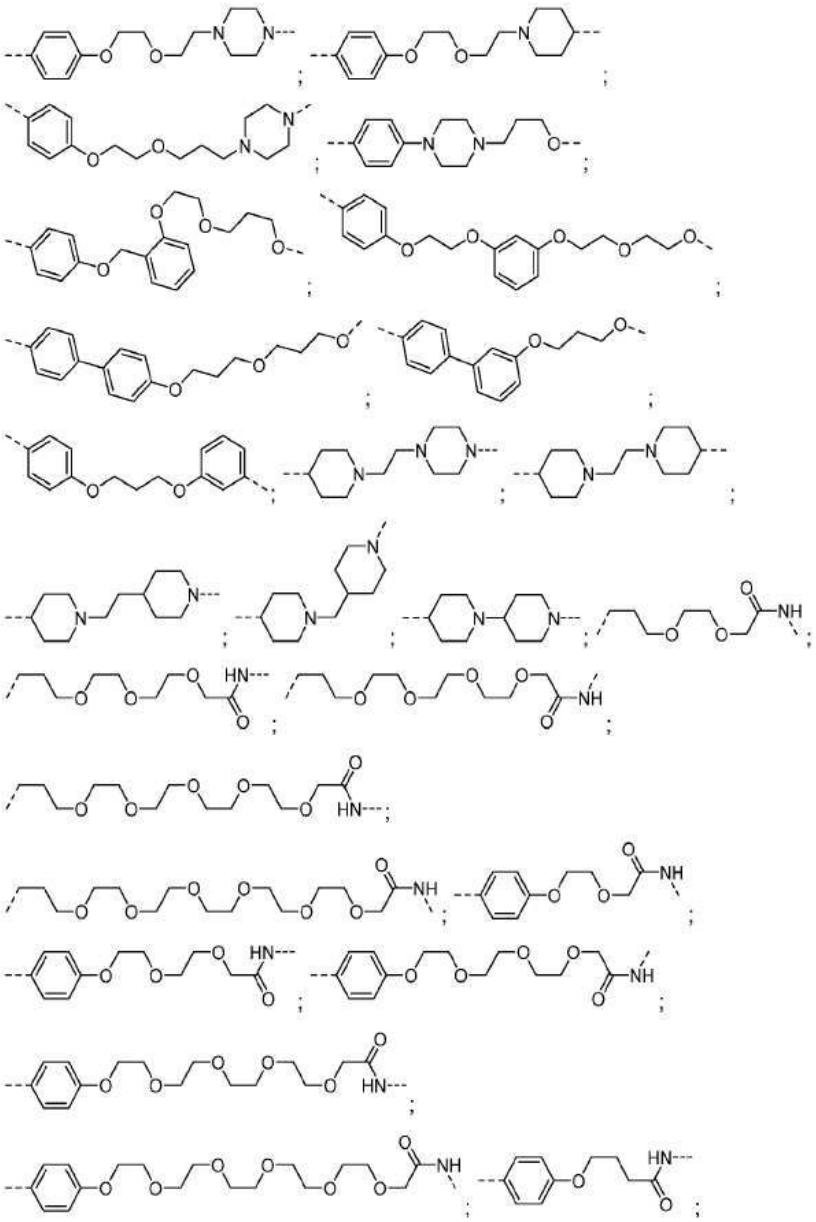
[1378] 여기에서, m, n, o, p, q 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

[1379] 일부 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

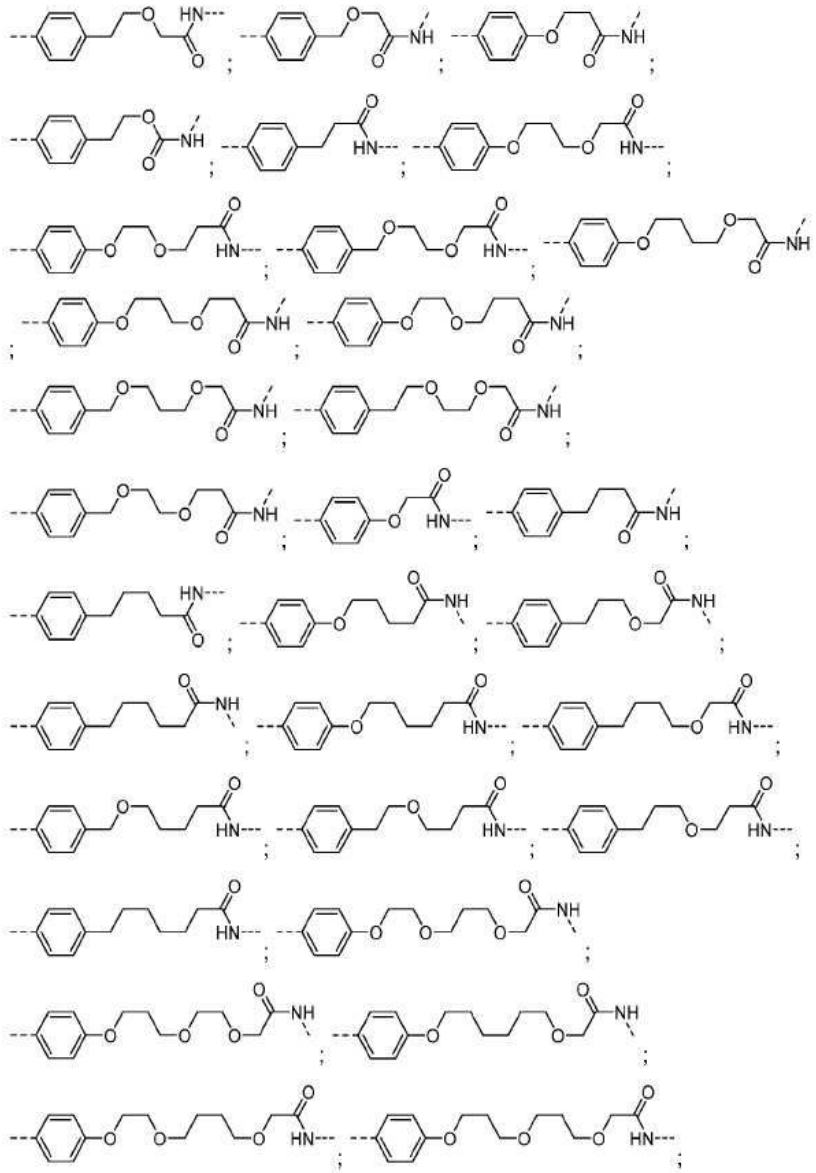


[1380]

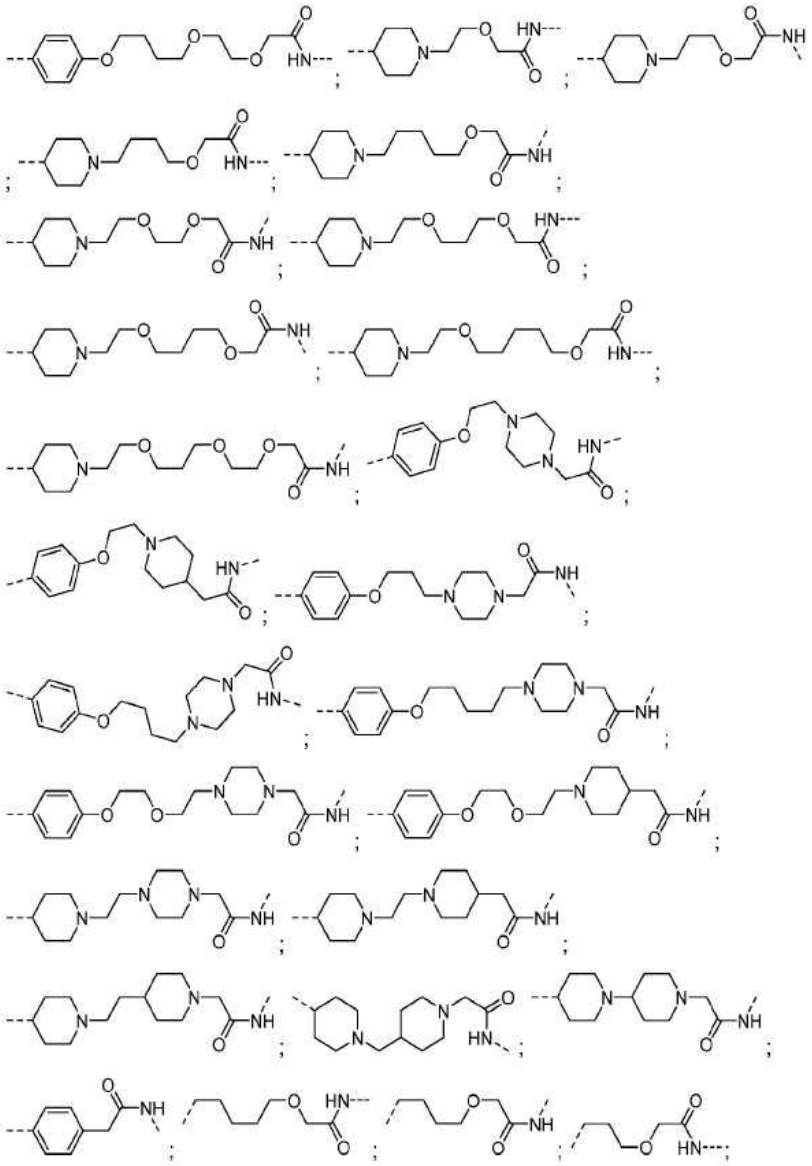
[1381] 



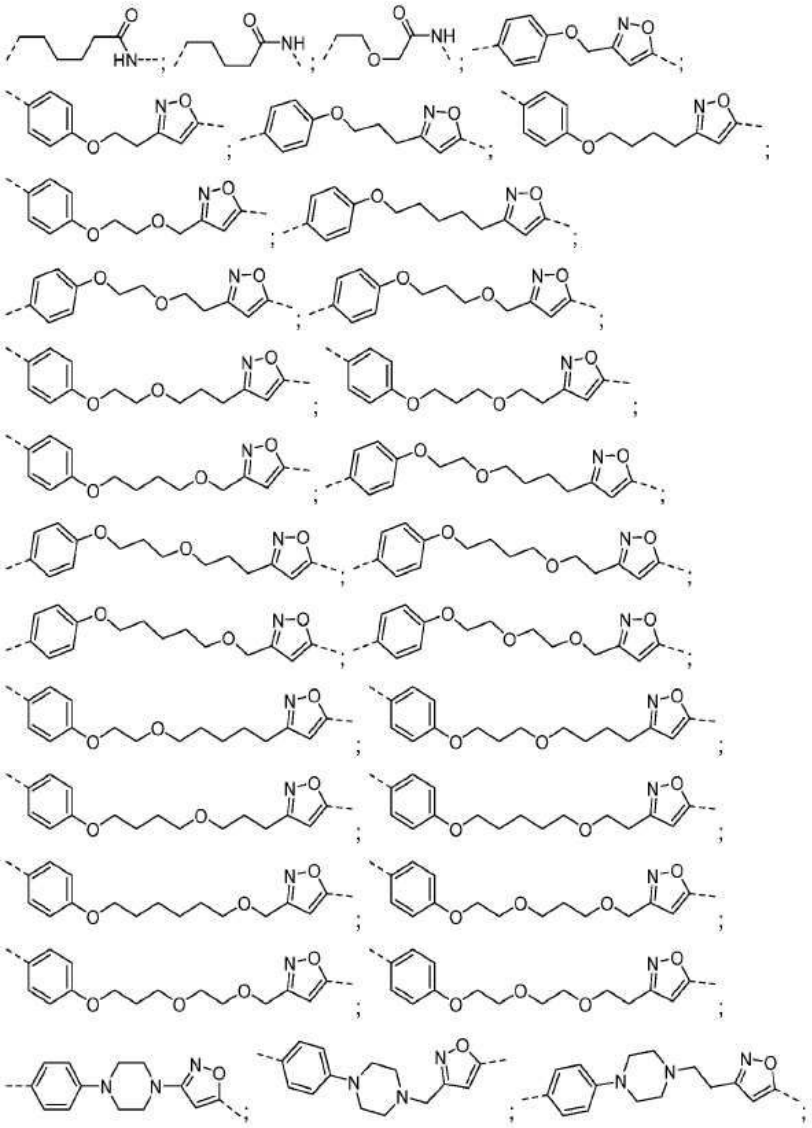
[1382]



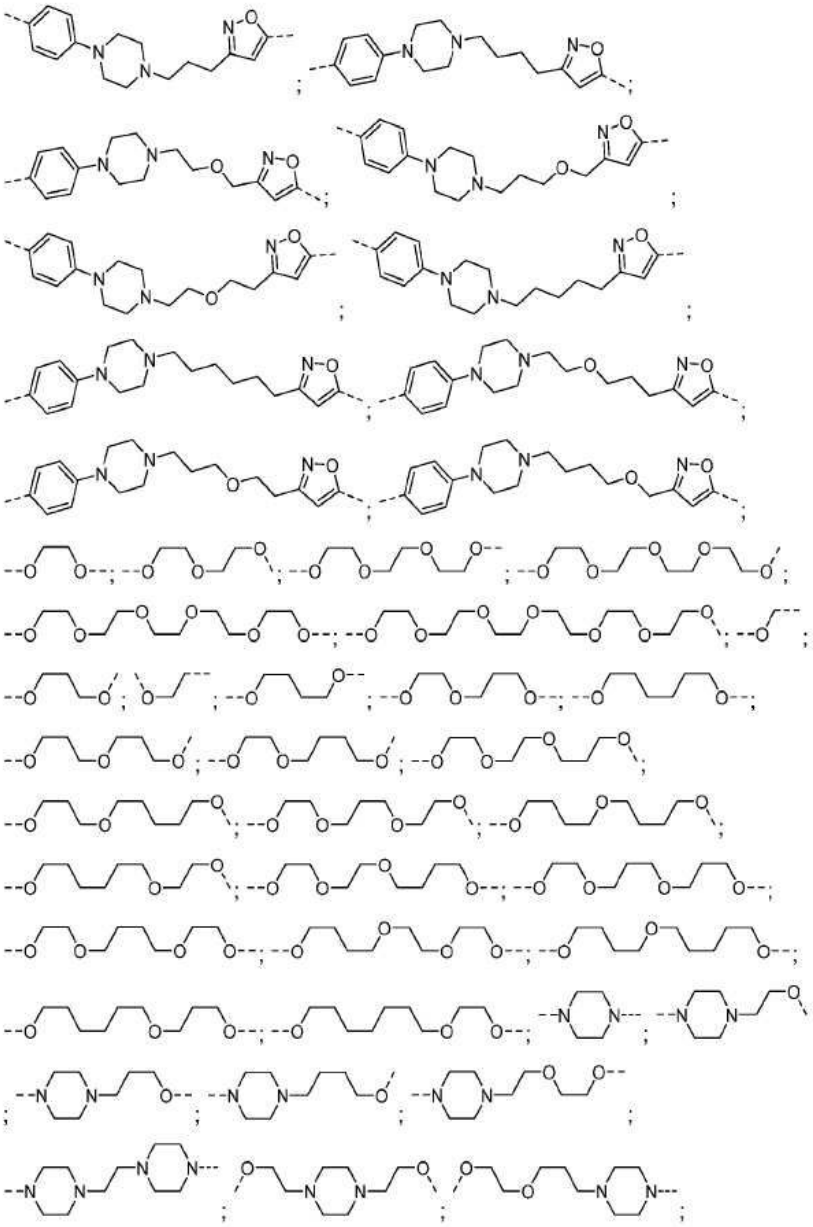
[1383]

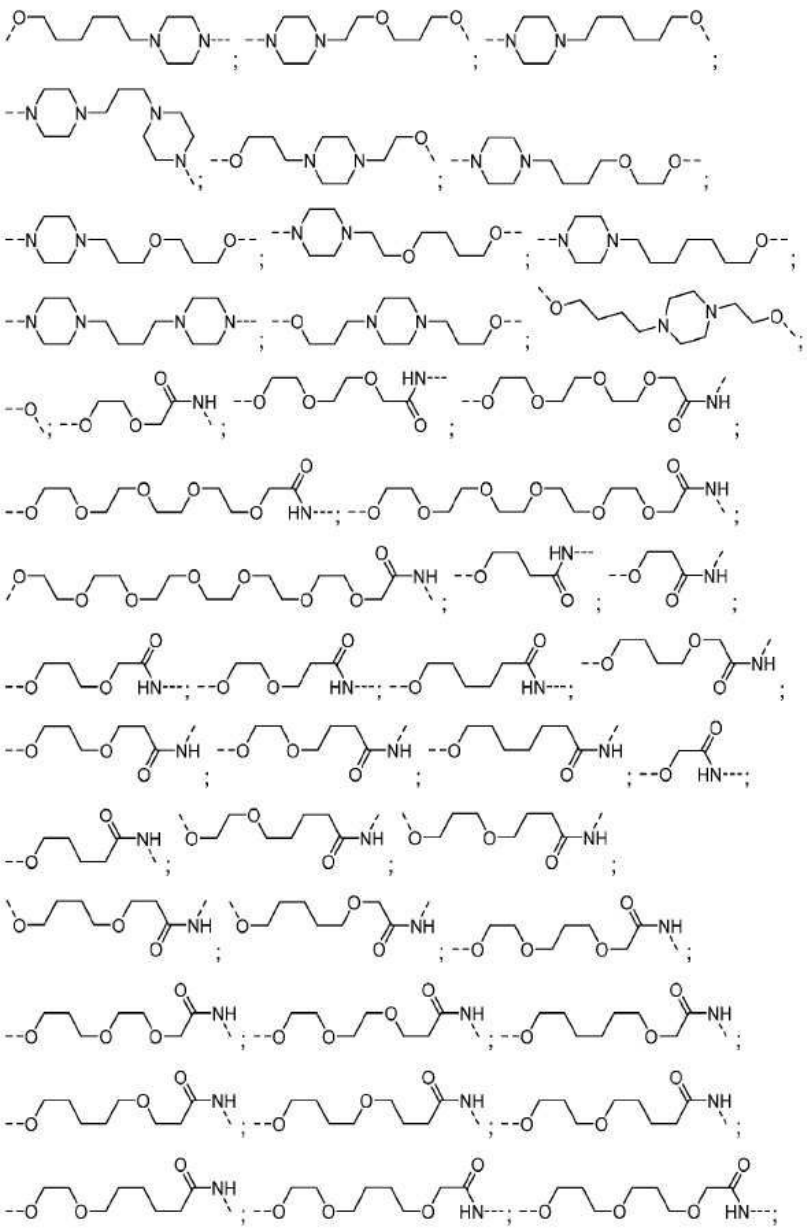


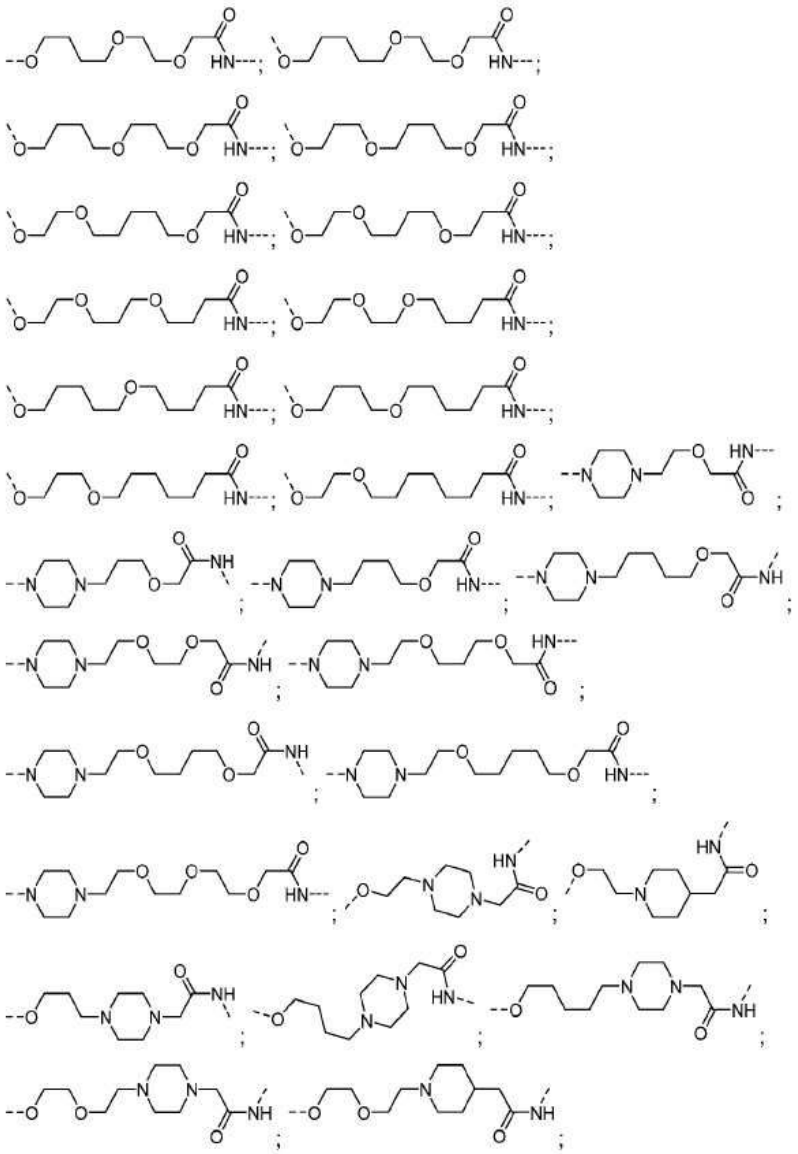
[1384]



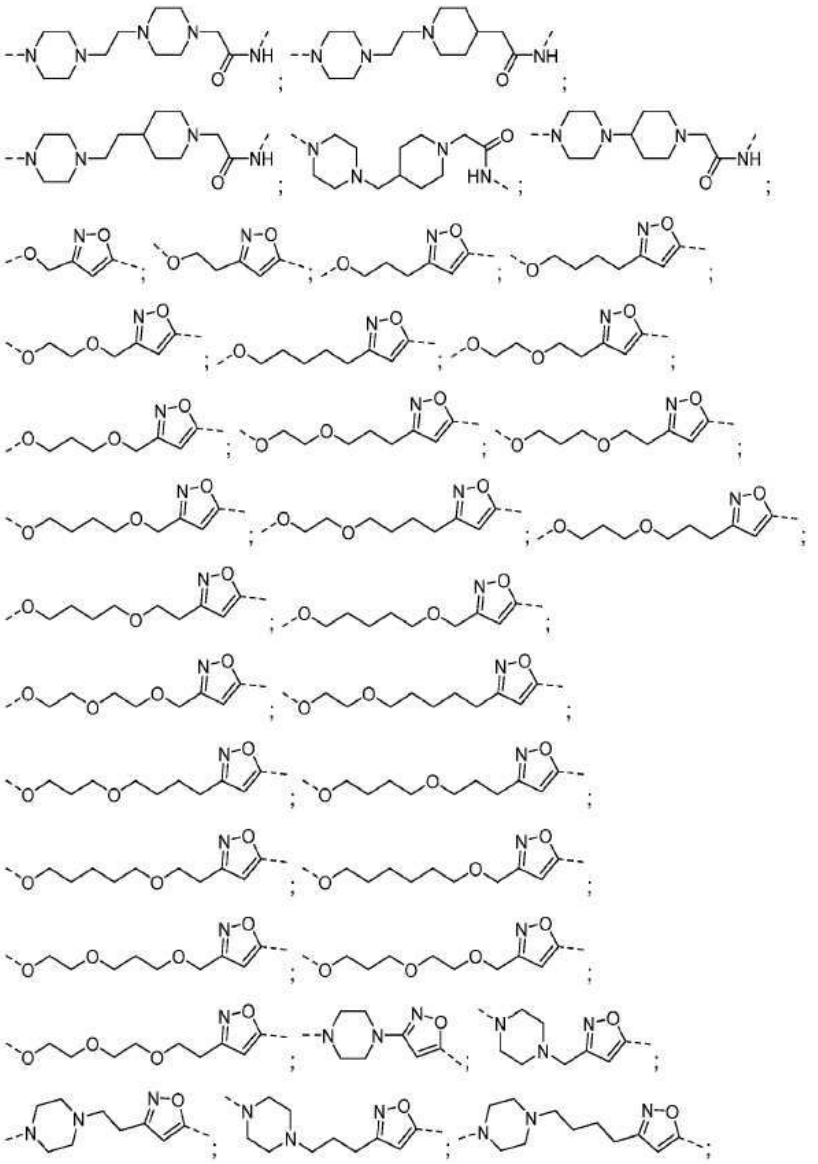
[1385]

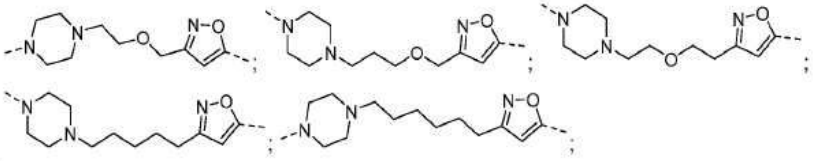
[1386] 

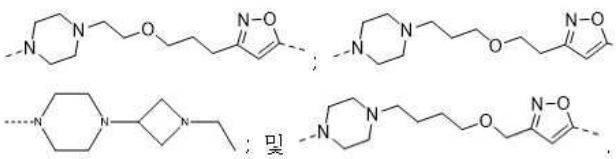
[1387] 



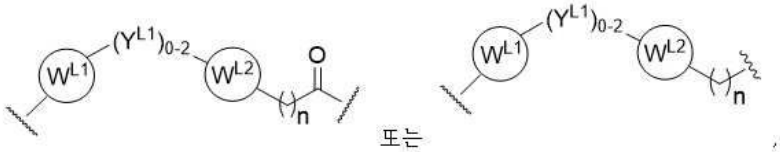
[1388]

[1389] 

[1390] 

[1391] 

[1392] 추가적인 구현예에서, 연결기(L)는 아래에 도시된 구조를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[1393] 

[1394] 여기에서,

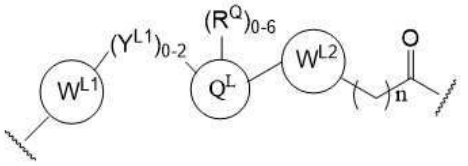
[1395] W^{L1} 및 W^{L2}각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 R^{Q}로 선택적으로 치환된 4 내지 8-원 고리로서, 각각의 R^{Q}는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3, (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, 카복실, (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시이거나, 2개의 R^{Q}기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[1396] Y^{L1}은 각각 독립적으로, 결합, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O, 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되며;

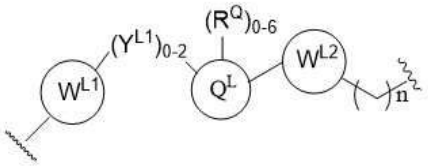
[1397] n은 0 내지 10이고;

[1398] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[1399] 추가적인 구현예에서, 연결기(L)는 아래에 도시된 구조를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.



또는



[1400]

[1401] 여기에서,

[1402] W^{L1} 및 W^{L2}는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C_{1-6} 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각 R^{Q}로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^{Q}는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3, 히드록실, 니트로, C≡CH, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC_{1-3}알킬, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 R^{Q}기고;

[1403] Y^{L1}은 각각 독립적으로 결합부, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되고;

[1404] Q^{L}은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의 R^{Q}와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^{Q}는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6} 알킬, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의 R^{Q}기이고;

[1405] R^{YL1}, R^{YL2}는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6}

알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 R^1, R^2로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[1406] n은 0 내지 10이고;

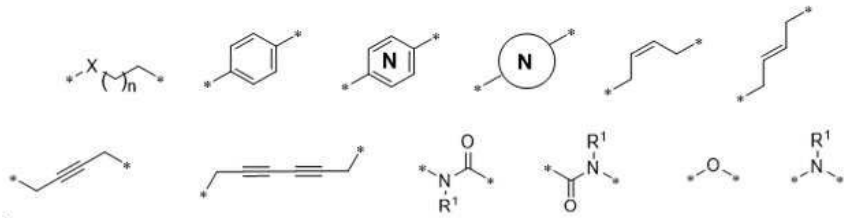
[1407] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[1408] 추가적인 구현예에서, 연결기는, 1 내지 약 100개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 25개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개의 에틸렌 글리콜 단위, 및 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 선택적으로 치환된 (폴리)에킬렌글리콜, 또는, O, N, S, P 또는 Si 원자로 선택적으로 치환된 상호 분산된 선택적으로 치환된 알킬기이다. 소정의 구현예에서, 연결기는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌, 또는 헤테로고리기로 치환된다. 소정의 구현예에서, 연결기는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

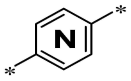
[1409] 본원에 기술된 화합물의 임의의 구현예에서, 연결기는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적절한 잔기일 수 있다. 일 구현예에서, 연결기는, 약 1 내지 약 12개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 약 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위의 크기 범위의 비치환이거나 치환된 폴리에틸렌 글리콜기이다.

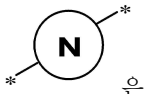
[1410] 다른 구현예에서, 본 발명은 위에 기술된 바와 같은 PTM 기를 포함하는 화합물에 관한 것으로서, 이는 유비퀴틴 리가아제에 의해 유비퀴틴화되고 연결기 L을 통하거나 ULM기에 직접적으로 화학적으로 연결되는 표적 단백질 또는 폴리펩티드(예를 들어, RAF)에 결합하거나, PTM은 또한 대안적으로 전술한 바와 같은 ULM기와 동일하거나 상이할 수 있는 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기인 ULM'기이고, 연결기 잔기를 통하거나 직접적으로 ULM기에 직접적으로 연결되고; L은 존재할 수도 있고 부재일 수도 있는 전술한 바와 같은 연결기 잔기로서, PTM, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물 또는 다형체에 ULM을 화학적으로 (공유 결합적으로) 연결시킨다.

[1411] 소정의 구현예에서, 연결기 L은 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 공유 결합된 구조 단위를 포함하는 기이다:

[1412] 

.

[1413] X는 O, N, S, S(O) 및 SO_2로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 1 내지 5, 5의 정수이고; R^{L1}은 수소 또는 알킬이고, 

은 알킬, 할로겐, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 또는 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 모노- 또는 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고; 

은 모노- 또는 비시클릭 시클로알킬 또는 알킬, 할로겐, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 또는 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고; 페닐 고리 단편은 알킬, 할로겐, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 연결기 L 은 전술한 바와 같이, 최대 10개의 공유 결합된 구조 단위를 포함한다.

[1414] ULM 기 및 PTM 기는 연결기의 화학식에 적절하고 안정적인 임의의 기를 통해 연결기에 공유 결합될 수 있지만, 본 발명의 바람직한 양태에서는, 연결기는 바람직하게는 아미드, 에스테르, 티오에스테르, 케토기, 카바메이트(우레탄), 탄소 또는 에테르를 통해 (이들 각각의 기는 분해될 표적 단백질 상의 유비퀴틴 리가아제 및 PTM 기 상의 ULM 기의 최대 결합을 제공하기 위해 ULM 기 및 PTM 기 상의 임의의 위치에 삽입될 수 있음) ULM 기 및 PTM 기에 독립적으로 공유 결합된다. (PTM 기가 ULM 기인 소정의 양태에서, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴

틴 리가아제 자체일 수 있음에 유의한다.) 소정의 바람직한 양태에서, 연결기는 ULM 및/또는 PTM 기 상의 선택적으로 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨, 아릴기 또는 헤테로고리기에 연결될 수 있다.

[1415] **예시적인 PTM**

[1416] 본 발명의 바람직한 양태에서, PTM 기는 표적 단백질에 결합하는 기이다. PTM 기의 표적은 종류가 다양하며, 서열의 적어도 일부가 세포에서 발견되고 PTM 기에 결합할 수 있도록 세포 내에서 발현되는 단백질로부터 선택된다. 용어 "단백질"은 본 발명에 따른 PTM 기에 결합할 수 있는 충분한 길이의 올리고펩티드 및 폴리펩티드 서열을 포함한다. 본원에 달리 기술된 바와 같이, 진핵 시스템, 또는 바이러스, 박테리아 또는 곰팡이를 포함하는 미생물 시스템에서 임의의 단백질은 본 발명에 따른 화합물에 의해 매개되는 유비퀴틴화의 표적이다. 바람직하게는, 표적 단백질은 진핵 단백질이다.

[1417] 본 발명에 따른 PTM 기는, 예를 들어 특정적으로 단백질에 결합하는 (표적 단백질에 결합하는) 임의의 잔기를 포함하며, 소분자 표적 단백질 잔기의 다수의 다른 것들 중에서도 다음의 비제한적인 실시예: RAF 억제제, Hsp90 억제제, 키나아제 억제제, HDM2 및 MDM2 억제제, 인간 BET 브로모도메인 함유 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 억제제, 인간 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제, 혈관형성 억제제, 핵 호르몬 수용체 화합물, 면역 억제성 화합물, 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적으로 하는 화합물를 포함한다. 아래에 기술된 조성물은 소분자 표적 단백질 결합 잔기의 구성원의 일부를 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 잔기는 유비퀴틴화 및 분해를 위한 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 (단백질 표적 잔기가 결합된) 표적 단백질을 제시하기 위해 바람직하게는 링커를 통해 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기에 연결되어 있다.

[1418] 단백질 표적 잔기 또는 PTM 기에 결합할 수 있고 유비퀴틴 리가아제에 의해 작용하거나 분해되는 임의의 단백질(예를 들어, RAF)은 본 발명에 따른 표적 단백질이다. 일반적으로, 표적 단백질은, 예를 들어, 촉매 활성, 아로마타아제 활성, 모터 활성, 헬리케이즈 활성, 신진대사 과정(동화 작용 및 대사), 항산화제 활성, 단백질 분해, 생합성, 키나아제 활성을 갖는 단백질, 산화 환원 효소 활성, 트랜스퍼라아제 활성, 가수 분해 효소 활성, 리아제 활성, 이소메라아제 활성, 리가아제 활성, 효소 조절제 활성, 신호 변환 활성, 구조적 분자 활성, 결합 활성(단백질, 지질 탄수화물), 수용체 활성, 세포 운동성, 막 융합, 셀 통신, 생물학적 과정의 조절, 성장, 세포 분화, 자극에 대한 반응, 행동 단백질, 세포 접착 단백질, 세포 사멸과 관련된 단백질, 수송과 관련된 단백질(단백질 전달체 활성, 핵 운송, 이온 수송체 활성, 채널 수송체 활성, 수송체 활성, 투과 효소 활성, 분비 활성, 전자 수송체 활성, 병인, 샤페론 조절체 활성, 핵산 결합 활성, 전사 조절체 활성, 세포 외 조직 및 생물 발생 활성, 번역 조절체 활성을 포함함)에 관련된 단백질을 포함하는, 세포의 통합된 기능에 관련된 구조 단백질, 수용체, 효소, 세포 표면 단백질을 포함할 수 있다. 관심 단백질은, 약물 요법의 표적으로서 인간을 포함하는 진핵생물(예를 들어, c-RAF, A-RAF 및/또는 B-RAF)과 원핵생물로부터의 단백질을 포함할 수 있으며, 다수의 다른 것들 중에서도, 가축을 포함하는 다른 동물, 항생제 및 다른 항균제 및 식물, 심지어 바이러스에 대한 표적에 대한 결정에 대한 미생물로부터의 단백질(예를 들오, v-RAF 및/또는 v-Mil)을 포함할 수 있다.

[1419] 본 발명은 단백질이 조절되지 않는 임의의 질환 상태 및/또는 병태를 포함하는 다수의 질환 상태 및/또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 이때 환자는 단백질의 분해를 통해 혜택을 받을 것이다.

[1420] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 선택적으로 부가적인 생리활성제를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암, 심장심부 자극 증후군, 신경 섬유종증 제1형, 코스텔로 증후군, 누난 증후군, 레오파드 증후군의 치료 또는 완화를 위한 목적 단백질의 분해를 유도하는 데 사용될 수 있다. 추가의 특정 구현예에서, 질환은 신장 세포 암종, 췌장암, 결장 직장암, 폐암, 난소암, 갑상선암, 모양세포성 성상세포종, 전립선암, 위암, 간세포암종, 및 흑색종이다.

[1421] 대안적인 양태에서, 본 발명은 이를 통해 질환 상태 또는 병태가 조절되는 단백질 또는 폴리펩티드를 분해시킴으로써 이를 필요로 하는 대상체의 질환 상태의 치료 또는 병태의 증상 완화를 위한 방법에 관한 것으로서, 방법은 전술한 환자 또는 대상체에게 유효량, 즉 전술한 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유효량을 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 선택적으로 부가적인 생리활성제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 이 조성물은 대상물의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화

시키기에 효과적이다. 본 발명에 따른 방법은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물의 유효량의 투여에 의해, 암, 심장심부 자극 증후군, 신경 섬유종증 제1형, 코스텔로 증후군, 누난 증후군, 레오파드 증후군을 포함하는 다수의 질환 상태 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 질환 상태 또는 질환은 미생물 제제 또는 바이러스(쥐 레트로 바이러스 또는 조류 레트로 바이러스(조류 레트로 바이러스 MH2)), 박테리아, 진균류, 원생 동물 또는 다른 미생물과 같은 다른 외인성 제제에 의해 야기되는 질환이거나, 질환 상태 및/또는 질환으로 이어지는 단백질의 과발현 및/또는 지속적으로 활성화된 단백질의 존재에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.

[1422] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[1423] 용어 "표적 단백질"은 본 발명에 따른 화합물과의 결합 및 유비퀴틴 리가아제에 의한 분해에 대한 표적이 되는, 단백질 또는 폴리펩티드를 아래에서 설명하는 데 사용된다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 잔기는 적어도 하나의 연결기 L을 통해 적어도 하나의 ULM 기(예를 들어, VLM, CLM, ILM 및/또는 MLM)에 연결된다.

[1424] 단백질 표적 잔기에 결합될 수 있고 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기가 결합되는 리가아제에 의해 분해될 수 있는 표적 단백질은, 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하고, 이의 단편, 이의 유사체, 및/또는 이의 상동체를 포함한다. 표적 단백질은 구조, 조절, 호르몬, 효소, 유전자, 면역, 수축, 저장, 운송 및 신호 전달을 포함하는 임의의 생물학적 기능 또는 활성을 갖는 단백질 및 펩티드를 포함한다. 보다 구체적으로, 인간 치료제용 다수의 약물 표적은, 단백질 표적 잔기가 본 발명에 따른 화합물에 결합되어 혼입될 수 있는 단백질 표적을 나타낸다. 이는 다수의 다종성 질환에서 기능을 회복시키는 데 사용될 수 있는 단백질, 예를 들어, B7.1 및 B7, TINFR1m, TNFR2, NADPH 산화 효소, Bcl1Bax 및 세포사멸 경로내의 다른 동반체, C5a 수용체, HMG-CoA 환원 효소, PDE V 포스포디에스테라아제 유형, PDE IV 포스포디에스테라아제 유형 4, PDE I, PDEII, PDEIII, 스쿠알렌 시클라아제 억제제, CXCR1, CXCR2, 산화 질소(NO) 합성 효소, 시클로-옥시제나제 1, 시클로-옥시제나제 2, 5HT 수용체, 도파민 수용체, G 단백질(즉, Gq), 히스타민 수용체, 5-리폭시나제, 트립타아제 세린 프로테아제, 티미딜레이트 합성효소, 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제, GAPDH 트리파노소말, 글리코겐 포스포릴라제, 탄산 탈수효소, 케모킨 수용체, JAW STAT, RXR 및 유사체, HIV 1 프로테아제, HIV 1 인테그라제, 인플루엔자, 뉴라미미다아제, B형 간염 역전사 효소, 나트륨 채널, 다중 약제 내성(MDR), 단백질 P-당단백질(및 MRP), 티로신 키나아제, CD23, CD124, 티로신 키나아제 p56 lck, CD4, CD5, IL-2 수용체, IL-1 수용체, TNF-알파R, ICAM1, Cat+ 채널, VCAM, VLA-4 인테그린, 셀렉틴, CD40/CD40L, 뉴오키닌 및 수용체, 이노신 모노포스페이트 탈수소 효소, p38 MAP 키나아제, Ras/Raf/MEK-ERK 경로, 인터루킨-1 전환 효소, 카스파아제, HCV, NS3 프로테아제, HCV NS3 RNA 헬리케이스, 글리신아미드 리보뉴클레오티드 포르밀 트랜스퍼라제, 리노바이러스 3C 프로테아제, 단순 포진 바이러스-1(HSV-1), 프로테아제, 시토메갈로바이러스(CMV) 프로테아제, 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제, 시클린 의존성 키나아제, 혈관 내피 성장 인자, 옥시토신 수용체, 미세소체 이동 단백질 억제제, 담즙산 전달 억제제, 5 알파 환원 효소 억제제, 안지오텐신 11, 글리신 수용체, 노르아드레날린 재흡수 수용체, 엔도텔린 수용체, 신경펩티드 Y 및 수용체, 에스트로겐 수용체, 안드로겐 수용체, 아데노신 수용체, 아데노신 키나아제 및 AMP 디아미나제, 퓨린 수용체(P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2X1-7), 파네실트랜스퍼라제, 게라닐게라닐 트랜스퍼라제, TrkA(NGF 수용체), 베타-아밀로이드, 티로신 키나아제 Flk-IIKDR, 비트로넥틴 수용체, 인테그린 수용체, Her-21 neu, 텔로머라제 억제제, 시토솔릭 포스포리파아제A2 및 EGF 수용체 티로신 키나아제를 포함한다. 추가적인 단백질 표적으로, 예를 들어, 엑디손 20-모노옥시제나제, GABA 게이팅된 염화물 채널의 이온 채널, 아세틸콜린에스테라아제, 전압 감응형 나트륨 채널 단백질, 칼슘 방출 채널, 및 염화물 채널을 포함한다. 또 다른 표적 단백질은 아세틸-CoA 카복실라제, 아데닐로숙신네이트 합성효소, 프로토포르피리노겐 산화 효소 및 에놀피루빌시키메이트-포스페이트 합성효소를 포함한다.

[1425] 이들 다양한 단백질 표적은 그 단백질에 결합하는 화합물 잔기를 식별하는 스크리닝에 사용할 수 있고, 본 발명에 따른 화합물 내로의 잔기의 혼입에 의해, 단백질의 활성 레벨은 치료 최종 결과를 위해 바뀔 수 있다.

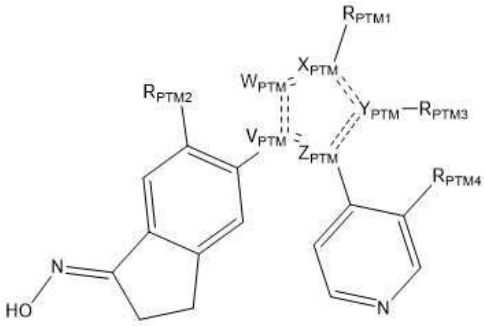
[1426] 용어 "단백질 표적 잔기" 또는 PTM은, 유비퀴틴 리가아제에 의한 단백질 또는 폴리펩티드의 분해가 일어날 수 있도록 표적 단백질 또는 다른 관심 단백질이나 폴리펩티드에 결합하고 그 단백질 또는 폴리펩티드를 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 배치시키거나 존재하게 하는 소분자를 설명하는 데 사용된다. 소분자 표적 단백질 결합 잔기의 비제한적인 예는, 다수의 다른 것들 중에서, RAF 억제제, Hsp90 억제제, 키나아제 억제제, HDM2 및 MDM2 억제제, 인간 BET 브로모도메인 함유 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 억제제, 인간 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제, 혈관형성 억제제, 면역 억제성 화합물, 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적으로 하는 화합물를 포

함한다. 아래에 기술된 조성물은 소분자 표적 단백질의 구성원의 일부를 예시한다.

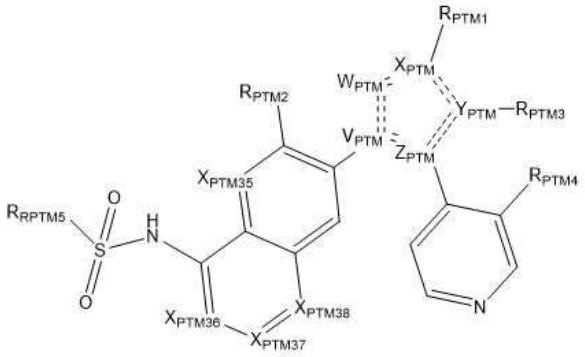
[1427] 본 발명에 따른 예시적인 단백질 표적 잔기는, RAF 억제제, 할로알칸 할로게나제 억제제, Hsp90 억제제, 키나아제 억제제, HDM2 및 MDM2 억제제, 인간 BET 브로모도메인 함유 단백질을 표적으로 하는 화합물, HDAC 억제제, 인간 리신 메틸트랜스퍼라제 억제제, 혈관형성 억제제, 핵 호르몬 수용체 화합물, 면역 억제성 화합물, 및 아릴 탄화수소 수용체(AHR)를 표적으로 하는 화합물를 포함한다.

[1428] 아래에 기술된 조성물은 이들 유형의 소분자 표적 단백질 결합 잔기의 일부 구성원을 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 본원에서 다음에 인용된 참조 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[1429] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 RAF를 표적화하고/하거나 이에 결합한다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 PTM-Ia 또는 PTM-Ib로 이루어진 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 기를 포함할 수 있다:



PTM-Ia 또는



PTM-Ib

[1430]

[1431] 여기에서,

[1432] 이중 점선 결합은 방향족 결합이고;

[1433] V_{PTM}, W_{PTM}, X_{PTM}, Y_{PTM}, Z_{PTM}은 다음의 조합 중 하나이고: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C, S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;

[1434] X_{PTM35}, X_{PTM36}, X_{PTM37}, 및 X_{PTM38}은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[1435] R_{PTM1}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합되고;

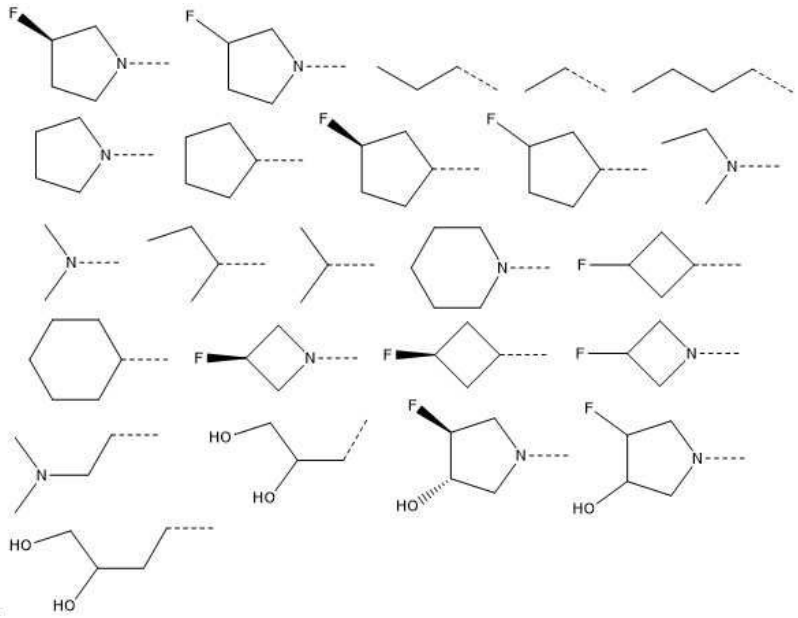
[1436] R_{PTM2}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[1437] R_{PTM3}은 부재하거나, 수소, 아릴, 메틸, 에틸, 또 다른 알킬, 고리형 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고

(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

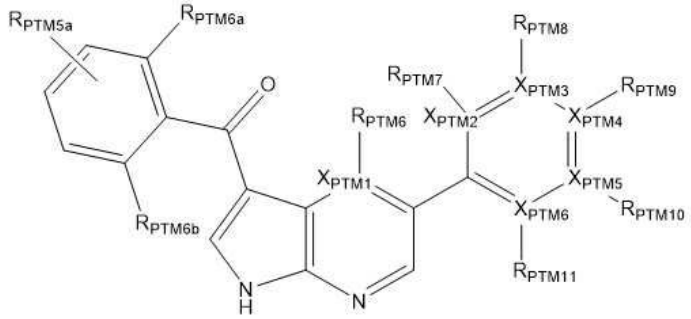
[1438] R_{PTM4}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[1439] R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택된다:



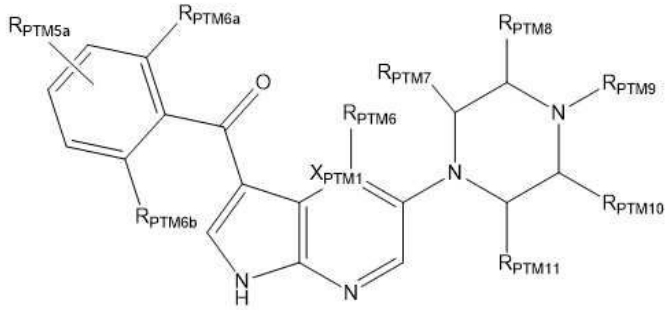
[1440] .

[1441] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 PTM-IIa 또는 PTM-IIb로 이루어진 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 기를 포함할 수 있다:



PTM-IIa

[1442] . 또는

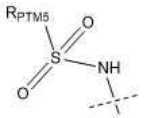


PTM-IIb

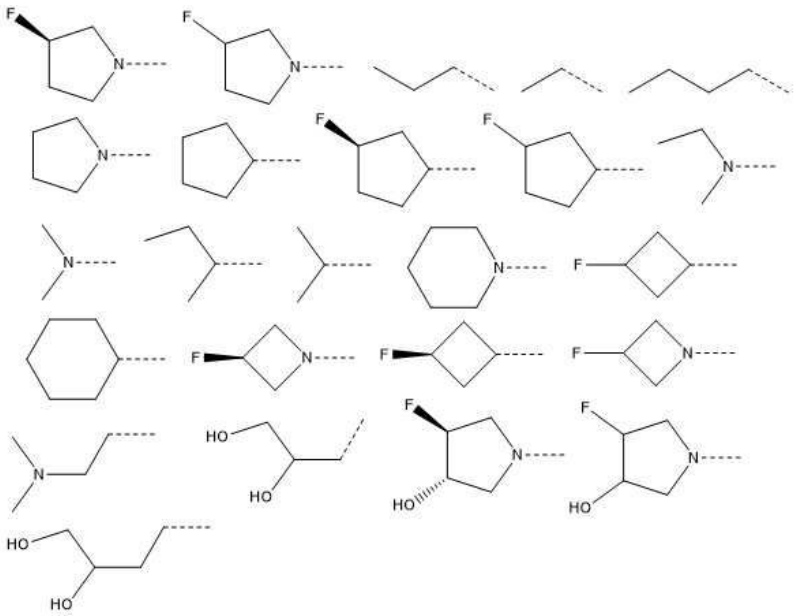
[1443] .

[1444] 여기에서,

[1445] X_{PTM1}, X_{PTM2}, X_{PTM3}, X_{PTM4}, X_{PTM5}, 및 X_{PTM6}은 CH 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[1446] R_{PTM5a}는 결합, 선택적으로 치환된 아민, 선택적으로 치환된 아미드(예를 들어, 알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸기로 선택적으로 치환됨), H, , -NHC(O)R_{PTM5}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1447] R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



[1448] ;

[1449] R_{PTM6a} 및 R_{PTM6b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[1450] R_{PTM6}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

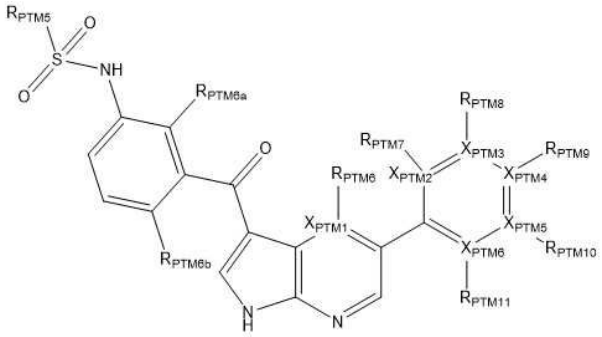
[1451] R_{PTM7}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[1452] R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

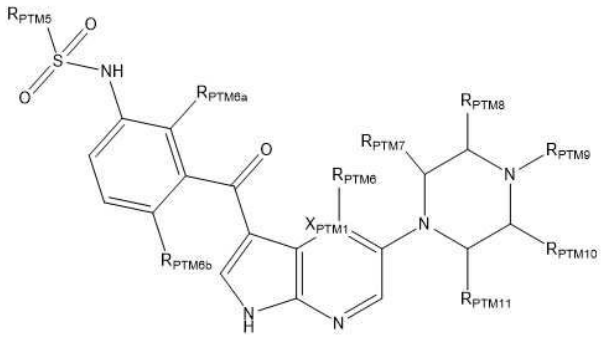
[1453] R_{PTM11}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[1454] 적어도 하나의 R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[1455] 특정 구현예에서, PTM은 다음으로 이루어진 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 기를 포함할 수 있다:



또는



[1456]

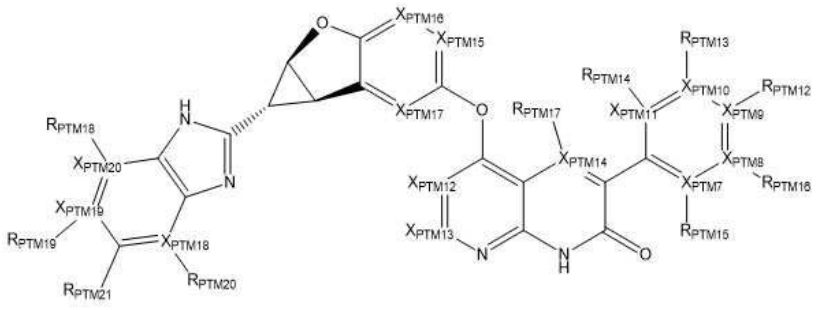
[1457] 여기에서 R_{PTM5}, R_{PTM6a}, R_{PTM6b}, R_{PTM6}, R_{PTM7}, R_{PTM8}, R_{PTM9}, R_{PTM10}, R_{PTM11}은 본원에 기술된 바와 같다.

[1458] 일부 구현예에서, R_{PTM9}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM7} 및 R_{PTM8}은 R_{PTM7} 및 R_{PTM8}이 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1459] 다른 구현예에서, R_{PTM8}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM9} 및 R_{PTM10}은 R_{PTM9} 및 R_{PTM10}이 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1460] 또 다른 구현예에서, R_{PTM10}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM8} 및 R_{PTM9}은 R_{PTM8} 및 R_{PTM9}이 부착된 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1461] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 PTM-III로 이루어진 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 기를 포함할 수 있다:



PTM-III

[1462]

[1463] 여기에서,

[1464] X_{PTM7}, X_{PTM8}, X_{PTM9}, X_{PTM10}, X_{PTM11}, X_{PTM12}, X_{PTM13}, X_{PTM14}, X_{PTM15}, X_{PTM16}, X_{PTM17}, X_{PTM18}, X_{PTM19}, X_{PTM20}은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[1465] R_{PTM12}, R_{PTM13}, R_{PTM14}, R_{PTM15}, R_{PTM16}, R_{PTM17}, R_{PTM18}, R_{PTM19}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알

킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1466] R_{PTM20}은 4개 미만의 비-수소 원자를 함유하는 소형 기이고;

[1467] R_{PTM21}은 트리플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *삼차*-부틸, 부틸, 이소-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, OCH_3, $NHCH_3$, 디메틸아미노 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

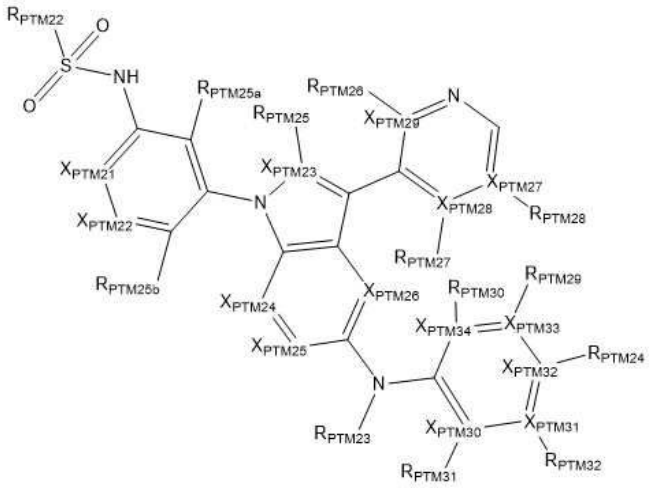
[1468] 적어도 하나의 R_{PTM12}, R_{PTM13} 또는 R_{PTM16}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[1469] 일부 구현예에서, R_{PTM12}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1470] 다른 구현예에서, R_{PTM13}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

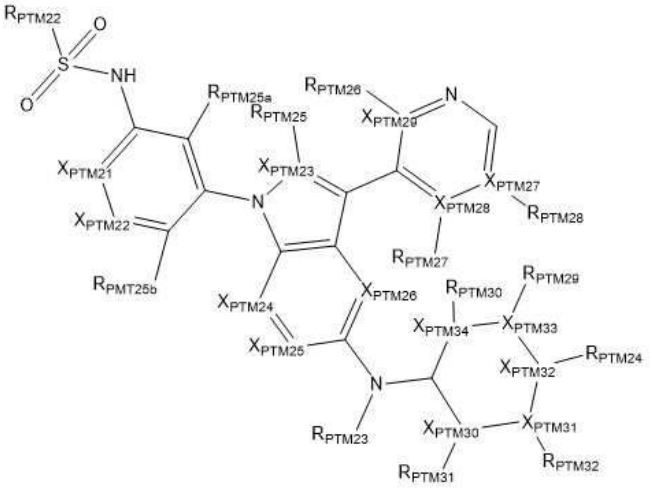
[1471] 또 다른 구현예에서, R_{PTM16}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM13}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM13}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1472] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 PTM-IVa 또는 PTM-IVb로 이루어진 화학 구조식의 군으로부터 선택되는 화학적 기를 포함할 수 있다:



PTM-IVa

[1473] 또는



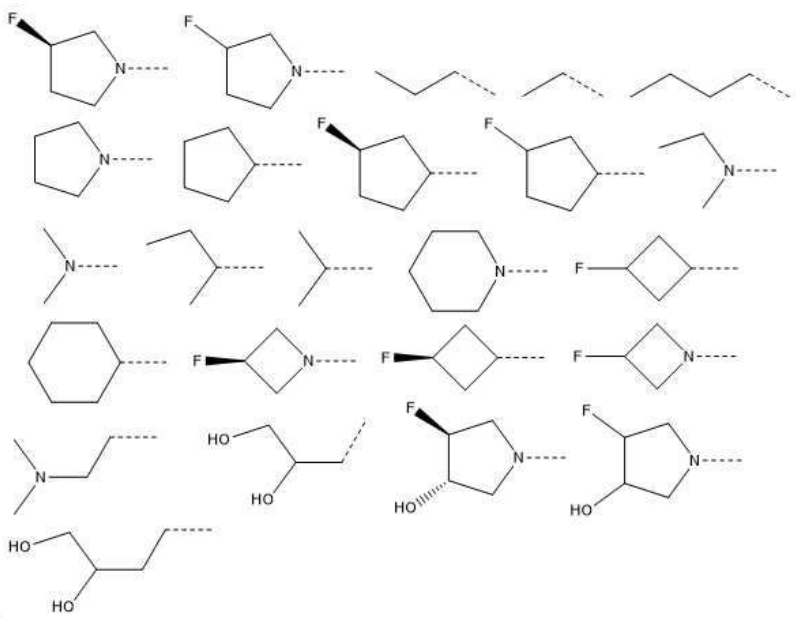
PTM-IVb

[1474] ,

[1475] 여기에서,

[1476] X_{PTM21}, X_{PTM22}, X_{PTM23}, X_{PTM24}, X_{PTM25}, X_{PTM26}, X_{PTM27}, X_{PTM28}, X_{PTM29}, X_{PTM30}, X_{PTM31}, X_{PTM32}, X_{PTM33}, X_{PTM34}는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[1477] R_{PTM22}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



[1478] ;

[1479] R_{PTM25a} 및 R_{PTM25b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[1480] R_{PTM23}, R_{PTM24}, R_{PTM28}, R_{PTM29}, R_{PTM30}, R_{PTM31}, R_{PTM32}는 부재이거나, 결합, 수소, 할로겐, 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 시클로알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로고리(선택적으로 치환됨), 메틸, 에틸(선택적으로 치환됨), (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 고리형 알킬(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로고리(선택적으로 치환됨)임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[1481] R_{PTM25}는 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3이고;

[1482] R_{PTM26}은 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3이고;

[1483] R_{PTM27}은 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

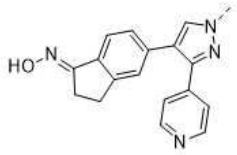
[1484] 적어도 하나의 R_{PTM24}, R_{PTM29}, R_{PTM32}는 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[1485] 일부 구현예에서, R_{PTM24}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

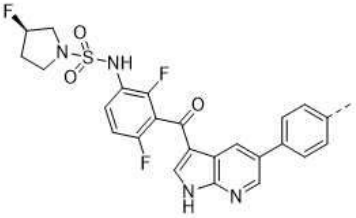
[1486] 다른 구현예에서, R_{PTM29}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[1487] 또 다른 구현예에서, R_{PTM32}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM29}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM29}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나; R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

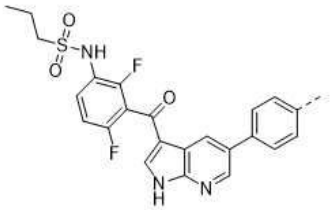
[1488] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학 구조식 PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5, PTM-6, PTM-7, 및 PTM-8로 이루어진 군으로부터 선택된다:



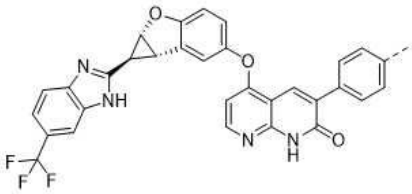
PTM-1



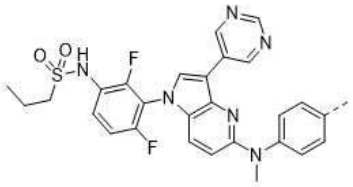
PTM-2



PTM-3



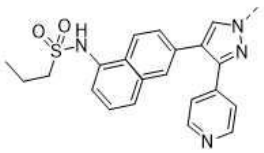
PTM-4



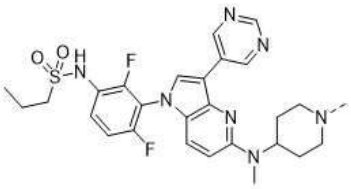
PTM-5



PTM-6

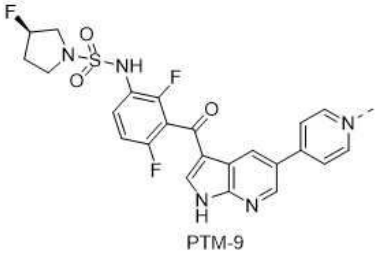


PTM-7

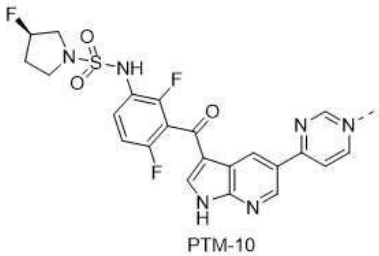


PTM-8

[1489]



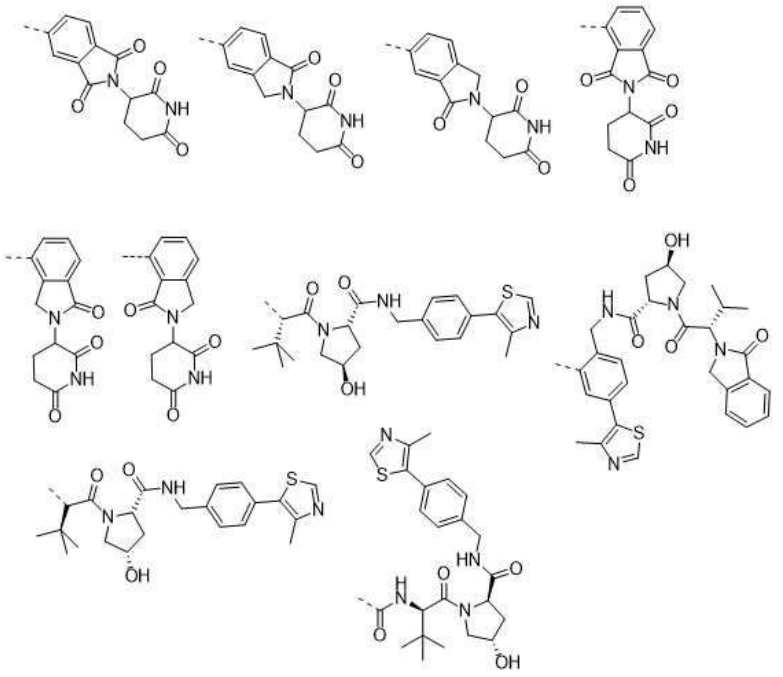
PTM-9



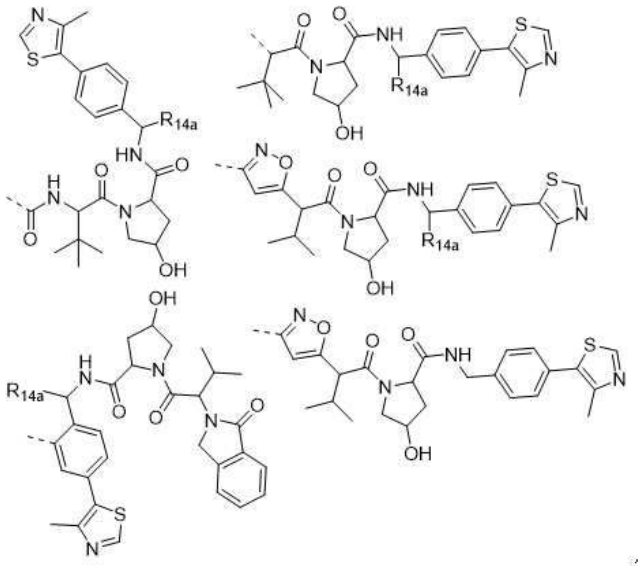
PTM-10

[1490]

[1491] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[1492]



[1493]

[1494] 여기에서, R_{14a}는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이다.

[1495] **치료 조성물**

[1496] 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 이작용성 화합물의 유효량 및 본원에서 달리 기술된 하나 이상의 화합물의 조합을 포함하는 (약제학적으로 유효한 양의 담체, 첨가제 또는 부형제와 함께 모두 유효량인) 약제학적 조성물은, 본 발명의 추가적인 양태를 나타낸다.

[1497] 본 발명은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 염, 특히 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 산 또는 염기 첨가 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 본 양태에 따라 유용한 전술한 염기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용되는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예를 들어 다수의 다른 것들 중에서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-

3 나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다.

[1498] 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다. 본질적으로 산성인 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염기염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 비-독성 염기염을 형성하는 것들이다. 이러한 비-독성 염기염은, 다른 것들 중에서, 그러한 약물학적으로 허용 가능한 양이온, 예를 들어, 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염(예를 들어, N-메틸글루카민-(메글루민)), 및 저급 알칸올암모늄 및 약제학적으로 허용 가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[1499] 본원에서 기술된 화합물은 경구, 본 발명에 따라, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속적(정맥내 점적주입) 내지 하루 수 회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(이는 침투 증강 작용제를 포함할 수 있음), 구강, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 증강시키기 위해 이용될 수 있다. 가장 효과적인 투여 형태는 선택된 특정 제제의 약물동력학 및 환자의 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다. 비강내, 기관내 또는 폐 투여를 위해 스프레이, 미스트 또는 에어로졸로서, 본 발명에 따른 화합물의 투여가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 선택적으로 조합되어, 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 서방형 또는 조절 방출 형태로 투여될 수 있다. 서방형 또는 조절 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌제 및 경피 또는 다른 국소 형태로도 투여된다. 리포좀 형태의 근육내 주사는 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 조절하거나 유지하기 위해 사용될 수 있다.

[1500] 본원에서 기술된 바와 같은 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제제화될 수 있고, 또한 조절-방출 제제로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 이온 교환체, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어, 인간 혈청 알부민, 완충액 물질, 예를 들어, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화된 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분적인 글리세리드 혼합물, 예를 들어, 프롤라민 설페이트, 디소디움 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소디움 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[1501] 본원에 기술된 바와 같은 조성물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장, 비음, 협측, 질, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구, 복강내 또는 정맥내로 투여된다.

[1502] 본원에 기술된 바와 같은 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적절한 분산액 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 조제물은 또한 비독성 비경구 수용 가능 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 운반체 및 용매 중에는, 물, 링거 용액 및 이소톤 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 무미건조한 고정유가 사용될 수도 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산이 주사 가능한 물질의 제조에 유용하고, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 주사 가능한 물질의 제조에 또한 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.

[1503] 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투여형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위한 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구 용도로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 필요한 경우, 특정 감미료, 풍미제 또는 착색제가 또한 첨가될 수 있다.

[1504] 대안적으로, 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 제제를 적합한 비-자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 이는 실온에서 고체이지만 직장 온 도에서 액체이고, 이에 따라, 약물을 방출시키기 위해 직장에서 용융될 것이다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[1505] 본원에서 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적절한 국소 제제은 이들 부위 또는 장기 각각에 대해 용이하게 제조된다. 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌약 제제(상기 참조)에서 또는 적합한 관장 제제에서 달성될 수 있다. 국소적으로 허용 가능한 경피 패치 또한 이용될 수 있다.

[1506] 국소 적용에 대해, 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 담체에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 무기질 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 특정 바람직한 양태에서, 화합물은 환자 체내의 스텐트에서 발생하는 폐색의 가능성을 억제하거나 감소시키기 위해, 환자 체내로 외과적으로 이식되는 스텐트 위에 코팅될 수 있다.

[1507] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 무기질 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[1508] 안과 이용을 위해, 약제 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들어, 벤질알코늄 염화물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과 이용을 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.

[1509] 본원에서 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제의 분야에서 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증가시키는 흡수 증진제, 탄화플루오르 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.

[1510] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본원에서 기술된 바와 같은 약제학적 조성물 내의 화합물의 양은, 치료되는 숙주 및 질환, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 조성물은 약 0.05 mg 내지 약 750 mg 이상, 보다 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 600 mg, 보다 더 바람직하게는 약 10 mg 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하도록, 단독으로 또는 본 발명에 따른 적어도 하나의 다른 화합물과 조합하여 제형화되어야 한다.

[1511] 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 치료하는 의사의 재량, 및 치료되는 특정 질병 또는 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 좌우된다는 것이 또한 이해되어야 한다.

[1512] 본원에 기술된 방법에 따른 화합물을 사용하는 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체는, 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 단독으로 또는 다른 공지된 적혈구 조혈 자극제와 조합하여, 임의로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 본 발명에 따른 화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함함)을 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.

[1513] 이들 화합물은, 임의의 적절한 경로, 예를 들어, 액체, 크림, 겔, 또는 고체 형태, 또는 에어로졸 형태로 경구, 비경구, 정맥내, 피내, 피하, 경피를 포함한 국소를 통해 투여될 수 있다.

[1514] 활성 화합물은 치료될 환자에게 심각한 독성 영향을 주지 않으면서 환자에게 목적하는 징후에 대한 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 본원에서 언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 바람직한 투여량은, 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로는 수용자/환자의 체중에 대해 하루 0.5 내지 약 25 mg/kg이다. 통상적인 국소 투여량은 적절한 담체 내에서 0.01 내지 5% wt/wt의 범위일 것이다.

[1515] 화합물은 단위 투여 형태당 1 mg 미만, 1 mg 내지 3000 mg, 바람직하게는 5 내지 500 mg의 활성 성분을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 임의의 적합한 단위 투여량 형태로 편리하게 투여된다. 약 25 내지 250mg의 경구 투여가 종종 편리하다.

[1516] 활성 성분은 바람직하게는 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 약 0.00001 내지 30 μM, 바람직하게는 약 0.1 내지 30 μM로 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 선택적으로 식염수 또는 수성 매질 내의 활성 성분의 용액 또는 제제의 정맥 주사, 또는 활성 성분의 한 회분의 분량 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여는 또한 활성제의 유효 혈장 농도를 생성하는 데 적합하다.

[1517] 약물 조성물 내의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화, 및 배설률 및 당업자에게 공지된 다른 인자에 따라 달라질 것이다. 투여량은 또한 경감될 증상의 중증도에 따라 달라질 것이라는 점에 유의해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해, 특정 투여 요법은 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 개인의 개별적인 요구 및 전문적인 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하고, 본원에 제시된 농도 범위는 단지 예시적인 것이며 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아니라는 것이 추가적으로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한 번에 투여되거나, 다양한 시간 간격으로 투여되는 다수의 더욱 작은 용량으로 나누어질 수 있다.

[1518] 구강 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 봉입되거나 정제 내로 압축될 수 있다. 경구로의 치료제 투여를 위해, 활성 화합물 또는 이의 전구약물 유도체는 부형제와 혼입될 수 있고, 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용될 수 있는 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[1519] 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 다음 성분, 또는 유사한 성격의 화합물 중 한 가지를 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어, 전분 또는 락토오스; 분산제, 예를 들어, 알긴산, 프리모겔, 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스; 활택제, 예를 들어, 콜로이드성 이산화실리콘; 감미제, 예를 들어, 수크로오스 또는 사카린; 또는 풍미제, 예를 들어, 박하, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향. 투여 유닛 형태가 캡슐일 경우, 이것은 전술한 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예를 들어, 지방유를 함유할 수 있다. 또한, 투여 유닛 형태는 투여 유닛의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어, 당, 셸락, 또는 장 작용제의 코팅을 함유할 수 있다.

[1520] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 껌 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서의 수크로오스, 특정 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 함유할 수 있다.

[1521] 활성 화합물 또는 이의 약학제적으로 허용 가능한 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 다른 것들 중에서도, EPO 및 다바포이에틴 알파를 포함하는 적혈구 조혈 자극제와 같은, 목적하는 작용에 영향을 주는 물질과 혼합될 수 있다. 본 발명의 소정의 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물은 본원에서 달리 기술되는 바와 같은 항생제를 포함하는 적혈구 조혈 자극제 또는 치유 제제와 같은 다른 생물활성 제제와 함께 투여된다.

[1522] 비경구, 피내, 피하, 또는 국소 적용을 위해 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음의 성분을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예를 들어, 주사용수, 식염수, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예를 들어, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들어, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들어, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 그리고 긴장성의 조정을 위한 작용제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 덱스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰풀, 일회용 주입기 또는 다수의 투여 바이알에서 동봉될 수 있다.

[1523] 정맥 내 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리식염수 또는 인산 완충 식염수(PBS)이다.

[1524] 일 구현예에서, 활성 화합물은, 신체에서의 화합물의 급속한 제거로부터 보호하는 담체, 예를 들어, 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함한 제어된 방출 제제로 제조된다. 생물분해성, 생체적합성인 중합체, 예를 들어, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르, 및 폴리유산이 이용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다.

[1525] 리포솜 현탁액이 또한 약학제적으로 허용 가능한 담체일 수 있다. 이들은, 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811(본원에서 전문이 참조로서 포함됨)에서 설명된 바와 같이, 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제제는 적절한 지질(들)(예를 들어, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포 스파티딜 콜린, 아라차도일 포스파티딜 콜린, 및 콜레스테롤)을, 이후 증발되어 건조된 지질의 박막을 용기의 표면 상에 남기는 무기 용매에 용해함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 활성 화합물의 수용액은 용기 내로 도입된다. 그 후, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집체를 분산시키기 위해, 용기는 손에 의해 빙빙 돌려지고, 이에 의해 리포솜 현탁액이 형성된다.

[1526] **치료 방법**

[1527] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다.

[1528] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료" 등은 본 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 질환의 치료를 포함하여, 본 화합물이 투여될 수 있는 환자에 대한 이점을 제공하는 임의의 행위을 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는, 암, 심장심부 자극 증후군, 신경섬유종증 제1형, 코스텔로 증후군, 누난 증후군, 레오파드(LEOPARD, 흑자(Lentigo), 심전도 이상(Electrocardiographic abnormalities), 안구 고혈압증(Ocular hypertelorism), 폐 협착증(Pulmonary stenosis), 비정상적 성기(Abnormal genitalia), 지연 성장(Retarded growth), 청각 장애(Deafness)) 증후군을 포함하는 질환 상태 또는 병태가 전술되었다.

[1529] 본 명세서는 암, 심장심부 자극 증후군, 신경 섬유종증 제1형, 코스텔로 증후군, 누난 증후군, 레오파드(흑자, 심전도 이상, 안구 고혈압증, 폐 협착증, 비정상적 성기, 지연 성장, 청각 장애) 증후군과 같은 질환의 치료 또는 완화를 위해, 관심 단백질의 분해를 수행하기 위한 본원에서 기술된 바와 같은 치료학적 조성물을 제공한다. 추가의 특정 구현예에서, 질환은 다발성 골수종이다. 이와 같이, 또 다른 양태에서, 본 명세서는 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 방법은, 예를 들어, 바람직하게는 연결기 잔기를 통해 연결된 ULM 및 PTM을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 본원에서 달리 기술되지 않는 이상, ULM은 PTM에 결합되되, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 세레블론, VHL, IAP 및/또는 MDM2를 포함하는 E3 유비퀴틴 리가아제와 같은 유비퀴틴 리가아제)을 인식하고, PTM은 표적 단백질을 인식하여, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제의 인근에 위치할 경우 표적 단백질의 분해가 일어나 표적 단백질의 분해/그 효과의 억제 및 단백질 레벨의 조절이 일어나도록 한다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 레벨의 조절은 세포(예를 들어, 환자의 세포) 내에서의 해당 단백질의 레벨을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 제공한다. 소정의 구현예에서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로, 약제학적으로 혀용 가능한 부형제, 담체, 보강제, 또 다른 생리활성 제제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1530] 추가의 구현예에서, 본 명세서는, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 그로부터의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보강제, 또 다른 생리활성 제제 또는 이들의 조합의 유효량(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 양)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것를 포함하여, 대상체 또는 환자(예를 들어 인간과 같은 동물)의 질환, 장애 또는 증상을 치료하거나 완화하기 위한 방법을 제공하되, 조성물은 대상체의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.

[1531] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[1532] 다른 구현예에서, 본 발명은, 단백질의 분해가 인간 환자의 체내에서 치료 효과를 생성하는, 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 선택적으로 다른 생리활성제와 조합하여 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환 상태 또는 질환은 미생물 제제 또는 바이러스, 박테리아, 진균류, 원생 동물 또는 다른 미생물과 같은 다른 외인성 제제에 의해 야기되는 질환이거나, 질환 상태 및/또는 질환으로 이어지는 단백질의 과발현 및/또는 과활성화(예를 들어, 지속적인 활성화)에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.

[1533] 용어 "질환 상태 또는 질환"은 단백질 변이(즉, 환자 체내에서 발현되는 단백질의 양이 상승함)가 발생하고, 환자 체내에서의 하나 이상의 단백질 분해가 이를 필요로 하는 환자에게 유익한 치료 또는 증상의 완화를 제공할 수 있는 임의의 질환 상태 또는 질환을 설명하는 데 사용된다. 특정 경우, 질환 상태 또는 질환은 완치될 수 있다.

[1534] 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 질환은, 예를 들어 천식, 다발성 경화증과 같은 자가 면역 질환, 각종암, 섬모병증, 구개열, 당뇨병, 심장병, 고혈압, 염증성 장질환, 정신 지체, 감정 조절 장애, 비만, 굴절 이상, 불모, 엔젤만 증후군, 카나반병, 체강 질병, 샤르코-마리-투스병, 낭포성 섬유증, 듀센 근이영양증, 혈색소 침착증, 혈우병, 클라인펠터 증후군, 신경 섬유종증, 페닐케톤뇨증, 다낭성 신장

질환, (PKD1) 또는 4 (PKD2) 프라더 윌리 증후군, 시클-세포병, 테이-삭스병, 터너 증후군을 포함한다.

[1535] 용어 "종양(neoplasia)" 또는 "암"은, 암 또는 악성 종양, 즉, 종종 정상적인 조직보다 급속히 성장하고 새로운 성장을 시작하게 하는 자극이 중단된 후에도 계속되는 세포 증식에 의한 비정상적인 조직의 형성 및 성장을 초래하는 병리학적 과정을 지칭하기 위해 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 악성 종양은 정상 조직과의 구조적 조직 및 기능적 협응이 부분적으로 또는 완전히 결여되어 있고, 대부분 주변 조직을 침범하고, 여러 부위로 전이하며, 적절한 치료를 받지 않으면 제거를 시도한 후 재발하고 환자의 사망을 유발할 수도 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어, 종양은 모든 암성 질환을 기술하기 위해 사용되고 악성 백혈병, 복수 종양 및 고형 종양과 관련된 병리적 과정을 포함하거나 포괄한다. 본 화합물들에 의해 단독으로 또는 적어도 하나의 추가적인 항암제와 병행하여 치료될 수 있는 예시적인 암은, 편평-세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 신장세포 암종, 방광, 장, 유방, 경부, 대장, 식도, 뇌, 신장, 간, 폐, 인후, 난소, 이자, 전립선, 위장의 암; 백혈병; 양성 및 악성 림프종, 특히 버킷 림프종 및 비 호지킨 림프종; 양성 및 악성 흑색종; 골수 증식성 질환; 유잉 육종, 혈관 육종, 카포시 육종, 지방 육종, 근육 육종, 말초 신경 상피종, 활액 육종, 신경아 교종, 성상 세포종, 희소 돌기 교종, 상직근종, 신경 교종, 신경 아세포종, 신경절 교종, 신경아 교종, 수질모세포종, 송과선 종양, 수막종, 수막 육종, 신경 섬유종, 및 신경초종을 포함하는 육종; 장암, 유방암, 전립선암, 자궁 경부암, 자궁암, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상 세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 대장암, 흑색종; 암육종, 호지킨병, 윌름 종양 및 기형 종양을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료할 수 있는 추가적인 암은, 예를 들어, T-계통 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), T-계통 림프구성 림프종(T-LL), 말초 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병, Pre-B ALL, Pre-B 림프종, 대형 B-세포 림프종, 버킷 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML을 포함한다.

[1536] 용어 "생리활성제"는, 본 발명에 따른 화합물 이외의, 본 화합물이 사용되는 의도된 치료 및/또는 방지/예방을 수행하는 데 도움이 되는 생물학적 활성을 가진 제제로서 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 제제를 설명하는 데 사용된다. 본원에서 사용하기에 바람직한 생리활성제는 본 화합물이 사용되거나 투여되는 것과 유사한 약리학적 활성을 갖는 약제들, 예를 들어 항암제, 항바이러스제, 특히 항-HIV 제제, 항-레트로바이러스 및 항-HCV 제제, 항균제, 항진균제 등을 포함한다.

[1537] 용어 "추가적인 항암제"는 암을 치료하기 위해 본 발명에 따른 화합물과 조합될 수 있는, 항암제를 설명하는 데에 사용된다. 이들 제제는, 예를 들어, 에버롤리무스, 트라벡테딘, 아브락산, TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244(ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린, 반데타닙, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, mTORC1/2 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 초점 접착 키나아제 억제제, Map 키나아제 키나아제(mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 페메트렉시드, 엘로티닙, 다사타닙, 니로티닙, 데카타닙, 파니투무맙, 암루비신, 오레고보맙, Lep-etu, 노라트렉시드, azd2171, 바타불린, 오파투무맙, 자놀리무맙, 에도테카린, 테트란드린, 루비테칸, 테스밀리펜, 오브리머젠, 티실리무맙, 이필리무맙, 고시폴, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 시렌지티드, 지마테칸, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR$_1$ KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디압, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 타람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미뎁신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겜시타빈, 독소루비신, 리포소말 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈, L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미도-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]벤조일]-, 디나트륨염, 헵타히드레이트, 캄프토테신, PEG-라벨 이리노테칸, 타목시펜, 토레미텐 시트레이트, 아나스트라졸, 익세메스탄, 레트로졸, DES(디에틸스틸베스트롤), 에스트라디올, 에스트로겐, 결합된 에스트로겐, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세레린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트립톨레린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 랄로시펜, 비카루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비툭스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록사믹산, 발프로익산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아른사크린, 아나글레리드, L-아스파라기나제, 바클리우스 칼멧-게렝(Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 백신, 아드리아마이신, 브레오마이신, 부세레린, 부술판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로라부실, 시스플라틴,

클라드리빈, 클로드로네이트, 사이플로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 글리벡, 겜시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프로리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜파란, 6-메르캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉시드, 리툭시맙, 스트렙토조신, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 트레티노인, 빈데신, 13-시스-레티노익산, 페닐알라닌 머스타드, 우라실 머스타드, 에스트라머스틴, 알트레타민, 플록스우리딘, 5-데오옥시우리딘, 시토신 아라비노시드, 6-메캅토푸린, 데옥시코포마이신, 칼시트리올, 발루비신, 미스라마이신, 빈블라스틴, 비노렐빈, 토포테칸, 라족신, 마리마스타트, COL-3, 네오바스타트, BMS-275291, 스쿠알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤옥시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맙, 데니루킨 디프티톡스, 게페티닙, 보르테지밉, 파크리탁셀, 크레모포르-프리 파크리탁셀, 도세탁셀, 에피티론 B, BMS- 247550, BMS-310705, 드롤옥시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 풀베스트란트, 아콜비펜, 라소프옥시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트마닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀, 다베포에틴, 에스트로포에틴, 과립구 콜로니 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세툭시맙, 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스트레린, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 겜투주맙, 히드로코르티손, 인터루킨-11, 덱스라조산, 알렘투주맙, 모든 트랜스레틴산, 케토코나졸, 인터루킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리트주모맙 티욱세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라닌, 벡사로텐, 토시투모맙, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 립소말 다우노루비신, 에드비나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 파로노세트론, 아프레피탄트, 디퓌히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필글라스팀, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[1538] 용어 "항 HIV 제제", "항 레트로바이러스" 또는 "부가적인 항-HIV 제제"는, 예를 들어, 다른 것들 중에서도 뉴클레오시드 역전사 효소 억제제(NRTI), 다른 비뉴클레오티드 역전사 효소 억제제(즉, 본 발명의 대표물이 아닌 것들), 프로테아제 억제제, 융합 억제제를 포함하고, 이들의 예시적인 화합물은, 예를 들어, 3TC(라미부딘), AZT(지도부딘), (-)-FTC, ddI(디다노신), ddC(잘시타빈), 아바카비르(ABC), 테노포비르(PMPA), D-D4FC(리베르세트), D4T(스타부딘), 라시비르, L-FddC, L-FD4C, NVP(네비라핀), DLV(델라비르딘), EFV(에파비렌즈), SQVM(사퀴나비르 메실레이트), RTV(리토나비르), IDV(인디나비르), SQV(사퀴나비르), NFV(넬피나비르), APV(암프레나비르), LPV(로피나비르), 융합 억제제, 예컨대 T-20, 퓨세온 및 이들의 혼합물을 포함하고, 현재 임상 시험 또는 개발 중에 있는 항-HIV 화합물을 포함한다.

[1539] 본 발명에 따른 화합물과 함께 병행 투여에 사용될 수 있는 다른 항-HIV/항-레트로바이러스 제제는, 예를 들어, 다른 것들 중에서, 네비라핀(BI-R6-587), 델라비르딘(U-90152S/T), 에파비렌즈(DMP-266), UC-781 (N-[4-클로로-3-(3-메틸-2-부테닐옥시)페닐]-2메틸3-푸란카보티아미드), 에트라비린(TMC125), 트로비르딘(Ly300046.HCl), MKC-442(에미비린, 코액티논), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, 릴피비린(TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, 바이칼린(TJN-151) ADAM-II(메틸 3',3'-디클로로-4',4"-디메톡시-5',5"-비스(메톡시카보닐)-6,6-디페닐헥세노에이트), 메틸 3-브로모-5-(1-5-브로모-4-메톡시-3-(메톡시카보닐)페닐)헵트-1-에닐)-2-메톡시벤조에이트(알케닐디아릴메탄 유사체, 아담 유사체), (5-클로로-3-(페닐술피닐)-2'-인돌카복사미드), AAP-BHAP(U-104489 또는 PNU-104489), 카프라비린(AG-1549, S-1153), 아테비르딘(U-87201E), 아우린 트리카복실산(SD-095345), 1-[(6-시아노-2-인돌릴)카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진,
1-[5-[[N-(메틸)메틸술포닐아미노]-2-인돌릴카보닐-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[3-(에틸아미노)-2-[피리디닐]-4-[(5-히드록시-2-인돌릴)카보닐]피페라진, 1-[(6-포르밀-2-인돌릴)카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[[5-(메틸술포닐옥시)-2-인돌릴)카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, U88204E, 비스(2-니트로페닐)술폰(NSC 633001), 칼라노리드 A(NSC675451), 칼라노리드 B, 6-벤질-5-메틸-2-(시클로헥실옥시)피리미딘-4-온(DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, 포스카르넷(포스카비르), HEPT(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민), HEPT-M(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(3-메틸페닐)티오)티민), HEPT-S(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)-2-티오티민), 이노필룸 P, L-

737,126, 미쉘라민 A(NSC650898), 미쉘라민 B(NSC649324), 미쉘라민 F, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-5-이소프로필우라실, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-(에톡시메틸)-5-이소프로필우라실, NPPS, E-BPTU(NSC 648400), 올티프라즈(4-메틸-5-(피라지닐)-3H-1,2-디티올-3-티온), N-{2-(2-클로로-6-플루오로페네틸]-N'-(2-티아졸릴)티오우레아(PETT Cl, F 유도체), N-{2-(2,6-디플루오로페네틸]-N'-[2-(5-브로모피리딜)]티오우레아{PETT 유도체), N-{2-(2,6-디플루오로페네틸]-N'-[2-(5-메틸피리딜)]티오우레아{PETT 피리딜 유도체), N-[2-(3-플루오로푸라닐)에틸]-N'-[2-(5-클로로피리딜)]티오우레아, N-[2-(2-플루오로-6-에톡시페네틸)]-N'-[2-(5-브로모피리딜)]티오우레아, N-(2-페네틸)-N'-(2-티아졸릴)티오우레아(LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-디플루오로벤즈옥사졸-2-일)에틸}-5-에틸-6-메틸(피페리딘-2(1H)-티온(2-피리디논 유도체), 3-[[(2-메톡시-5,6-디메틸-3-피리딜)메틸]아민]-5-에틸-6-메틸(피페리딘-2(1H)-티온, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439(로비리드), R90385, S-2720, 수라민 나트륨, TBZ (티아졸로벤즈이미다졸, NSC 625487), 티아졸로이소인돌-5-온, (+)(R)-9b-(3,5-디메틸페닐-2,3-디히드로티아졸로[2,3-a]이소인돌-5(9bH)-온, 티비라핀(R86183), UC-38 및 UC-84로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는 다른 (즉, 본 발명에 따른 NNRTI와 다른) NNRTI를 포함한다.

[1540] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서 전반에 걸쳐, 적용 가능한 경우, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키는 목적으로, 환자의 위장관의 위장액 내에서의 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 존재하는 하나 이상의 화합물의 염 형태를 설명하는 데 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 및 암모늄염으로부터 유래된 것 및 약제학 분야에 공지된 다수의 다른 산 및 염기를 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[1541] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 유도체"는 본 명세서 전반에 걸쳐, 환자에게 투여시 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사물질을 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 형태(예를 들어, 에스테르, 아미드 및 다른 전구약물군)를 설명하는 데 사용된다.

[1542] **일반 합성 접근법**

[1543] 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 분자의 합성 실행 및 최적화는 단계적 또는 모듈식으로 접근될 수 있다. 예를 들어, 표적 분자에 결합하는 화합물의 식별은 적절한 리간드가 즉시 이용 가능하지 않은 경우, 높은 또는 중간 처리량 스크리닝 캠페인을 포함할 수 있다. 초기 리간드가 적절한 시험관 내 및 약리학적 및/또는 ADMET 분석법으로부터의 데이터에 의해 식별된 바와 같은 차선의 양태를 개선하기 위한 반복 설계 및 최적화 주기를 필요로 하는 것은 드문 일이 아니다. 최적화/SAR 캠페인의 일부는 치환 내성이 있는 리간드의 위치를 탐색하는 것이며, 이는 본원에서 전술한 연결기 화학 물질을 부착하는 적절한 위치일 수 있다. 결정 구조 또는 NMR 구조 데이터가 이용 가능한 경우, 이는 이러한 합성 노력을 집중하는데 사용될 수 있다.

[1544] 매우 유사한 방식으로, E3 리가아제(즉, ULM/ILM/VLM/CLM/ILM)에 대한 리간드를 식별하고 최적화할 수 있다.

[1545] 당면한 PTM 및 ULM(예를 들어, ILM, VLM, CLM 및/또는 ILM)을 사용하여, 당업자는 연결기 잔기의 유무에 상관없이 이들의 조합에 대해 공지된 합성 방법을 사용할 수 있다. 연결기 잔기는, 다양한 조성, 길이 및 유연성으로 합성될 수 있고, PTM 및 ULM 기가 연결기의 원위 단부에 순차적으로 부착될 수 있도록 기능화될 수 있다. 따라서, 시험관 내 및 생체 내 약리학 및 ADMET/PK 연구에서 이작용성 분자의 라이브러리를 구현하고 프로파일링할 수 있다. PTM 및 ULM 기와 같이, 최종 이작용성 분자는 원하는 특성을 갖는 분자를 식별하기 위해 반복 설계 및 최적화 주기를 거칠 수 있다.

[1546] 일부 예에서, 목적하는 물질의 제조를 용이하게 하기 위해 보호기 적용 및/또는 작용기 상호 전환(FGI)이 필요할 수 있다. 이러한 화학 공정은 합성 유기 화학자에 잘 알려져 있고, 이들 중 많은 것들은 "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Peter G. M. Wuts 및 Theodora W. Greene (Wiley), 및 "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", Stuart Warren 및 Paul Wyatt (Wiley)와 같은 교재에서 찾아볼 수 있다.

[1547] 약어 목록

[1548] AcOH, 아세트산

[1549] aq., 수성

[1550] BINAP, 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌

[1551] Boc, 삼차-부톡시카보닐

[1552] Boc_2O, 디-삼차-부틸 디카보네이트

[1553] BOP, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[1554] $CDCl_3$, 중수소클로로포름

[1555] CD3OD, 중수소메탄올

[1556] CH_3CN, 아세토니트릴

[1557] CH_3OH, 메탄올

[1558] CsF, 불화 세슘

[1559] Cs_2CO_3, 탄산 세슘

[1560] $Cu(OAc)_2$, 구리(II) 아세테이트

[1561] Cy_2NMe, 디시클로헥실메틸아민

[1562] DCM, 디클로로메탄

[1563] DIAD, 디이소프로필 아조디카복실레이트

[1564] DIEA 또는 DIPEA, 디이소프로필에틸아민

[1565] DMAP, N,N-디메틸아미노피리딘

[1566] DMF, N,N-디메틸포름아미드

[1567] DMSO, 디메틸술폭시드

[1568] DMSO-d_6, 헥사중수소디메틸 술폭시드

[1569] Et_2NH, 디에틸아민

[1570] EtOAc 또는 EA, 에틸 아세테이트

[1571] HCl, 염산

[1572] H_2O, 물

[1573] HPLC: 고성능 액상 크로마토그래피

[1574] IBX, 2-요오독시벤조산

[1575] KOAc, 아세트산 칼륨

[1576] LCMS, 액상 크로마토그래피/질량 분석기

[1577] LiOH, 수산화 리튬

[1578] MeOH, 메탄올

[1579] MsCl: 메탄술포닐 염화물

[1580] N_2, 질소

[1581] NaH, 수소화 나트륨

[1582] $NaBH_3CN$, 나트륨 시아노보로히드라이드

[1583] $NaBH(OAc)_3$, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드

[1584] NaCl, 염화나트륨

[1585] $NaHCO_3$, 중탄산 나트륨

[1586] NaI, 요오드화 나트륨

[1587] Na_2SO_4, 황산 나트륨

[1588] n-BuLi, n-부틸리튬

[1589] NH_3, 암모니아

[1590] NH_4Cl, 염화 암모늄

[1591] $NH_2OH·HCl$, 히드록실아민 염화수소

[1592] NMP, N-메틸피롤리돈

[1593] NMR, 핵 자기 공명

[1594] O_2, 산소

[1595] $Pd(aMPhos)Cl_2$, 비스(디-삼차-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)

[1596] $Pd_2(dba)_3$, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

[1597] $Pd(dppf)Cl_2$, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[1598] $Pd(OH)_2$, 수산화 팔라듐

[1599] $Pd(PPh_3)_4$, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

[1600] PE, 석유 에테르

[1601] Ph_3P, 트리페닐포스핀

[1602] Py, 피리딘

[1603] PyBOP, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스피늄 헥사플루오로포스페이트

[1604] rt, 실온

[1605] TBAF, 테트라-n-부틸암모늄 불화물

[1606] TBDPSCl, 삼차-부틸디페닐실릴 염화물

[1607] TBS, 삼차-부틸디메틸실릴

[1608] tBuOK, 삼차-부톡시드 칼륨

[1609] $[tBu_3PH]BF_4$, 트리-삼차-부틸 포스포늄 테트라플루오로보레이트

[1610] TEA, 트리에틸아민

[1611] THF, 테트라히드로푸란

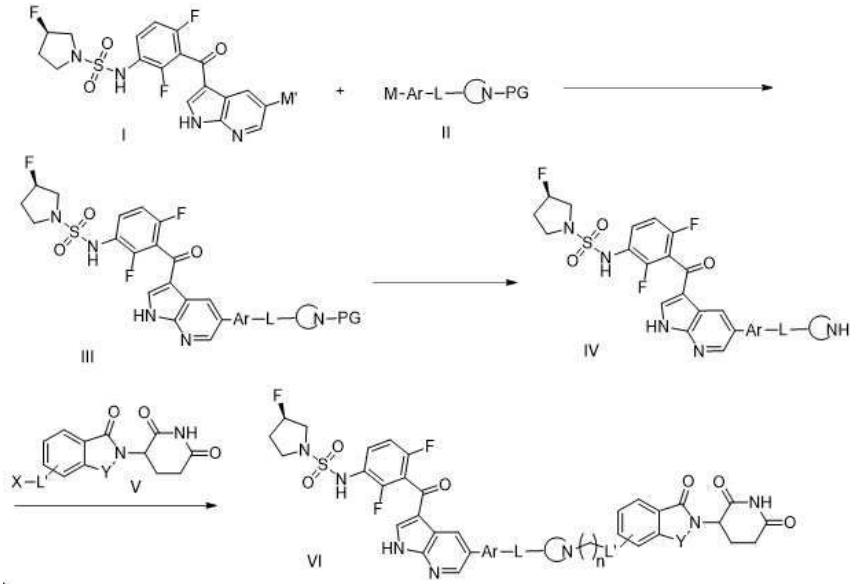
[1612] TLC, 박층 크로마토그래피

[1613] TMSOTf, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트

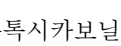
[1614] TsCl, p-톨루엔술포닐 염화물

[1615] TsOH, p-톨루엔술폰산

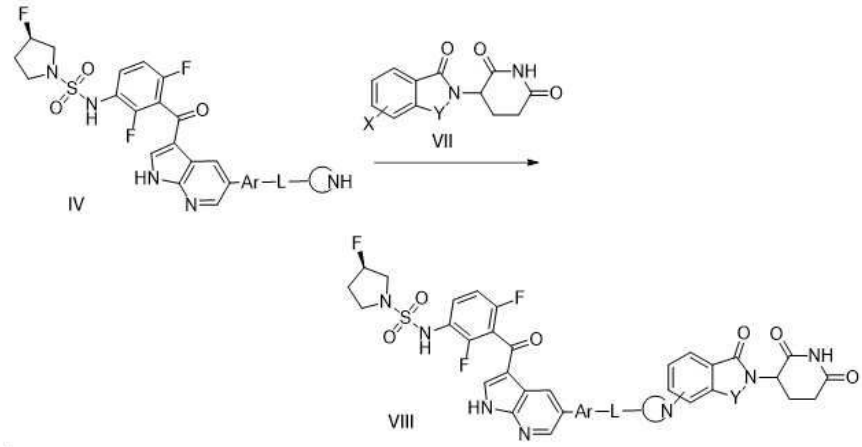
[1616] 반응식 1.



[1617]

[1618] 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 비스(디-삼차-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)과 같은 적절한 팔라듐 촉매, 불화 세슘과 같은 적절한 염기, 1,4-디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매, 100° C와 같은 적절한 온도 하의 팔라듐 촉매화 교차 결합 조건 하에서 시약 II(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)와 반응하여 마이크로웨이브 조사에 상관 없이 화학식 III의 화합물을 생성할 수 있다. M 또는 M' 중 하나는 팔라듐 촉매화 금속교환반응을 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 보론산, 보론산 에스테르 또는 트리알킬스탄난)를 대표하고; M 또는 M' 중 다른 하나는 팔라듐 촉매화 산화첨가를 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 요오드화물, 브롬화물, 염화물 또는 트리플루오로메탄술포네이트)를 대표하고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L은 선택적인 연결기 또는 연결기의 부분을 나타내고,  는 선택적으로 4 내지 8-원 헤테로고리의 고리로 고리화된 일차 또는 이차 아민을 나타내되, PG는 t-부톡시카보닐 또는 벤질을 포함하지만 이에 한정되지 않는 적절한 보호기를 대표한다. 화학식 III의 화합물은 PG 제거에 적합한 시약, 예를 들어 PG가 t-부톡시카보닐인 경우 1,4-디옥산 중 염화수소로 처리함으로써 화학식 IV의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 화합물 IV는 화합물 V와 반응하여 화합물 VI를 생성할 수 있다 (여기에서 L'은 선택적인 연결기 또는 연결기의 부분을 대표하고, Y는 CH_2 또는 C=O이고, X는 적절한 이탈기(예를 들어, OMs, OTs, Cl 등) 또는 알데히드(CHO)임). X가 이탈기일 경우, n은 0이고, 적절한 반응 조건은 알킬화 반응(예를 들어 디이소프로필에틸아민, 요오드화 칼륨, DMSO 또는 아세토니트릴, 80° C)에 대한 것이다. X가 알데히드인 경우, n은 1이고, 적절한 반응 조건은 환원성 아미노화 반응(예를 들어 나트륨 시아노보로히드라이드, 메탄올, 디클로로메탄, 아세트산, 실온)에 대한 것이다.

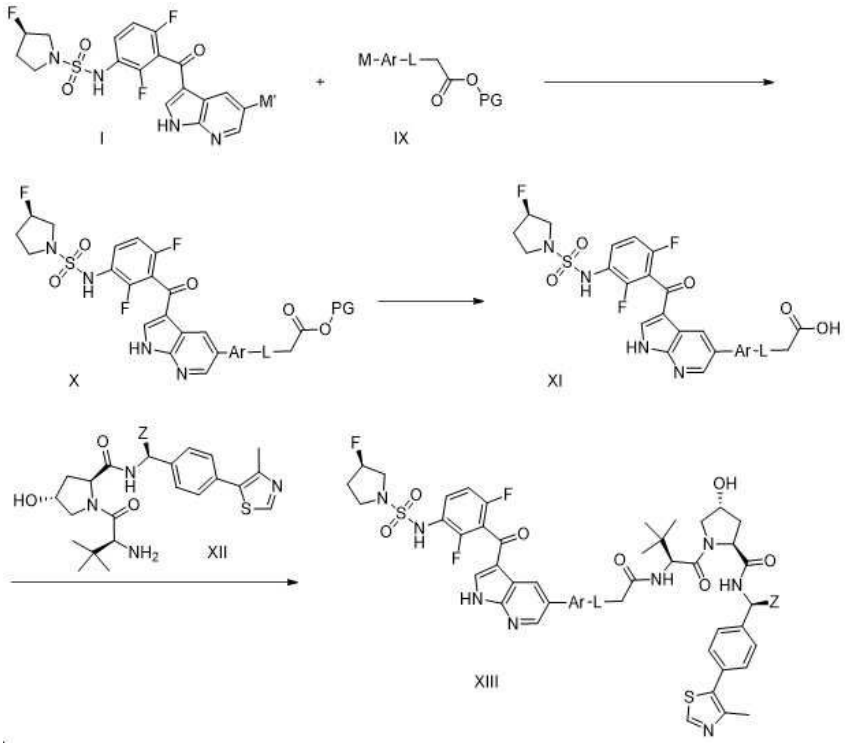
[1619] 반응식 2.



[1620]

[1621] 화학식 IV의 화합물은 또한 화학식 VII의 화합물과 반응하여 화학식 VIII의 화합물을 생성할 수 있다(여기에서 X는 불소 또는 염소와 같은 적절한 이탈기이고, Y는 C=O이고, 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(예를 들어 트리에틸아민, DMSO, 70° C)에 대한 것이다.

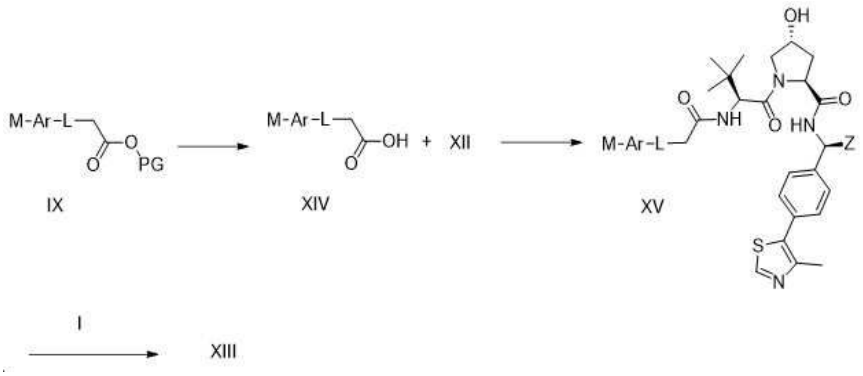
[1622] 반응식 3.



[1623]

[1624] 화학식 I의 화합물은, 반응식 1에 나타낸 바와 같은 팔라듐 촉매화 교차 결합 조건 하에서 시약 IX(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)와 반응하여 화학식 X의 화합물을 생성할 수 있다. M 또는 M' 중 하나는 팔라듐 촉매화 금속교환반응을 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 보론산, 보론산 에스테르 또는 트리알킬스탄난)를 대표하고; M 또는 M' 중 다른 하나는 팔라듐 촉매화 산화 첨가를 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 요오드화물, 브롬화물, 염화물 또는 트리플루오로메탄술포네이트)를 대표하고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L은 선택적인 연결기 또는 연결기의 부분을 나타내고, PG는 메틸, 에틸 또는 t-부틸과 같은 적절한 에스테르 보호기를 대표한다. 화학식 X의 화합물은 PG 제거에 적합한 시약, 예를 들어 PG가 t-부틸인 경우 1,4-디옥산 중 염화수소로 처리함으로써 화학식 XI의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 이어서, 화합물 XI는 화합물 XII(여기에서, Z는 H, 메틸, 또는 히드록시메틸과 같은 선택적인 치환기임)와 아미드 생성 조건(예를 들어, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온) 하에서 반응하여 화학식 XIII의 화합물을 생성할 수 있다.

[1625] 반응식 4.

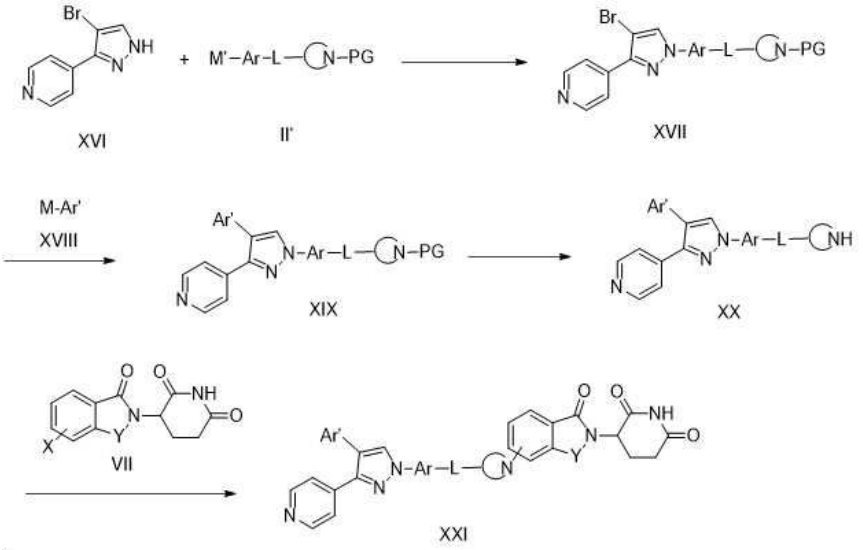


[1626]

[1627] 대안적으로, 화학식 IX의 화합물은 반응식 3의 X로부터 XI로의 전환에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 화학

식 XIV의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 XIV의 화합물은 반응식 3의 XI로부터 XIII로의 전환에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 화학식 XV의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 화학식 XV의 화합물은 반응식 3의 I 및 IX로부터 X로의 전환에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 화학식 I의 화합물과 반응하여 화학식 XIII의 화합물로 전환될 수 있다.

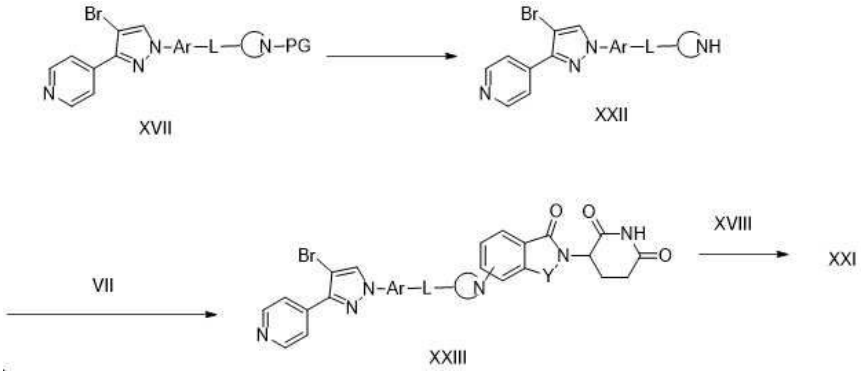
[1628] 반응식 5.



[1629]

[1630] 화학식 XVI의 화합물은 Chan-Lam 교차 결합 조건(예를 들어, 구리(II) 아세테이트, 피리딘 또는 디에틸아민 또는 트리에틸아민, 100° C) 하에서 시약 II'(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)와 반응하여 화학식 XVII의 화합물을 생성할 수 있다. M'은 붕산 또는 보론 에스테르를 대표하고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L은 선택적인 연결기를 대표하고, N-PG는 선택적으로 4 내지 8-원 헤테로고리의 고리로 고리화된 일차 또는 이차 아민을 나타내되, PG는 t-부톡시카보닐 또는 벤질을 포함하지만 이에 한정되지 않는 적절한 보호기를 대표한다. 화학식 XVI의 화합물은 팔라듐 촉매화 교차 결합 조건(예를 들어, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐, 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트, 불화 세슘, 1,4-디옥산, 90° C) 하에서 시약 XVIII과 반응하여 화학식 XIX의 화합물을 생성할 수 있다. M은 팔라듐 촉매화 금속교환반응을 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 보론산, 보론 에스테르, 또는 트리알킬스탄난)를 대표하고, Ar'은 선택적인 치환기를 갖는 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표한다. 이어서, 화학식 XIX의 화합물은 PG 제거에 적합한 시약, 예를 들어 PG가 t-부틸인 경우 1,4-디옥산 또는 메탄올 중 염화수소로 처리함으로써 화학식 XX의 화합물로 전환될 수 있다. 화학식 XX의 화합물은 또한 화학식 VII의 화합물과 반응하여 화학식 XXI의 화합물을 생성할 수 있다(여기에서, X는 불소 또는 염소와 같은 적절한 이탈기이고, Y는 C=O이고, 화학식 VII의 방향족 고리는 선택적인 치환기를 추가로 가질 수 있고, 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(예를 들어 트리에틸아민, DMSO, 80° C)에 대한 것이다. Ar'기가 선택적인 치환기(예를 들어, 케톤)을 함유할 경우, 이는, 예를 들어, 실온에서의 히드록실아민 염화수소 및 피리딘를 사용하는 처리에 의해 추가적인 기능화를 거쳐 화학식 XXI의 추가 화합물을 생성한다.

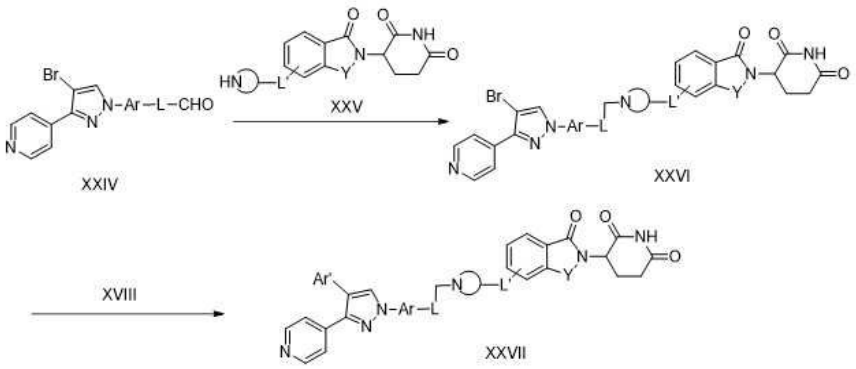
[1631] 반응식 6.



[1632]

[1633] 대안적으로, 화학식 XVII의 화합물은 반응식 5의 XIX로부터 XX로의 전환에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 화학식 XXII의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 화학식 XXII의 화합물은 반응식 5에서 정의된 바와 같은 화학식 VII의 화합물로 처리되어 화학식 XXIII의 화합물을 생성할 수 있다. 이어서, 화학식 XXIII의 화합물은 반응식 5에서 정의된 바와 같은 시약 XVIII로 처리되어 화학식 XXI의 화합물을 생성할 수 있다. Ar'기가 선택적인 치환기(예를 들어, 케톤)을 함유할 경우, 이는, 예를 들어, 실온에서의 히드록실아민 염화수소 및 피리딘를 사용하는 처리에 의해 추가적인 기능화를 거쳐 화학식 XXI의 추가 화합물을 생성한다.

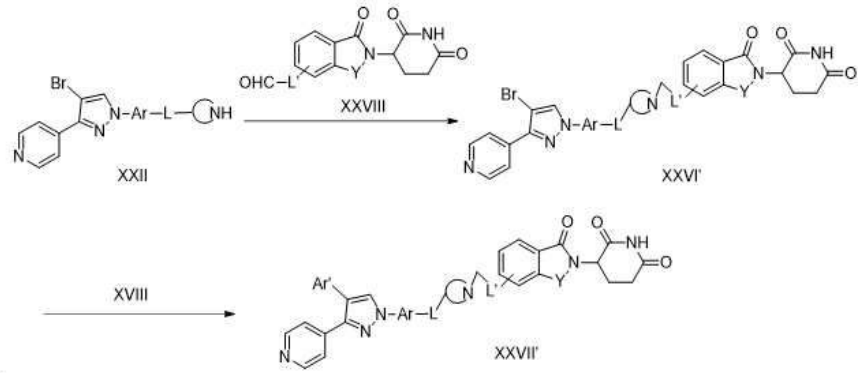
[1634] 반응식 7.



[1635]

[1636] 화학식 XXIV의 화합물(필요한 경우 당업자에게 공지된 추가적인 작용기 전환을 사용하여, 반응식 5의 XVI 및 II'로부터의 XVII의 제조와 유사한 방법으로 제조될 수 있음)은 환원성 아민화 반응(예를 들어, 나트륨 시아노보로히드라이드, 아세트산, 메탄올, 실온) 하에서 화학식 XXV의 화합물과 반응하여 화학식 XXVI의 화합물을 생성할 수 있다. 본원에서 Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L 및 L'은 선택적인 연결기 또는 연결기의 부분을 나타내고,  는 선택적으로 4 내지 8-원 헤테로고리의 고리로 고리화된 일차 또는 이차 아민을 나타내고, Y는 CH_2 또는 C=O이다. 이어서, 화학식 XXVI의 화합물을 반응식 5에서 정의된 바와 같이 시약 XVIII로 처리되어 화학식 XXVII의 화합물을 생성한다. Ar'기가 선택적인 치환기(예를 들어, 케톤)을 함유할 경우, 이는, 예를 들어, 실온에서의 히드록실아민 염화수소 및 피리딘를 사용하는 처리에 의해 추가적인 기능화를 거쳐 화학식 XVII의 추가 화합물을 생성한다.

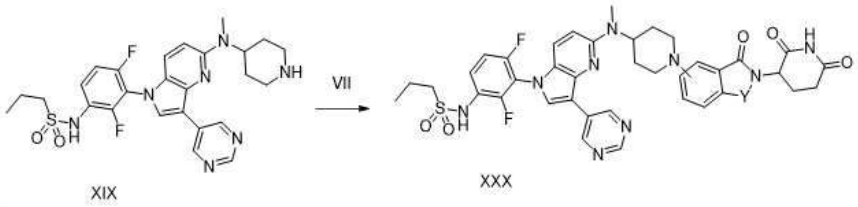
[1637] 반응식 8.



[1638]

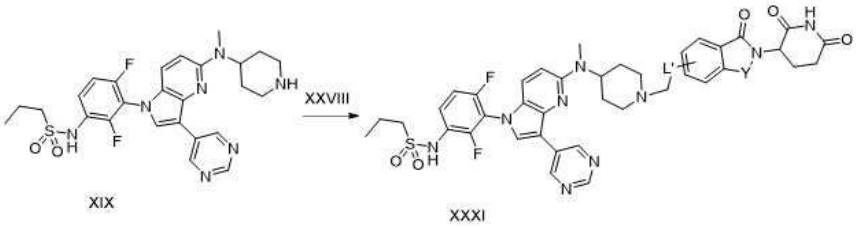
[1639] 대안적으로, 화학식 XXII의 화합물은 예를 들어 반응식 7에서와 같은 환원성 아민화 조건 하에서 화학식 XXVIII의 화합물로 처리되어 화학식 XXVI'의 화합물을 생성할 수 있다. 여기에서, Ar, L, L', , 및 Y는 반응식 7에서와 같이 정의된다. 이어서, 화학식 XXVI'의 화합물은 반응식 5에서 정의된 바와 같은 시약 XVIII로 처리되어 화학식 XXVII'의 화합물을 생성할 수 있다. Ar'기가 선택적인 치환기(예를 들어, 케톤)을 함유할 경우, 이는, 예를 들어, 실온에서의 히드록실아민 염화수소 및 피리딘를 사용하는 처리에 의해 추가적인 기능화를 거쳐 화학식 XVII'의 추가 화합물을 생성한다.

[1640] 반응식 9.

[1641] 

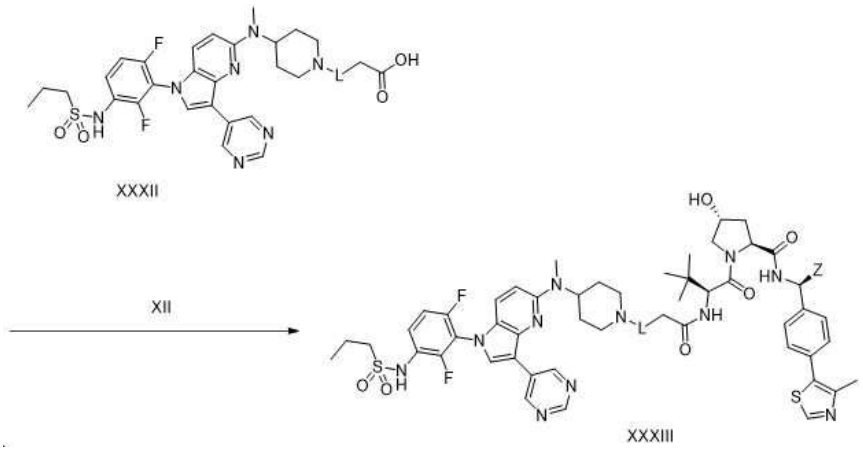
[1642] 화학식 XIX의 화합물은 화학식 VII의 화합물과 반응하여 화학식 XXX의 화합물을 생성할 수 있다(여기에서 X는 불소 또는 염소와 같은 적절한 이탈기이고, Y는 C=O이고, VII의 방향족 고리는 선택적인 치환기를 추가로 가질 수 있고, 반응 조건은 친핵성 방향족 치환(예를 들어, 디이소프로필에틸아민, NMP, 130° C, 마이크로웨이브 조사에 관계 없음)에 대한 것이다.

[1643] 반응식 10.

[1644] 

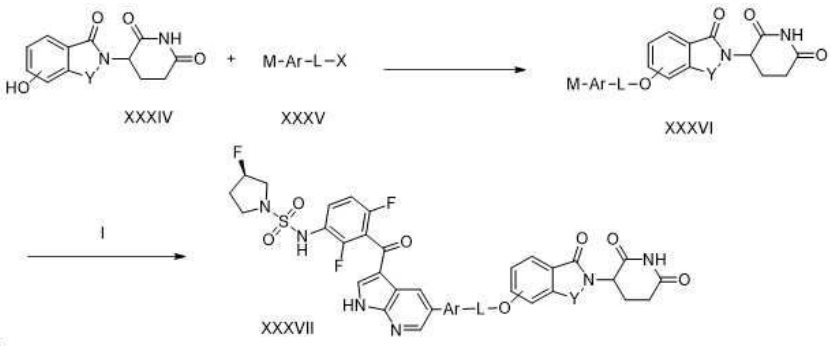
[1645] 대안적으로, 화학식 XIX의 화합물은 환원성 아민화 조건(예를 들어, 나트륨 트리아세톡시보로하드라이드, 에탄올, 디클로로메탄, 실온) 하에서 화학식 XXVIII의 화합물로 처리되어, 화학식 XXXI의 화합물을 생성할 수 있다.

[1646] 반응식 11.

[1647] 

[1648] 대안적으로, 화학식 XXXII의 화합물(알킬화 또는 환원성 아민화와 같은 당업자에게 공지된 단순한 변환을 통해 화학식 XIX의 화합물로부터 제조됨)은 아미드 형성 조건(예를 들어, (벤조트라이졸-1-일옥시)트리필롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온) 하에서 화학식 XII의 화합물과 반응하여 화학식 XXXIII의 화합물을 생성할 수 있다.

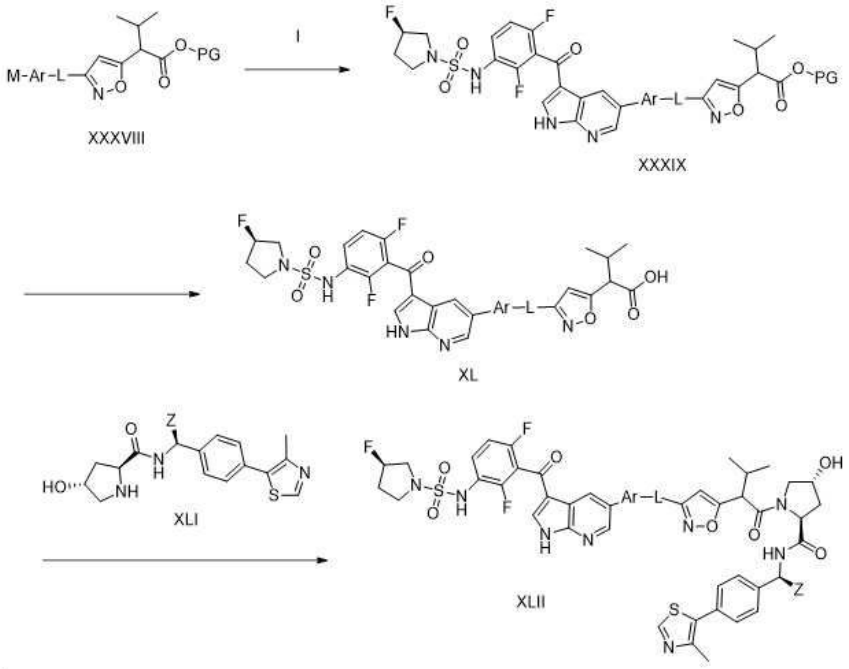
[1649] 반응식 12.



[1650]

[1651] 화학식 XXXIV의 화합물은 친핵성 치환 조건(예를 들어 탄산 칼륨, 요오드화 칼륨, DMSO, 60° C) 하에서 시약 XXXV(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)와 반응하여 화학식 XXXVI의 화합물을 생성할 수 있다. 대안적으로, 반응 조건은 미츠노부(Mitsunobu) 반응(예를 들어 트리페닐포스핀, 디에틸아조티카복실레이트, THF)에 대한 것일 수 있다. 여기에서, Y는 CH_2 또는 C=O이고; M 또는 M' 중 하나는 팔라듐 촉매화 금속교환반응을 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 보론산, 보론산 에스테르 또는 트리알킬스탄난)를 대표하고; M 또는 M' 중 다른 하나는 팔라듐 촉매화 산화 첨가를 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 요오드화물, 브롬화물, 염화물 또는 트리플루오로메탄술포네이트)를 대표하고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L은 연결기를 대표한다. 반응이 친핵성 치환 반응인 경우, X는 적합한 이탈기(예를 들어 p-톨루엔술포네이트, 메탄술포네이트, 요오드화물, 브롬화물 또는 염화물)을 대표하고; 반응이 미츠노부 반응인 경우, X는 OH이다. 이어서, 화학식 XXXVI의 화합물은, 예를 들어, 비스(디-삼차-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)과 같은 적절한 팔라듐 촉매, 불화 세슘과 같은 적절한 염기, 1,4-디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매, 100° C와 같은 적절한 온도 하의 팔라듐 촉매화 교차 결합 조건 하에서 화합물 I과 반응으로 추가로 변환되어 마이크로웨이브 조사에 상관 없이 화학식 XXXVII의 화합물을 생성할 수 있다.

[1652] 반응식 13.

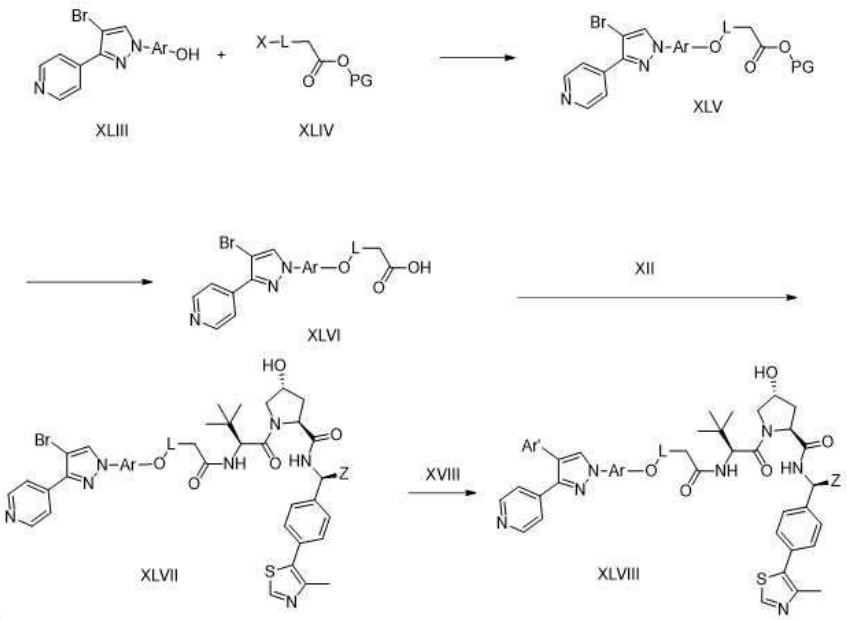


[1653]

[1654] 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 1,4-디옥산/물 혼합물과 같은 적절한 용매 중 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 탄산나트륨, 100° C와 같은 적절한 온도 하의 팔라듐 촉매화 교차 결합 조건 하에서 시약 XXXVIII(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)과 반응하여 마이크로웨이브 조사에 상관 없이 화학식 XXXIX의 화합물을 생성할 수 있다. M 또는 M' 중 하나는 팔라듐 촉매화 금속교환반응을 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 보론산, 보론산 에스테르 또는 트리알킬스탄난)를 대

표하고; M 또는 M' 중 다른 하나는 팔라듐 촉매화 산화 첨가를 수행할 수 있는 작용기(예를 들어, 요오드화물, 브롬화물, 염화물 또는 트리플루오로메탄술포네이트)를 대표하고; Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; L은 선택적인 연결기 또는 연결기의 부분을 나타내고, PG는 적절한 에스테르 보호기(예를 들어, 메틸, 에틸 또는 t-부틸)를 대표한다. 화학식 XXXIX의 화합물은 PG 제거에 적합한 시약, 예를 들어 PG가 메틸 또는 에틸인 경우 40° C의 메탄올 및 물 중 염화수소로 처리함으로써 화학식 XL의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 이어서, 화합물 XL은 화합물 XLI(여기에서, Z는 H, 메틸, 또는 히드록시메틸과 같은 선택적인 치환기임)와 아미드 생성 조건(예를 들어, N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-산화물, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온) 하에서 반응하여 화학식 XLII의 화합물을 생성할 수 있다.

[1655] 반응식 14.



[1656]

[1657] 화학식 XLIII의 화합물은 친핵성 치환 조건(예를 들어 탄산 세슘, DMF, 75° C) 하에서 시약 XLIV(구입할 수 있거나, 당업자에게 공지된 표준 반응기술을 사용하여 용이하게 제조될 수 있음)와 반응하여 화학식 XLV의 화합물을 생성할 수 있다. Ar은 방향족 또는 헤테로방향족 고리 시스템을 대표하고; X는 적절한 이탈기(예를 들어 p-톨루엔술포네이트, 메탄술포네이트, 요오드화물, 브롬화물 또는 염화물)를 대표하고; L은 선택적인 연결기를 대표하고; PG는 적절한 에스테르 보호기(예를 들어 메틸, 에틸, 또는 t-부틸)를 대표한다. 화학식 XLV의 화합물은 PG 제거에 적합한 시약, 예를 들어 PG가 t-부틸인 경우 실온에서의 1,4-디옥산 중 3 N 염산으로 처리함으로써 화학식 XLVI의 화합물로 전환될 수 있다. 이어서, 화합물 XLVI는 아미드 형성 조건(예를 들어, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤로디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 디이소프로필에틸아민, DMF, 실온) 하에서 반응식 3에 정의된 화합물 XII와 반응하여 화학식 XLVII의 화합물을 생성할 수 있다. 이어서, 화학식 XLVII의 화합물은 반응식 5에서 정의된 바와 같은 시약 XVIII로 처리되어 화학식 XLVIII의 화합물을 생성할 수 있다. Ar'기가 선택적인 치환기(예를 들어, 케톤)을 함유할 경우, 이는, 예를 들어, 실온에서의 히드록실아민 염화수소 및 피리딘를 사용하는 처리에 의해 추가적인 기능화를 거쳐 화학식 XLVIII의 추가 화합물을 생성한다.

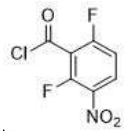
[1658] 중간 생성물 1: (3R)-N-[3-([5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카보닐)-2,4-디플루오로페닐]-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



[1659]

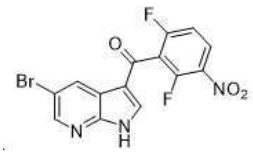
[1660] 단계 A:

[1661] 2,6-디플루오로-3-니트로벤조일 염화물.

[1662] 

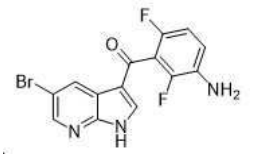
[1663] 150 mL 둥근바닥 플라스크에 2,6-디플루오로-3-니트로벤조산(15.0 g, 73.8 mmol, 1.0 당량), 톨루엔 (80 mL), 염화 티오닐(80 mL)을 넣었다. 생성된 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하고 감압 하에서 농축시켰다. 이를 통해 14.1 g(86%)의 2,6-디플루오로-3-니트로벤조일 염화물을 갈색 오일로서 수득하였다.

[1664] 단계 B: 5-브로모-3-[(2,6-디플루오로-3-니트로페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘.

[1665] 

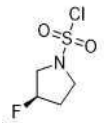
[1666] 5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘(11.0 g, 55.8 mmol, 1.1 당량)을 200 mL의 클로로메탄과 혼합하고 알루미늄 트리클로라이드(42.0 g, 318.2 mmol, 6.4 당량)를 나누어 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 2,6-디플루오로-3-니트로벤조일 염화물(11.0 g, 49.6 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 반응물을 50° C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 얼음물(500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(500 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(500 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 농축시켜 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(2,6-디플루오로-3-니트로페닐) 메타논(12.2g)을 황색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다. LCMS (ES^+): m/z 381.30 $[M+H]^+$.

[1667] 단계 C: 3-([5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카보닐)-2,4-디플루오로아닐린.

[1668] 

[1669] 에탄올(40 mL) 및 테트라히드로푸란(40 mL) 중 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)(2,6-디플루오로-3-니트로페닐)메타논(7.8 g, 20.4 mmol, 1.0 당량), 철(5.6 g, 100.2 mmol, 4.9 당량), 염화 암모늄(3.6 g, 68 mmol), 염산(25.0 mL)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/틸 아세테이트 = 1/2)로 정제하여 (3-아미노-2,6-디플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메타논(4.3 g, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 351.80 $[M+H]^+$.

[1670] 단계 D: (R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물.

[1671] 

[1672] 오븐 건조된 플라스크를 (R)-3-플루오로피롤리딘 염화수소(3.0 g, 24 mmol). 트리에틸아민(7.2 g, 72 mmol) 및 디클로로메탄(150 mL)으로 채웠다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 약 -30 °C에서 드라이아이스/아세토니트릴 조에서 10분 동안 냉각시켰다. 술푸릴 염화물(6.0 g, 48 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 약 -30° C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수용성 HCl(1 N, 70 mL)로 희석시켰다. 층을 분리시키고 수성층을 디클로로메탄(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수용성 HCl(1 N, 50 mL) 및 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 농축시켜 (R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물(4.5g)을 백색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에

직접 사용되었다.

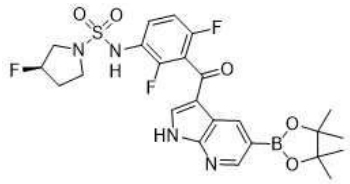
[1673] 단계 E: (3R)-N-[3-([5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일]카보닐)-2,4-디플루오로페닐]-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드.



[1674]

[1675] 피리딘(25.0 g) 중 (3-아미노-2,6-디플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메타논(8.0 g, 22.79 mmol, 1.0 당량) 용액에 (R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물(4.6 g, 24.60 mmol, 1.08 eq) 및 4-디메틸아미노피리딘(560.0 mg, 4.59 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40° C에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 물(20 mL)을 첨가한 후, 수용성 중탄산 나트륨으로 pH를 7 내지 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르(3:1))로 정제하여 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(6.4 g)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 505.05 $[M+H]^+$.

[1676] 중간 생성물 2: (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

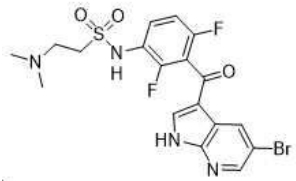


[1677]

[1678] 단계 A: (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

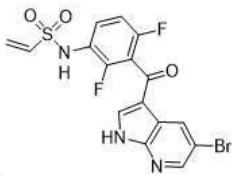
[1679] 1,4-디옥산 중 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(1.0 g, 2.0 mmol) 용액에 KOAc(392.0 mg, 4.0 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(163.0 mg, 0.2 mmol)를 첨가하고, 이어서 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(1.02 g, 4.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 하에서 90° C로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트:석유 에테르(1:1)로 용리됨)로 정제하였다. 이를 통해 551.0 mg(50%)의 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드를 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): *m/z* 551.15 $[M+H]^+$.

[1680] 중간 생성물 3: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-술폰아미드



[1681]

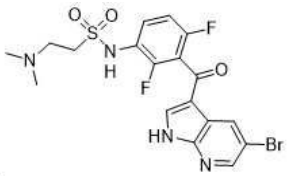
[1682] 단계 A: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)에텐-1-술폰아미드



[1683]

[1684] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로아닐린(500 mg, 1.42 mmol, 1 당량), 피리딘(20 mL, 248.47 mmol, 174.99 당량), DMAP(35 mg, 0.29 mmol, 0.20 당량), 염화 에텐술포닐(360 mg, 2.84 mmol, 2.00 당량), 디클로로메탄(20 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 300 mg(48%)의 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)에텐-1-술폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): *m/z* 443.80[M+H]$^+$.

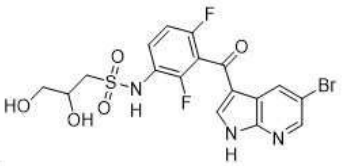
[1685] 단계 B: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-술폰아미드



[1686]

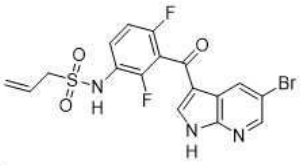
[1687] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)에텐-1-술폰아미드(300 mg, 0.68 mmol, 1 당량), 디클로로메탄(20 mL), 디메틸아민(2.0 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 360 mg(미정제)의 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2-(디메틸아미노)에탄-1-술폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): *m/z* 488.85 [M+H]$^+$.

[1688] 중간 생성물 4: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2,3-디히드록시프로판-1-술폰아미드



[1689]

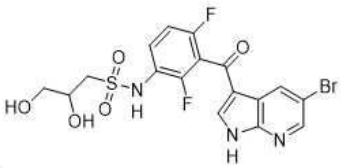
[1690] 단계 A: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)프롭-2-에네-1-술폰아미드



[1691]

[1692] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로아닐린(500 mg, 1.42 mmol, 1 당량), 피리딘(2 mL, 15 당량), 프롭-2-에네-1-술포닐 염화물(399.2 mg, 2,84 mmol, 2 당량), DMAP(52.0 mg, 0.43 mmol, 0.3 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내 45oC에서 밤새 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 480 mg(74%)의 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)프롭-2-에네-1-술폰아미드를 황색 고체로서 수득하였다.

[1693] 단계 B: N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2,3-디히드록시프로판-1-술폰아미드



[1694]

[1695] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)프롭-2-에네-1-술폰아미드(430 mg, 0.94 mmol, 1 당량), 아세톤(20 mL), N-메틸모르폴린 N-산화물(226 mg), 물(5 mL), 테트라옥소오스뮴(4 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 식염수(20 mL x 1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 377 mg(82%)의 N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-2,3-디히드록시프로판-1-술폰아미드를 백색 고체로서 수득하였다.

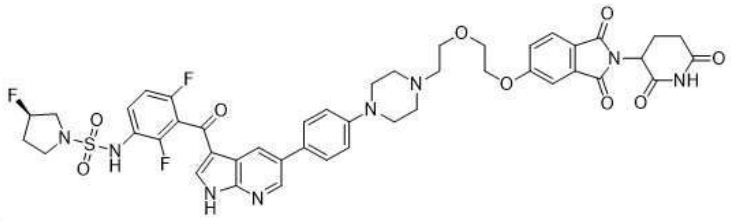
[1696] 중간 생성물 5: (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드



[1697]

[1698] 디클로로메탄(80 mL) 중 (3-아미노-2,6-디플루오로페닐)(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)메타논(2.0 g, 5.70 mmol, 1.00 당량), 트리에틸아민(8.6 g, 85.5 mmol, 15.00 당량) 용액에 디클로로메탄(40 mL) 중 비스(트리클로로메틸) 카보네이트(2.5 g, 8.55 mmol, 1.50 당량) 용액을 서서히 첨가하고, 이어서 디클로로메탄(40 mL) 중 (R)-3-플루오로피롤리딘(761.0 mg, 8.55 mmol, 1.50 당량) 용액을 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 0°C의 물/얼음에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 염화 암모늄(40 mL)의 수용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄(40 mL x 2)으로 추출하였다. 이어서 유기층을 합치고 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름/메탄올(10:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 541.0 mg(20%)의 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-카복사미드를 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): *m/z* 467.10 $[M+H]^+$.

[1699] 화합물 86 합성의 실시예



[1700]

[1701] 단계 A: (R)-삼차-부틸 4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트.

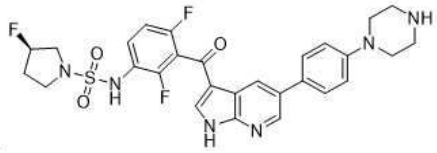


[1702]

[1703] 1,4-디옥산/H_2O(20 mL/2 mL) 중 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(0.50 g, 1.0 mmol) 용액에 삼차-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.43 g, 1.2 mmol), 불화 세슘(0.23 g, 1.5 mmol) 및

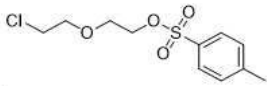
$Pd(aMPhos)Cl_2$(0.11 g, 0.15 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물을 첨가하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔(디클로로메탄/메탄올 = 12:1)로 정제하여 화합물 (R)-삼차-부틸 4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.39 g, 57%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 685.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.43 (9H, s), 2.06-2.12 (1H, m), 3.18-3.20 (4H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.37-3.53 (8H, m), 5.30 (1H, d, J = 52.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.60-7.64 (3H, m), 8.09 (1H, d, J =2.8 Hz), 8.55 (1H, brs.), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.87 (1H, s), 12.93 (1H, s).

[1704] 단계 B: (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드.

[1705] 

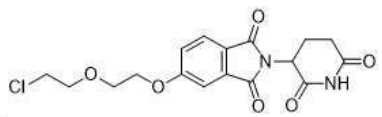
[1706] 염산/1,4-디옥산(5 mL, 4.0 N) 중 (R)-삼차-부틸 4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.39 g, 0.57 mmol) 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 직접 제거하고, 물(10 mL)을 첨가하고, 포화 중탄산 나트륨으로 혼합물의 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(0.30 g, 91%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1707] 단계 C: 2-(2-클로로에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트.

[1708] 

[1709] 디클로로메탄(10 mL) 중 2-(2-클로로에톡시)에탄올(0.5 g, 4.0 mmol), 염화 토실(0.8 g, 4.0 mmol) 및 트리에틸아민(810 mg, 8.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 중탄산 나트륨 용액(20 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL X 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공 중에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)로 정제하여 2-(2-클로로에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(0.9 g, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 279.1 $[M+H]^+$.

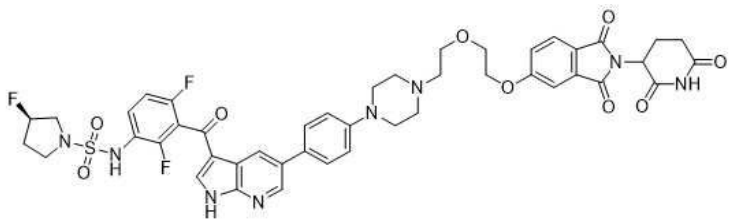
[1710] 단계 D: 5-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온.

[1711] 

[1712] 디메틸 술폭시드(5 mL) 중 2-(2-클로로에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(100 mg, 0.36 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(98 mg, 0.36 mmol), 에틸디이소프로필아민(93 mg, 0.72 mmol), 및 요오드화 칼륨(59 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 45° C에서 2시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 디클로로메탄(15 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 20/1)로 정제하여 5-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(48 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 381.2 $[M+H]^+$.

[1713] 단계 E: (3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)에톡시)에틸)피페라

진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드.

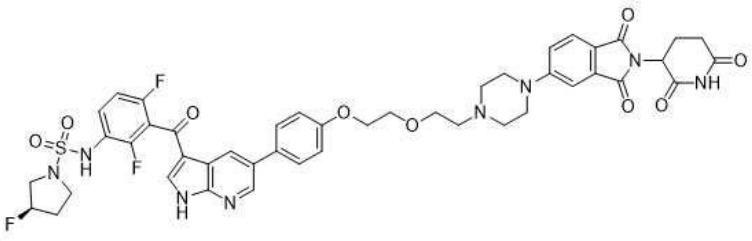


[1714]

[1715] 디메틸 술폭시드(5 mL) 중 5-(2-(2-클로로에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(40 mg, 0.11 mmol), (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(61 mg, 0.11 mmol), 에틸디이소프로핀아민(28 mg, 0.22 mmol) 및 요오드화 칼륨(18 mg, 0.11 mmol)의 혼합물을 80° C에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 디클로로메탄(10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 진공 중에서 농축시키고 잔류물을 프리-HPLC로 정제하여 (3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(31 mg, 30% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 929.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.95-2.10 (3H, m), 2.53-2.59 (8H, m), 3.18-3.23 (4H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.47 (1H, s), 3.64 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.80 (2H, t, J =4.0 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.0 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.85 (1H, brs), 11.1 (1H, s), 12.9 (1H, s).

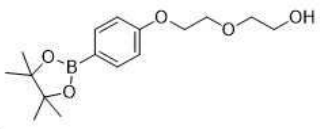
[1716] 화합물 87 내지 화합물 90은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1717] 화합물 91 합성의 실시예



[1718]

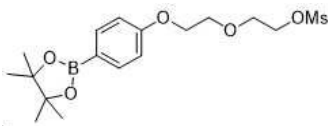
[1719] 단계 A: 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에탄올.



[1720]

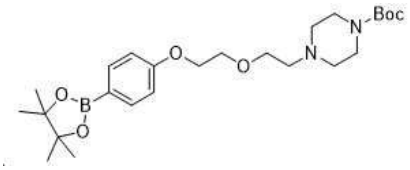
[1721] N,N-디메틸포름아미드(15.0 mL) 중 2-(2-클로로에톡시)에탄올(2.0 g, 16.1 mmol) 용액에 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(3.54 g, 16.1 mmol), 탄산 세슘(10.5 g, 32.2 mmol) 및 요오드화 칼륨(267 mg, 1.61 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 이어서 물(50 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하고, 식염수(5 mL x 4)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2:1)로 2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시에탄올(2.1 g, 42%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.28 (12H, s), 3.49-3.52 (4H, m), 3.74 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.10-4.12 (2H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 6.93 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[1722] 단계 B: 2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸 메탄술포네이트.

[1723] 

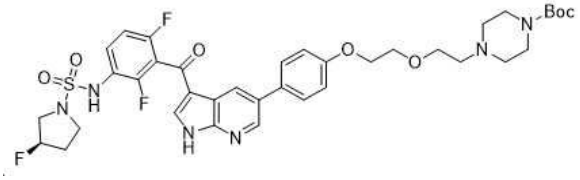
[1724] 디클로로메탄(15.0 mL) 중 2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에탄올(350 mg, 1.14 mmol) 용액에 트리에틸아민(231 mg, 2.28 mmol) 및 염화 메탄술포닐(157 mg, 1.37 mmol)을 질소 하에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 수성 중탄산 나트륨(20.0 mL)을 첨가하고 디클로로메탄(20 mL x 3)으로 추출하고, 식염수로 세척하고, 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 미정제 2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸 메탄술포네이트를 황색 오일로서 수득하였고, 이은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS: m/z 404.2 $[M+18]^+$.

[1725] 단계 C: 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트.

[1726] 

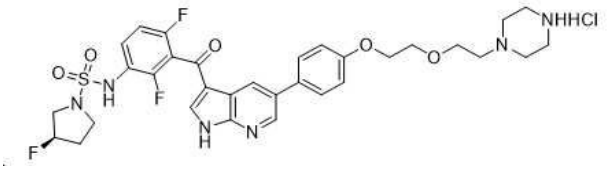
[1727] 아세토니트릴(20 mL) 중 2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸 메탄술포네이트(1.14 mmol) 용액에, 탄산 칼륨(315 mg, 2.28 mmol) 및 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(234 mg, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3) 및 물(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1:2)로 정제하여 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(280 mg, 2단계에 대해 52%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27 (12H, s), 1.38 (9H, s), 2.35 (4H, t, J = 5.2 Hz), 2.47-2.50 (2H, m), 3.25-3.26 (4H, m), 3.57 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 4.10-4.12 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.4 Hz).

[1728] 단계 D: (R)-삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트.

[1729] 

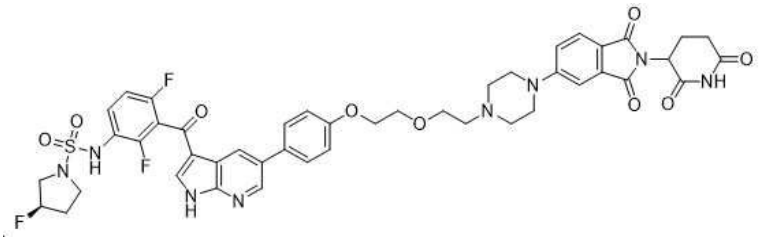
[1730] 1,4-디옥산/물(10 mL/1 mL) 중 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(114 mg, 0.238 mmol) 용액에 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(120 mg, 0.238 mmol), 불화 세슘(72.4 mg, 0.476 mmol) 및 Pd(aMPhos)Cl_2(16.9 mg, 0.0238 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 95°C에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 물(20 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트 (15 mL x 3)로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(디클로로메탄/메탄올 = 20:1)로 정제하여 (R)-삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(60 mg, 33%)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 773.3 $[M+H]^+$.

[1731] 단계 E: (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(2-(2-(피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드 염화수소

[1732] 

[1733] 염산/1,4-디옥산(5 mL, 4.0 M) 중 (R)-삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(60 mg, 0.0517 mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 농축시켜 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(2-(2-(피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드 염화수소를 담황색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS: m/z 673.2 $[M+H]^+$.

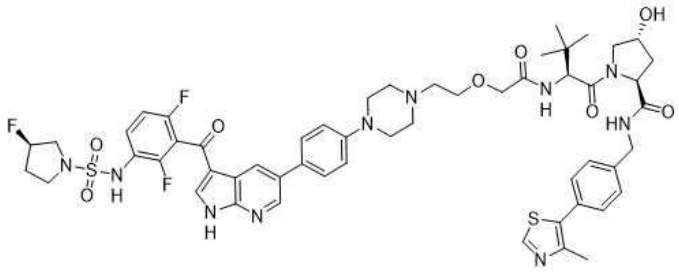
[1734] 단계 F: (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

[1735] 

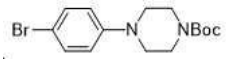
[1736] 디메틸 술폭시드(3 mL) 중 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(2-(2-(피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드 염화수소(0.0517 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(14.3 mg, 0.0517 mmol) 및 트리에틸아민(10.5 mg, 0.104 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 24간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(10 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트 (10.0 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수로 세척하고(2.0 mL X 4), 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(디클로로메탄/메탄올 = 20:1)로 2회 정제하여 (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(6.7 mg, 14%)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 929.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.96-2.13 (3H, m), 2.58 (7H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.40-3.43 (6H, m), 3.48 (1H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 4.17-4.19 (2H, m), 5.05-5.09 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.60-7.69 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.88 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.95 (1H, s).

[1737] 화합물 92 내지 화합물 97은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1738] 화합물 99 합성의 실시예

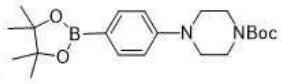
[1739] 

[1740] 단계 A: 삼차-부틸 4-(4-브로모페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1741] 

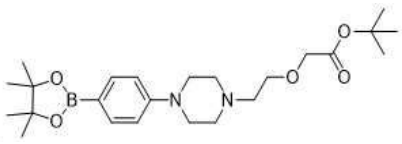
[1742] 톨루엔(100 mL) 중 1,4-디브로모벤젠(5.0 g, 21.2 mmol) 용액에 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(3.04 g, 16.3 mmol), $Pd_2(dba)_3$(485 mg, 0.53 mmol), t-BuOK(5.95 g, 53 mmol) 및 BINAP(485 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 하 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H_2O(50 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물(1.2 g, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.09 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

[1743] 단계 B: 삼차-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1744] 

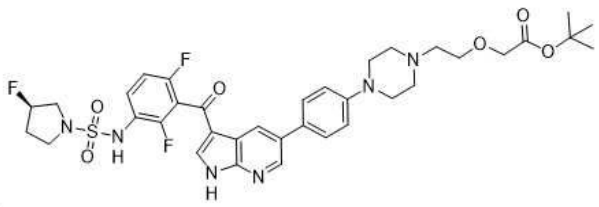
[1745] 1,4-디옥산(24 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-브로모페닐)피페라진-1-카복실레이트(1.2 g, 3.53 mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(1.8 g, 7.06 mmol), Pd(dppf)Cl_2(258 mg, 0.35 mmol) 및 KOAc(1.04 g, 10.59 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2분위기 하 90° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물(1.0 g, 73% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 482.0.

[1746] 단계 C: 삼차-부틸 2-(2-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트

[1747] 

[1748] DCM(5 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(550 mg, 1.42 mmol) 용액에 TFA(1.5 mL, 20.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 5°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 잔류물(547 mg, 계산치)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. 건식 DMF(5 mL) 중 전술한 잔류물(547 mg, 1.42 mmol) 용액에 K_2CO_3(977 mg, 7.08 mmol), KI(470 mg, 2.83 mmol) 및 삼차-부틸 2-(2-클로로에톡시)아세테이트(550 mg, 2.83 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 20 mL의 포화 NaCl 용액으로 급냉시키고, 혼합물을 EA로 2회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물(300 mg, 2단계에서 47% 수율)을 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 (m, 3H), 3.69 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.68 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (s, 12H).

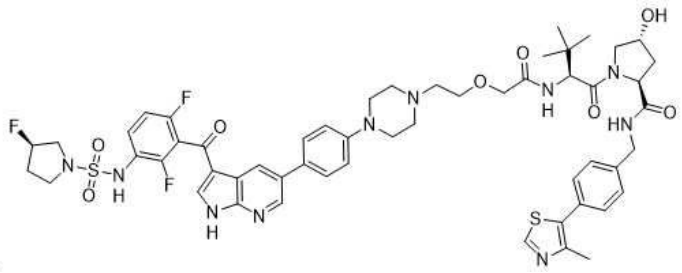
[1749] 단계 D: (R)-삼차-부틸 2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트

[1750] 

[1751] 1,4-디옥산/H_2O(10 ml/ 1 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트(100 mg, 0.20 mmol) 용액에 (3R)-N-[3-([5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-

3-일]카보닐)-2,4-디플루오로페닐]-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(134 mg, 0.36 mmol), Pd(aMphos)Cl_2(15 mg, 0.02 mmol) 및 CsF(121 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 95° C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물(100 mg, 66% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 743.2 $[M+H-16]^+$.

[1752] 단계 E: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

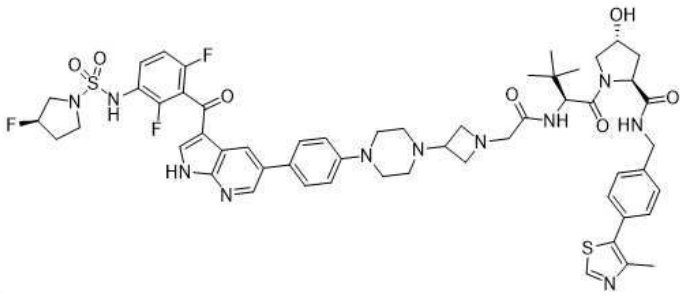


[1753]

[1754] 1,4-디옥산(2 mL) 중 (R)-삼차-부틸 2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트 화합물과 메탄올(100 mg, 0.13 mmol)의 용액에 HCl(g), 1,4-디옥산(1 mL, 8 M)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50° C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물(93 mg, 100% 수율, 계산치)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 사용되었다. 건조 NMP(5 mL) 중 전술한 미정제 생성물(93 mg, 0.13 mmol) 용액에 (2S,4R)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(91 mg, 0.19 mmol), DIEA(167 mg, 1.30 mmol) 및 PyBOP(203 mg, 0.39 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 식염수(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA로 2회 추출하였다. 유기층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 및 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(39 mg, 2단계에서 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 5.13 - 5.30 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 4H), 4.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 4H), 3.40-3.65 (m, 9H), 3.10 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.00-2.30 (m, 4H), 1.04 (s, 9H); LCMS (ES^+): m/z 550.3 $[M/2+H]^+$.

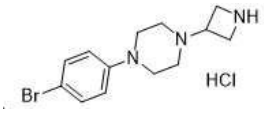
[1755] 화합물 98, 100, 101, 102, 103 내지 106 및 223 내지 252는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1756] 화합물 114 합성의 실시예



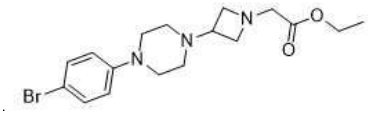
[1757]

[1758] 단계 A: 1-(아제티딘-3-일)-4-(4-브로모페닐)피페라진 염화수소

[1759] 

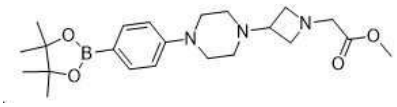
[1760] CH_3OH/DCM(v/v = 1/1, 30 mL) 중 1-(4-브로모페닐)피페라진 염화수소(2.0 g, 7.21 mmol) 용액에 KOAc(1.4 g, 14.4 mmol) 및 촉매 AcOH(0.1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(7.6 g, 36.1 mmol). 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$(50 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(100 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물(2.5 g)을 연갈색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. 메탄올(20 mL) 중 전술한 중간체의 용액에 HCl (g)/CH_3OH(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM으로 분말화시키고 여과하여 목적하는 생성물 1-(아제티딘-3-일)-4-(4-브로모페닐)피페라진 염화수소(2.0 g)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1761] B 단계: 에틸 2-(3-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세테이트

[1762] 

[1763] CH_3OH/DCM(v/v = 1/1, 10 mL) 중 1-(아제티딘-3-일)-4-(4-브로모페닐)피페라진 염화수소(2.0 g, 6.01 mmol) 용액에 KOAc(1.2 g, 12.1 mmol) 및 촉매 AcOH(0.1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(6.3 g, 30.1 mmol). 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$(30 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 목적하는 생성물 에틸 2-(3-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세테이트(1.0 g, 미정제)를 연갈색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ES^+): m/z 384.1; 382.1 $[M+H]^+$.

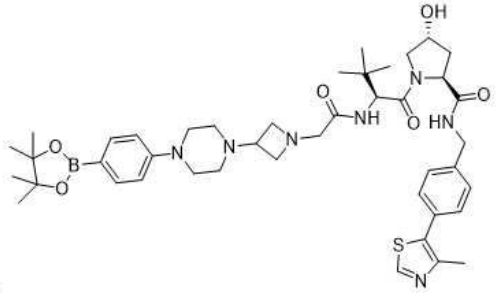
[1764] 단계 C: 메틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세테이트

[1765] 

[1766] 메탄올(20 mL) 중 에틸 2-(3-(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일) 아세테이트(1.0 g, 미정제) 용액에 HCl(g)/CH_3OH(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 DCM(100 mL)로 취하고, 혼합물을 $NaHCO_3$(30 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물(500 mg)은 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. 1,4-디옥산(20 mL) 중 전술한 중간체(500 mg, 1.4 mmol) 용액에 KOAc(267 mg, 2.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(190 mg, 0.14 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-1,3,2-디옥사보로란(700 mg, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 N_2로 10분동안 퍼징하여 과잉 O_2를 제거하였다. 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 취하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA(10 내지 1/1)의 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물 메틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세테이트(300 mg)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 416.3 $[M+H]^+$.

[1767] 단계 D: (2S,4R)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카

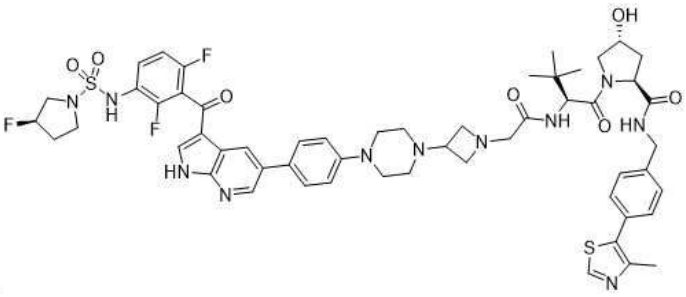
복사미드



[1768]

[1769] H_2O/THF(v/v = 1/5, 5 mL) 중 메틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세테이트(300 mg, 0.72mmol) 용액에 LiOH(34 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물은 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. DMF(5.0 mL) 중 전술한 중간체의 용액에 (2S,4R)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(338 mg, 0.72 mmol) 및 PyBOP(564 mg, 1.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(20 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/CH_3OH(20/1)의 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(80 mg)를 연갈색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 814.4 $[M+H]^+$.

[1770] 단계 E: (2S,4R)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시피롤리딘-2-카복사미드



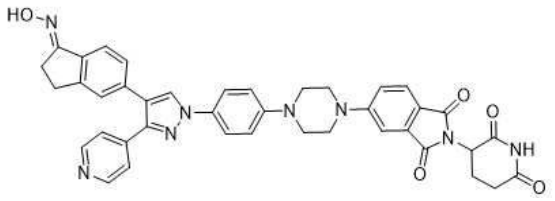
[1771]

[1772] H_2O/1,4-디옥산(v/v = 1/5, 5.0 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도) 부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(80 mg, 0.098 mmol) 용액에 CsF(45 mg, 0.29mmol), Pd(amphos)Cl_2(8 mg, 0.01mmol), (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(70 mg, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 N_2로 10분동안 퍼징하여 과잉 O_2를 제거하였다. 생성된 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 취하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/CH_3OH(20/1)의 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로-피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(35 mg)를 연황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.02 (s, 1H), 8.71-8.75 (m, 2H), 8.68 (br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.61-7.66 (m, 4H), 7.42-7.46 (m, 5H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.33-5.35 (m, 0.5H), 5.22-5.23 (m, 0.5 H), 5.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34-4.47 (m, 5H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.65-3.66 (m, 3H), 3.51-.3.61 (m, 5H), 3.22-3.34 (m, 6H), 3.08 (br, 3H), 2.41-2.47 (m, 3H), 1.93-

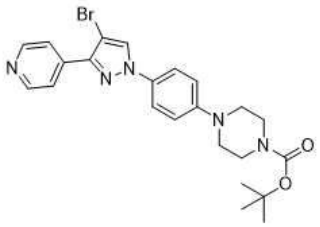
2.07 (m, 5H), 0.94 (s, 9H); LCMS (ES^+): m/z 1111.3 $[M+H]^+$, 1108.3 $[M-H]^+$.

[1773] 화합물 107 내지 113, 115, 116, 및 253 내지 269는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1774] 화합물 117 합성의 실시예

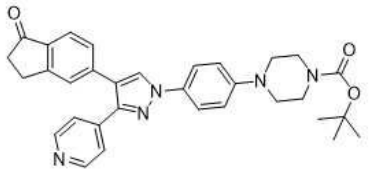
[1775] 

[1776] 단계 A: 3차-부틸 4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1777] 

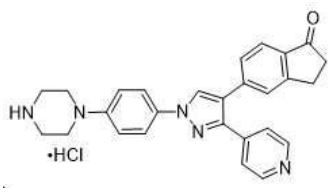
[1778] 피리딘(30 mL) 중 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(5.0 g, 22.3 mmol)(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, *18*, 4692-4695에 개재됨), 삼차-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(8.7 g, 22.3 mmol) 및 아세트산 제이구리(4.0 g, 22.3 mmol)의 혼합물을 100° C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(10.8 g, 70% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[1779] 단계 B: 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트

[1780] 

[1781] 1,4-디옥산/물(20 mL, 10/1) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(2.4 g, 5.0 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(1.3 g, 5.0 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(366 mg, 0.5 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(145 mg, 0.5 mmol) 및 불화 세슘(2.3 g, 15.0 mmol)의 혼합물을 90° C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 디클로로메탄(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공 중에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 20/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(1.6 g, 60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 536.3 $[M+H]^+$.

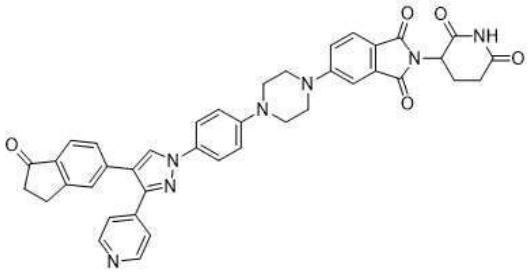
[1782] 단계 C: 5-(1-(4-(피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 염화수소

[1783] 

[1784] 건조 염산/메탄올(30 mL, 1,0 M.) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-

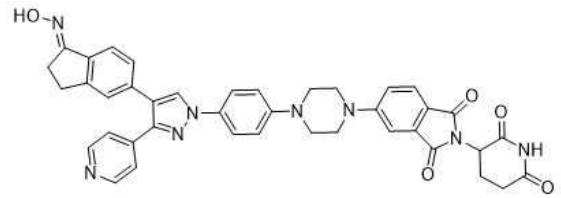
일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(1.6 g, 3.0 mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 5-(1-(4-(피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 염화수소(1.0 g, 80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[1785] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[1786] 

[1787] 디메틸 술폭시드(10 mL) 중 5-(1-(4-(피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 염화수소(1.0 g, 2.3 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(635 mg, 2.3 mmol) 및 트리에틸아민(697 mg, 6.9 mmol)의 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 진공 중에서 농축시키고 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(1.1 g, 70% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 692.3 $[M+H]^+$.

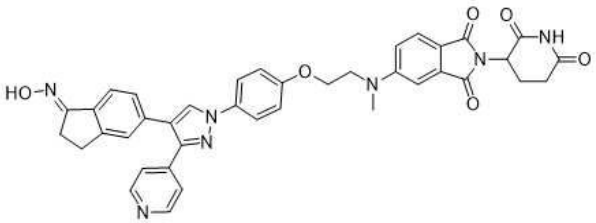
[1788] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[1789] 

[1790] 피리딘(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(300 mg, 0.43 mmol) 및 히드록실아민 염화수소(300 mg, 4.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩 HPLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(182 mg, 60% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 707.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.01-2.07 (1H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.80-2.89 (3H, m), 2.98-3.02 (2H, m), 3.39 (4H, brs), 3.66 (4H, brs), 5.06-5.11 (1H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.42 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 5.6, 1.6 Hz), 7.55 (1H, J = 7.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.57 (2H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz), 8.73 (1H, s), 10.9 (1H, s), 11.0-11.1 (1H. m).

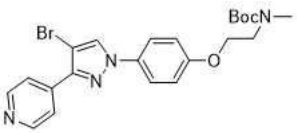
[1791] 화합물 118 내지 132 및 화합물 271은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1792] 화합물 137 합성의 실시예



[1793]

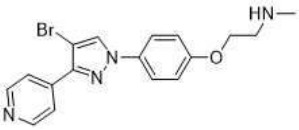
[1794] 단계 A: 삼차-부틸 (2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)카바메이트



[1795]

[1796] DCM(20 mL) 중 삼차-부틸 메틸(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에틸)카바메이트(3.57 g, 9.47 mmol) 및 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(2.12 g, 9.47 mmol) 용액에 Et_2NH(6.91 g, 94.72 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1.72 g, 9.47 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 O_2 분위기 하 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 이어서 혼합물을 $NH_3 \cdot H_2O$로 3회 세척하였다. 유기상을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 80/1)로 정제하여 삼차-부틸 (2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)카바메이트(3.0 g, 66.9% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다.

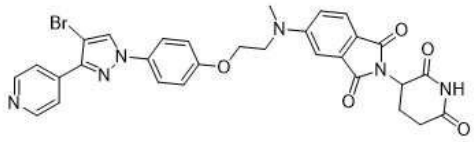
[1797] 단계 B: 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-N-메틸에탄-1-아민



[1798]

[1799] MeOH(6 mL) 중 삼차-부틸 (2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)카바메이트(1.56 g, 3.31 mmol) 용액에 HCl/디옥산(6 N, 10 mL)을 실온에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-N-메틸에탄-1-아민(1.23 g, 100% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

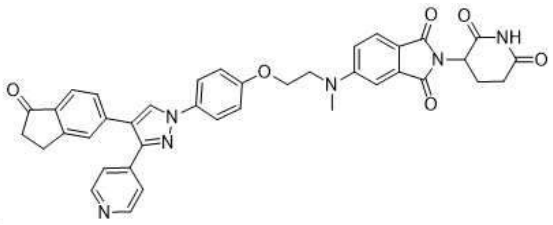
[1800] 단계 C: 5-((2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1801]

[1802] NMP(2 mL) 중 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-N-메틸에탄-1-아민(400 mg, 1.07 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(591.9 mg, 2.14 mmol) 용액에 DIPEA(1.38 g, 10.07 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하 130°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 2회 세척하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc= 1/3)로 정제하여 5-((2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 74.1% 수율)를 수득하였다.

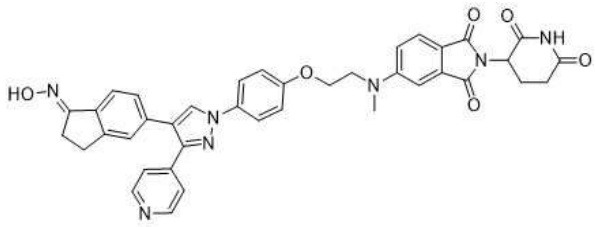
[1803] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(메틸(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온



[1804]

[1805] 1,4-디옥산/H_2O(9 mL, 8:1) 중 5-((2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 0.79 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(307.6 mg, 1.19 mmol) 용액에 t-$Bu_3PHBF_{4(}$92.2 mg, 0.32 mmol), CsF(483.3 mg, 3.18 mmol), Cy_2NMe(5 방울) 및 $Pd_{2(}dba)_{3(}$145.6mg, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 2회 세척하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(PE/DCM/MeOH = 800/200/25)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(메틸(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 92.4% 수율)를 수득하였다.

[1806] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온



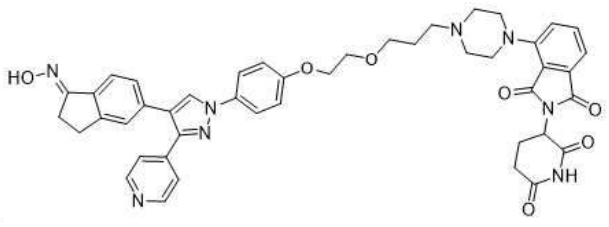
[1807]

[1808] CH_3CN/Py(3 mL/3 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(메틸(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.294 mmol) 용액에 $NH_2OH\cdot HCl$(200 mg, 2.877 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 40°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)로 희석하고, 식염수로 2회 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 TLC(DCM/EA/MeOH = 50/100/15)로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(103 mg, 49.9% 수율)을 황녹색 고체로서 수득하였다.

[1809] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 3H), 4.92 - 4.96 (m, 1H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J =10 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.04 (m, 4H), 2.77 - 2.92 (m, 4H), 2.12 - 2.15 (d, J =8.4 Hz, 1H); LCMS (ES^+): m/z 696.2 $[M+H]^+$.

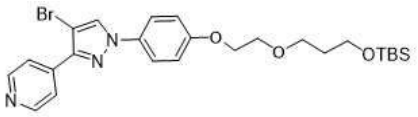
[1810] 화합물 133 내지 136, 138 내지 149, 및 273 내지 281은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1811] 화합물 150 합성의 실시예



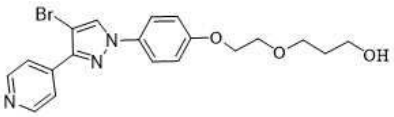
[1812]

[1813] 단계 A: 4-(4-브로모-1-(4-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘

[1814] 

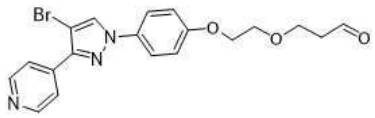
[1815] 건조 DMF (10 mL) 중 2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에틸4-메틸벤젠-술포네이트(420 mg, 1.08 mmol) 용액에 K_2CO_3(299 mg, 2.16 mmol) 및 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(342 mg, 1.08 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여 (DCM:MeOH = 20:1) 목적하는 생성물 4-(4-브로모-1-(4-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘(430 mg)을 무색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (br, 2H), 7.89-7.93 (m, 3H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96-6.98 (m, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 3.76 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 6 Hz, 3H), 3.58 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

[1816] 단계 B: 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로판-1-올

[1817] 

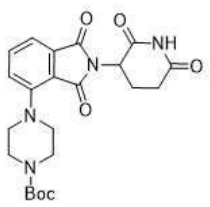
[1818] 1,4-디옥산(2 mL) 중 4-(4-브로모-1-(4-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘(430 mg, 0.808 mmol) 용액에 1,4-디옥산(4 mL) 중 6 M HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하여 미정제의 목적하는 생성물 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로판-1-올(270 mg 미정제)을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ES^+): m/z 420.0 $[M+H]^+$.

[1819] 단계 C: 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로파날

[1820] 

[1821] CH_3CN(4 mL) 중 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로판-1-올(135 mg, 0.32 mmol)용액에 IBX(136 mg, 0.48 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로파날(140 mg 미정제)을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ES^+): m/z 416.0 $[M+H]^+$.

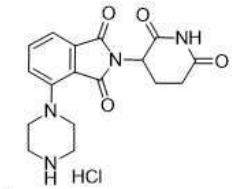
[1822] 단계 D: 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-카복실레이트

[1823] 

[1824] NMP(10 mL) 중 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(1.35 g, 7.25 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온(1 g, 3.62 mmol) 및 DIEA(1.87 g, 14.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 90°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기상

을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(DCM:EA = 1:1) 목적하는 생성물 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.4 g)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 5.09-5.13 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 2.84-2.89 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

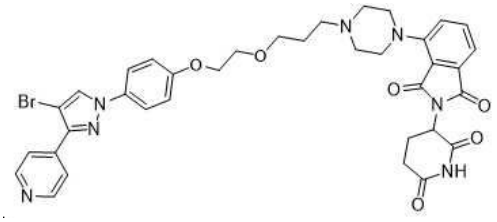
[1825] 단계 E: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 염화수소



[1826]

[1827] 1,4-디옥산(4 mL) 중 삼차-부틸 4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페라진-1-카복실레이트(1.4 g, 3.16 mmol) 용액에 1,4-디옥산(6 mL) 중 6 N HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물로부터 목적하는 생성물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 염화수소(1.4 g 미정제)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LCMS (ES$^+$): m/z 343.1 [M+H]$^+$.

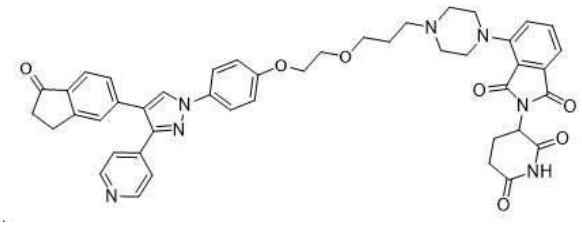
[1828] 단계 F: 4-(4-(3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1829]

[1830] 3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로파날(140 mg 미정제, 0.32 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(피페라진-1-일) 이소인돌린-1,3-디온(123 mg, 0.32 mmol) 용액에 MeOH 중 $NaBH_3CN$(41 mg, 0.64 mmol), 아세트산(3.8 mg, 0.062 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(DCM:MeOH = 15:1) 목적하는 생성물 4-(4-(3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(70 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES$^+$): m/z 742.1 [M+H]$^+$.

[1831] 단계 G: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

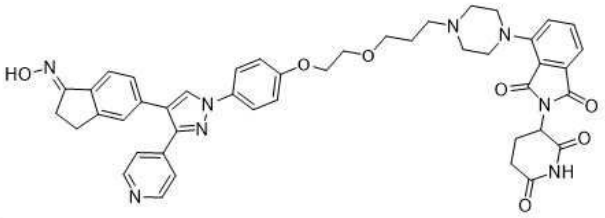


[1832]

[1833] 1,4-디옥산/H2O(6 mL, 10/1) 중 4-(4-(3-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(70 mg, 0.094 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(191 mg, 0.74 mmol) 용액에 $Pd_2(dba)_3$(181 mg, 0.198 mmol), CsF(300 mg, 1.97 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(115 mg, 0.39 mmol),

N,N-디시클로헥실메틸아민(9 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100°C에서 마이크로웨이브로 2시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(DCM:MeOH = 20:1) 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(33 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 795.3 $[M+H]^+$.

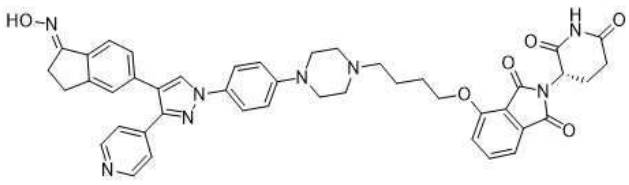
[1834] 단계 H: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[1835] 

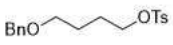
[1836] 아세토니트릴(2 mL) 및 피리딘(1.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(33 mg, 0.042 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(27 mg, 0.42 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하고, DCM 20 mL로 희석하고, 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 프렙 TLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(22 mg, 66.6% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82-3.84 (m, 2H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.36-3.38 (m, 4H), 3.02 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.69-2.87 (m, 8H), 2.52-2.56 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 1H); LCMS (ES^+): m/z 810.2 $[M+H]^+$.

[1837] 화합물 151 내지 172 및 화합물 282 내지 284는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1838] 화합물 174 합성의 실시예

[1839] 

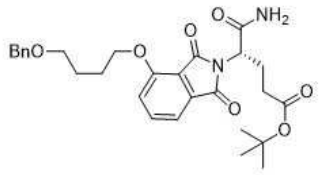
[1840] 단계 A: 4-(벤질옥시)부틸 4-메틸벤젠술포네이트

[1841] 

[1842] DCM(50 mL) 중 4-(벤질옥시)부틸 4-메틸벤젠술포네이트(5 g, 27.76 mmol), DMAP(0.34 g, 2.78 mmol) 및 TEA(8.4 g, 83.28 mmol) 용액에 TsCl(7.94 g, 41.64 mmol) 분량을 첨가하였다. 생성된 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl(50 mL)를 첨가하여 용액을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물 4-(벤질옥시)부틸 4-메틸벤젠술포네이트(5.6 g, 60% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 7H), 4.45 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.4

Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.59-1.78 (m, 4H).

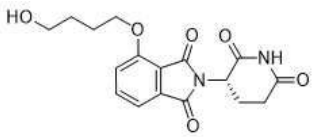
[1843] 단계 B: (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(4-(벤질옥시)부톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[1844]

[1845] 건조 DMF(8.0 mL) 중 4-(벤질옥시)부틸 4-메틸벤젠술포네이트(0.63 g, 1.87 mmol) 용액에 K_2CO_3(0.4 g, 2.88 mmol), 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(0.5 g, 1.44 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(30 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EA(40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(4-(벤질옥시)부톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(0.4 g, 55% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

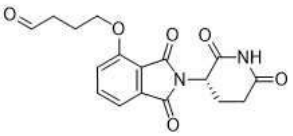
[1846] 단계 C: (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-히드록시부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1847]

[1848] 아세토니트릴(5 mL) 중 (S)-삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(4-(벤질옥시)부톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(400 mg, 0.784 mmol) 용액에 $TsOH·H_2O$(1.48g, 7.84mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 급냉시키고 EA로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 컬럼으로 정제하여 (S)-4-(4-(벤질옥시)부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(370 mg)을 수득하였다. THF/MeOH(4 mL/1 mL) 중 (S)-4-(4-(벤질옥시)부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(370 mg, 0.85 mmol) 용액에 $Pd(OH)_2$(185 mg) 및 농축 HCl 2 방울을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 H_2 1기압 하 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-히드록시부톡시)이소인돌린-1,3-디온(250 mg, 2 단계에서 92% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+, Neg): m/z 345.0 $[M-H]^+$.

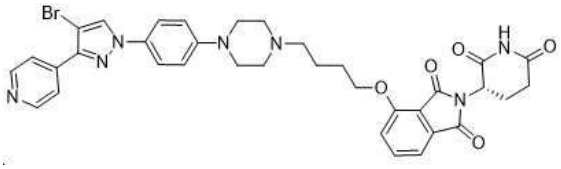
[1849] 단계 D: (S)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)부타날



[1850]

[1851] CH_3CN(5 mL) 중 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-히드록시부톡시)이소인돌린-1,3-디온(0.25 g, 0.72 mmol) 용액에 IBX(607 mg, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물(240 mg 미정제, 계산치, 100% 수율)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

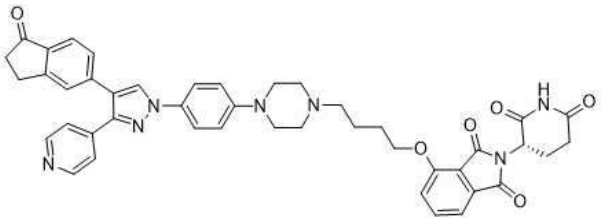
[1852] 단계 E: (S)-4-(4-(4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1853]

[1854] MeOH(6 mL) 중 (S)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)부타날(240 mg 미정제, 0.72 mmol) 용액에 1-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진(276 mg, 0.72 mmol) 및 AcOH 2 방울을 첨가하였다. 이어서 $NaBH_3CN$(134 mg, 2.16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 18°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물(30 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA(40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 (S)-4-(4-(4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(350 mg, 2 단계에서 68% 수율)를 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 713.1 $[M+H]^+$.

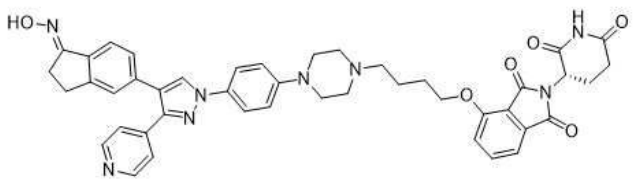
[1855] 단계 F: (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1856]

[1857] 1,4-디옥산(15 mL)/H_2O(1.5 mL) 중 (S)-4-(4-(4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(0.35 g, 0.52 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(147 mg, 0.57 mmol) 용액에 CsF(316 mg, 2.08 mmol), $Pd_{2(}dba)_3$(190 mg, 0.21 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(121 mg, 0.42 mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸클로로헥산아민 2 방울을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온(0.3 g, 80% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES+): m/z 382.8 $[(M+H)/2]^+$.

[1858] 단계 G: (S,E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온



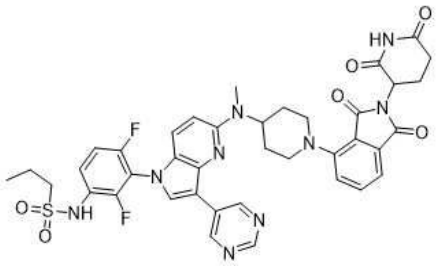
[1859]

[1860] 아세토니트릴/피리딘(6 mL/3 mL) 중 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온(165 mg, 0.22 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(150 mg, 2.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 DCM/MeOH(20/1)의 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (S,E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 38% 수율)을 백색 고체로서 수득하

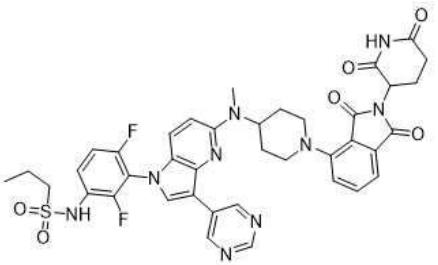
였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 10.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.35-7.62 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.75-3.05 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 1.60-2.10 (m, 8H); LCMS (ES+): m/z 779.3 $[M+H]^+$.

[1861] 화합물 173 및 화합물 175 내지 181은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1862] 화합물 182 합성의 실시예

[1863] 

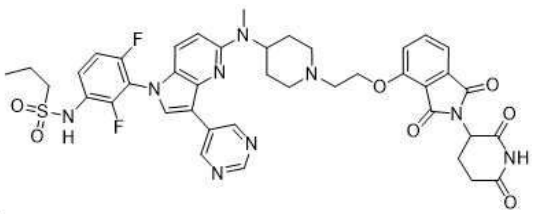
[1864] 단계 A: N-(3-(5-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드

[1865] 

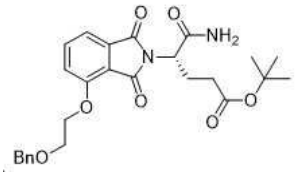
[1866] 무수 NMP(2.0 mL) 중 N-(2,4-디플루오로-3-(5-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)페닐)프로판-1-술폰아미드(100.0 mg, 0.18 mmol)(전술한 WO2012/104388에 기재됨), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온(102 mg, 0.36 mmol), DIEA(239 mg, 1.80 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 130°C에서 1시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 급냉시키고, 혼합물을 EA(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(10 mL x 3), 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 목적하는 생성물 N-(3-(5-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드(45 mg, 30.6% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.58 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J =8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.66 (d, J =12 Hz, 1H), 5.02-4.81 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.13 (dd, J =2.8 Hz,4 Hz, 2 H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.30 (s, 8H), 1.09 (t, J =12.0 Hz, 3H), 0.84-.088 (m, 4H); LCMS (ES^+): m/z 798.2 $[M+H]^+$.

[1867] 화합물 183은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1868] 화합물 184 합성의 실시예

[1869] 

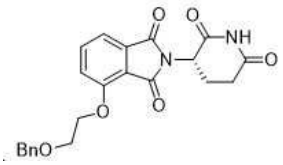
[1870] 단계 A: 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2- 일)-5-옥소펜타노에이트



[1871]

[1872] DMF(10 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(1.22 g, 3.51mmol), 2-(벤질옥시)에틸 메탄술포네이트(900 mg, 3.91 mmol), K_2CO_3(1.08 g, 7.83 mmol)의 혼합물을 70°C에서 6시간 동안 교반하였다. 물로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(PE:EtOAc = 1:5) 목적하는 생성물 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2- 일)-5-옥소펜타노에이트(907 mg)를 수득하였다.

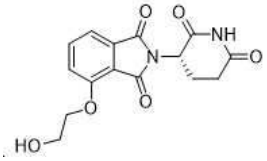
[1873] 단계 B: (S)-4-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1874]

[1875] MeCN(10 mL) 중 삼차-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-(2-(벤질옥시)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(907 mg, 1.88 mmol), p-TsOH (1.5 g, 7.89 mmol) 용액을 80 °C에서 8시간 동안 교반하였다. 물로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(PE:EtOAc = 1:1) 목적하는 생성물 (S)-4-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(1.23 g, 미정제)을 수득하였다.

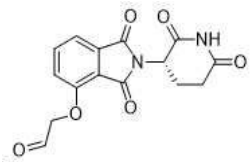
[1876] 단계 C: (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-히드록시에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[1877]

[1878] MeOH/EtOAc(1:1, 40 mL) 중 (S)-4-(2-(벤질옥시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린-1,3-디온(1.23 g, 3.01 mmol), $Pd(OH)_2/C$(0.7 g), HCl/디옥산(6N, 6 방울) 용액을 H_2 1 기압 하 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 진공 중에서 농축시켜 목적하는 생성물 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-히드록시에톡시)이소인돌린-1,3-디온(700 mg, 미정제)을 수득하였다.

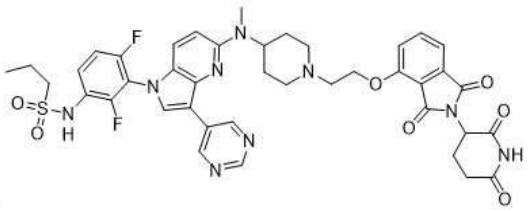
[1879] 단계 D: (S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트알데히드



[1880]

[1881] CH_3CN(10 mL) 중 (S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-히드록시에톡시)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.63 mmol) 용액에 IBX(352 mg, 1.26 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물, (S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트알데히드(200 mg 미정제)를 황색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1882] 단계 E: N-(3-(5-((1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드

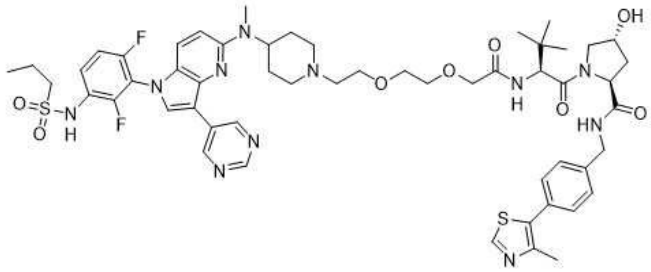


[1883]

[1884] EtOH/DCM(v/v =1/1, 20 mL) 중 (S)-2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)아세트알데히드(200 mg crude, 0.631 mmol), N-(2,4-디플루오로-3-(5-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)페닐)프로판-1-술폰아미드 염화수소(80 mg, 0.148 mmol), CH_3COOH(3.8 mg, 0.062 mmol) 용액에 $NaBH(OAc)_3$(400 mg, 1.88 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물로 급냉시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/EtOAc/MeOH = 10/1/1)로 정제하여 목적하는 생성물 N-(3-(5-((1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드(20.1 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.80 - 10.02 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 6.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.06 - 3.25 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.55 - 2.73 (m, 4H), 2.29 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H); LC-MS: (ES^+): m/z 842.3 $[M+H]^+$.

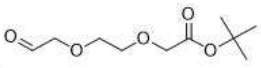
[1885] 화합물 185 내지 189는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1886] 화합물 191 합성의 실시예



[1887]

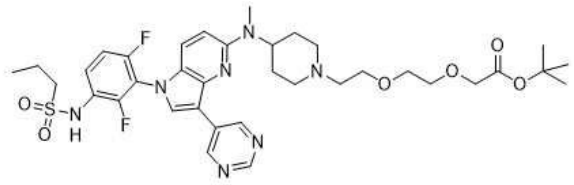
[1888] 단계 A: 삼차-부틸 2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)아세테이트



[1889]

[1890] CH_3CN(15 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)아세테이트(1 g, 4.55 mmol) 용액에 IBX(3.8 g, 13.84 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 중에서 미정제의 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)아세테이트(1 g 미정제, 100% 수율)를 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.75 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.77 (s, 4H), 1.48 (s, 9H).

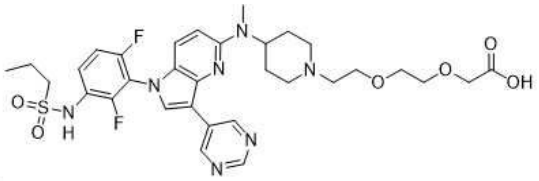
[1891] 단계 B: 삼차-부틸-2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트



[1892]

[1893] EtOH/DCM(1/1) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-옥소에톡시)에톡시)아세테이트(181 mg 미정제, 0.83 mmol) 용액에 N-(2,4-디플루오로-3-(5-(메틸(피페리딘 -4-일)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)페닐)프로판-1-술폰아미드 염화수소(150 mg, 0.28 mmol) 및 촉매 AcOH를 첨가하였다. pH가 5 내지 6 미만인 경우 KOAc를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(235 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트(120 mg, 58% 수율)을 수득하였다. LCMS: (ES^+): m/z 744.3 $[M+H]^+$.

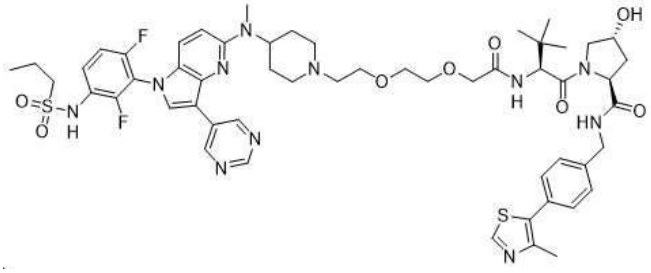
[1894] 단계 C: 2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산



[1895]

[1896] DCM(3 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세테이트(0.12 g, 0.16 mmol) 용액에 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물 2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산(111 mg 미정제, 계산치)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. LCMS: (ES^+): m/z 688.2 $[M+H]^+$.

[1897] 단계 D: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



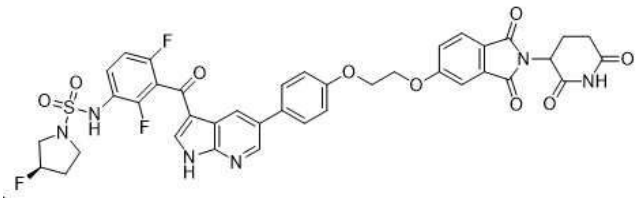
[1898]

[1899] DCM(10 mL) 중 2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트산(111 mg 미정제, 0.16 mmol) 용액에 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(150 mg, 0.32 mmol), DIPEA(209 mg, 1.62 mmol) 및 PyBOP(250 mg, 0.48 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 30°C 에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 물(10 mL x 2), 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 일차적으로 컬럼(DCM/MeOH 19/1)으로 정제하고, 추가로 프렙-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-

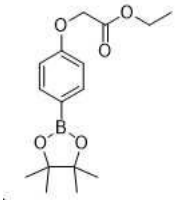
(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(55 mg, 2 단계에서 31% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.65 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 7H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.50 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 7H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.60-2.25 (m, 13H), 0.90-1.05 (m, 12H); LCMS: (ES$^+$): m/z 1101.4 [M+H]$^+$.

[1900] 화합물 190 내지 192는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1901] 화합물 195 [(3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드]의 예시적인 합성

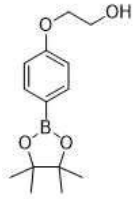
[1902] 

[1903] 단계 A: 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)아세테이트

[1904] 

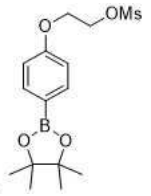
[1905] *N,N*-디메틸포름아미드(50 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(5 g, 22.7 mmol) 용액에 에틸 2-브로모아세테이트(4.52 g, 27.2 mmol) 및 탄산칼륨(6.27 g, 45.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스 하에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물(200 mL)을 첨가하고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수(100 mL x 3)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공 중*에서 농축시켜 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)아세테이트(5.2 g, 75%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1906] 단계 B: 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에탄올

[1907] 

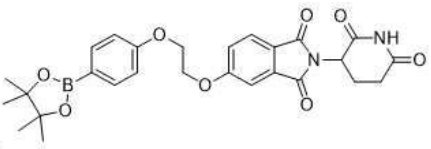
[1908] 테트라히드로푸란/에탄올(10 mL/10 mL) 중 에틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)아세테이트(1 g, 3.27 mmol) 용액에 수소화 붕소 나트륨(124 mg, 3.27 mmol)을 얼음 조에서 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 분리하고, 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공 중*에서 농축시켜 메틸 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에탄올(0.8 g, 93%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1909] 단계 C: 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에틸 메탄술포네이트

[1910] 

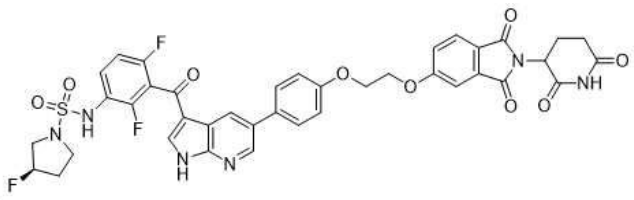
[1911] 디클로로메탄(10.0 mL) 중 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에탄올(200 mg, 0.76 mmol) 및 에틸디이소프로필아민(293 mg, 2.27 mol) 용액에 메탄술포닐 염화물(105 mg, 0.91 mmol)을 냉각 하에서 첨가하고, 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 냉수(10.0 mL)로 급냉시키고, 유기층을 중탄산나트륨 용액(10.0 mL x 3) 및 식염수(10.0 mL x 3)로 세척하고, 무수 포화 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 *진공 중*에서 농축시켜 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에틸 메탄술포네이트를 수득하였고, 이는 다음 단계에 직접 사용되었다.

[1912] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

[1913] 

[1914] 디메틸 술폭시드(10 mL) 중 (2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에틸 메탄술포네이트(260 mg, 0.76 mmol), 탄산칼륨(210 mg, 1.52 mmol), 요오드화 칼륨(126 mg, 0.76 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(208 mg, 0.76 mmol)의 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물(20 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, *진공 중*에서 농축시키고, 프렙-TLC(디클로로메탄/메탄올 = 20:1)로 정제하여 미정제 생성물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(140 mg, 2 단계에서 36%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 521.2 $[M+H]^+$, 538.2 $[M+18]^+$.

[1915] 단계 E: (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

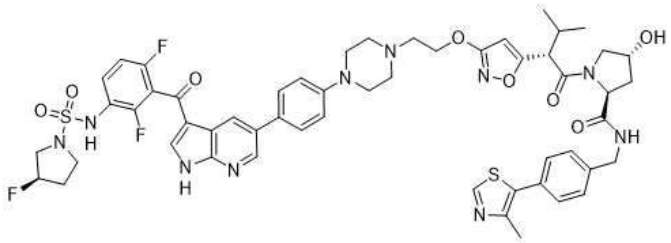
[1916] 

[1917] 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(136 mg, 0.26 mmol), (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(120 mg, 0.24 mmol) 및 CsF(0.18 mg , 0.012 mmol) 용액에 Pd(aMPhos)Cl_2(17 mg, 0.024 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 첨가하고, 혼합물을 100° C에서 6시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 물(20 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 EA(20 mL x 3)로 추출하고, 식염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 프리-HPLC로 정제하여 (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일옥시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(8.1 mg, 4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 817.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.06-2.09 (3H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.38-3.50 (3H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 4.58-4.62 (2H,

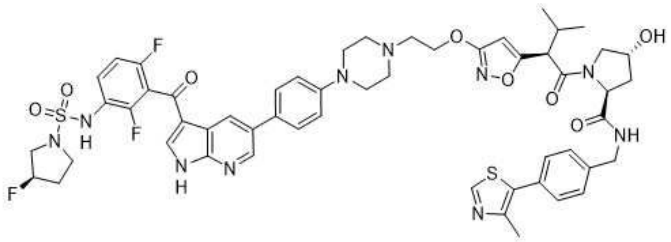
m), 5.12-5.16 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.15 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.25 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.70 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.68 (1H, d, *J* = 2.4 Hz), 9.89 (1H, brs.), 11.14 (1H, s), 12.96 (1H, brs.).

[1918] 화합물 194 및 195는 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1919] 화합물 285 [(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드] 및 화합물 286 [(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드]의 예시적인 합성

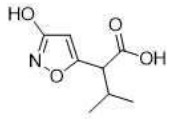


및



[1920]

[1921] 단계 A: 2-(3-히드록시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산

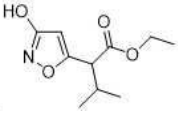


[1922]

[1923] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 아세트산(20 mL) 중 2-(3-메톡시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산(1.0 g, 5.02 mmol, 1.0 당량) 및 브롬화수소산(11.9 g, 147.07 mmol, 29.30 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조내 60° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 650 mg(미정제)의 2-(3-히드록시-1,2-옥시-5-일)-3-메틸부탄산을 백색 고체로서 수득하였다.

[1924] LCMS (ES^+): m/z 186.05 $[M+H]^+$.

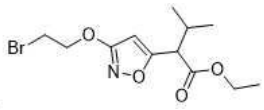
[1925] 단계 B: 에틸 2-(3-히드록시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트



[1926]

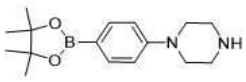
[1927] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50 mL 둥근바닥 플라스크에 에탄올(30 mL) 및 황산(1 mL) 중 2-(3-히드록시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산(650.0 mg, 3.51 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 70° C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물에 20 mL의 물을 첨가하여 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 이를 여과하고 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 720.0 mg(96%)의 에틸 2-(3-히드록시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트를 연황색 오일로서 수득하였다.

[1928] 단계 C: 에틸 2-[3-(2-브로모에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]-3-메틸부타노에이트

[1929] 

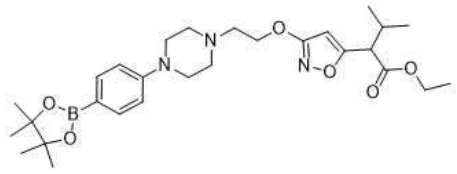
[1930] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 아세톤(15 mL), 1,2-디브로모에탄(994.8 mg, 5.30 mmol, 3.00 당량), Cs_2CO_3(1.17 g, 3.59 mmol, 2.00 당량) 중 2-(3-히드록시-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트(380.0 mg, 1.78 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(15 mL)로 급냉시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 450.0 mg(79%)의 에틸 2-[3-(2-브로모에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]-3-메틸부타노에이트를 무색 고체로서 수득하였다.

[1931] 단계 D: 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진

[1932] 

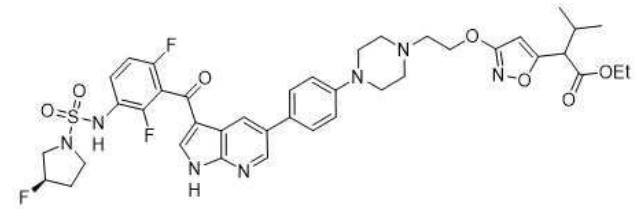
[1933] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 100 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄(40 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진-1-카복실레이트(1.6 g, 4.12 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣고, 이어서 TMSOTf(1.5 g, 6.75 mmol, 1.60 당량)를 0° C에서 교반하며 적가하였다. 이 용액에 6-디메틸피리딘(132.5 mg, 1.00 mmol, 0.30 당량)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 50 mL의 포화 중탄산 나트륨 수용액을 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 854.0 mg(72%)의 1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 289.15 $[M+H]^+$.

[1934] 단계 E: 에틸 3-메틸-2-[3-(2-[4-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진-1-일]에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]부타노에이트

[1935] 

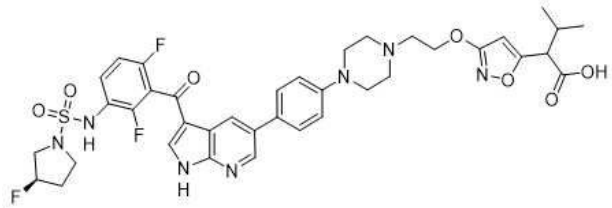
[1936] 질소 불활성 대기로 퍼징되고 유지된 30 mL의 밀봉된 튜브에 N,N-디메틸포름아미드(6 mL), 1-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진(624.0 mg, 2.17 mmol, 1.20 당량), DIEA(17 mL), NaI(20 mg) 중 에틸 2-[3-(2-브로모에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]-3-메틸부타노에이트(576.0 mg, 1.80 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 130° C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물에 30 mL의 물의 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 720.0 mg(76%)의 에틸 3-메틸-2-[3-(2-[4-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진-1-일]에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]부타노에이트를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 528.25 $[M+H]^+$.

[1937] 단계 F: 에틸 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트

[1938] 

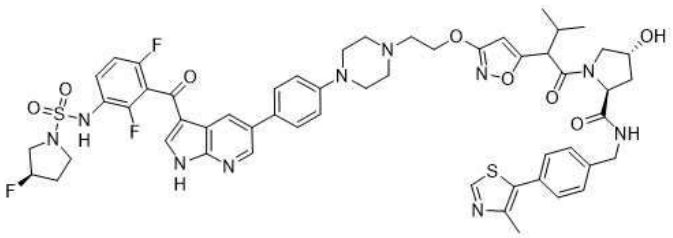
[1939] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 30 mL의 밀봉된 튜브에 20 mL의 1,4-디옥산/물(4:1), (3R)-N-[3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일카보닐)-2,4-디플루오로페닐]-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(503.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량), 탄산나트륨(318.0 mg, 3.00 mmol, 3.00 당량), Pd(dppf)Cl_2(82.0 mg, 0.10 mmol, 0.10 당량) 중 3-메틸-2-[3-(2-[4-[4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진-1-일]에톡시)-1,2-옥사졸-5-일]부타노에이트(527.0 mg, 1.00 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하 100° C에서 2시간 동안 반응시켰다. 이어서, 반응 혼합물에 20 mL의 물을 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 460.0 mg(56%)의 에틸 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 824.15 $[M+H]^+$.

[1940] 단계 G: 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산

[1941] 

[1942] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50 mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올 10 mL 중 에틸 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노에이트(420.0 mg, 0.51 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣고, 이어서 물(2 mL) 중 수산화 나트륨(102.0 mg, 2.55 mmol, 5.00 당량) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 40° C에서 5시간 동안 교반하였다. 염화수소(1 mol/L)로 용액의 pH 값을 6으로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 고체를 감압 하 오븐에서 건조시켰다. 이를 통해 366.0 mg(90%)의 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산을 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 796.10 $[M+H]^+$.

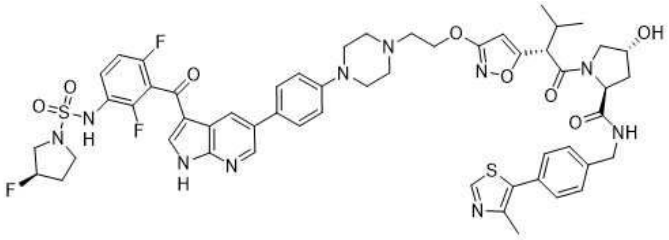
[1943] 단계 H: (2S,4R)-1-[2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐-메틸]피롤리딘-2-카복사미드

[1944] 

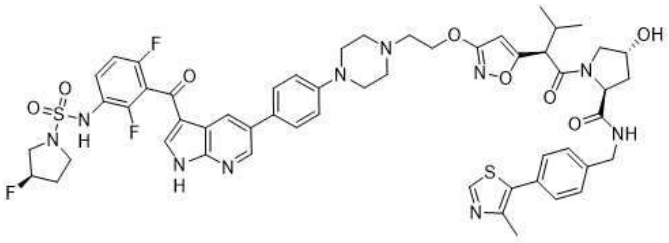
[1945] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]-1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부탄산(300.0 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량) 및 (2S,4R)-4-히드록시-N-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(199.9 mg, 0.56 mmol, 1.50 당량) 용액에 DIEA(3.0 mL) 및 BOP(200.3 mg, 0.45 mmol,

1.20 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물에 20 mL의 물을 첨가하여 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 265.0 mg(64%)의 (2S,4R)-1-[2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 1095.30 $[M+H]^+$.

[1946] 단계 I: (2S,4R)-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]-1-(2-[3-[2-(메틸아미노)에톡시]-1,2-옥사졸-5-일]부타노일)피롤리딘-2-카복사미드



및



[1947]

[1948] (2S,4R)-1-[2-(3-[2-[4-(4-[3-[(2,6-디플루오로-3-[[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-술포닐]아미노]페닐)카보닐]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]에톡시]1,2-옥사졸-5-일)-3-메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 키랄 HPLC로 분리하여 다음을 수득하였다:

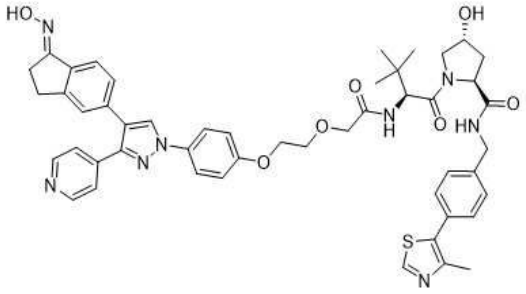
[1949] 25.7 mg(10%)의 (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.10-8.97 (m, 1H), 8.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.51-7.21 (m, 5H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.38-5.21 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 6H), 3.78 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 4H), 3.32-3.01 (m, 8H), 2.98-2.60 (m, 4H), 2.55-2.43 (m, 3H), 2.34-1.82 (m, 6H), 0.97-0.62 (m, 6H). LCMS (ES^+): *m/z* 1095.60 $[M+H]^+$.

[1950] 57.5 mg(22%)의 (2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12.90 (brs, 1H), 9.84 (brs, 1H), 8.99-8.95 (m, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 8.60-8.53 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.54-7.39 (m, 4H), 7.387.30 (m, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.18-5.80 (m, 1H), 5.40-5.15 (m, 1H), 4.74-4.28 (m, 6H), 3.90-3.62 (m ,6H),3.41-3.22 (m, 7H), 3.21-2.81 (m, 5H) 2.45-2.42 (m, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.17-1.80 (m, 4H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). LCMS (ES^+): *m/z* 1095.60 $[M+H]^+$.

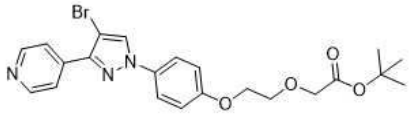
[1951] 화합물 287 및 화합물 288은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1952] 화합물 291 [(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-

3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드]의 예시적인 합성

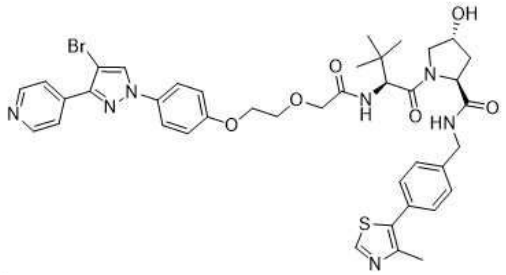
[1953] 

[1954] 단계 A: *삼차*-부틸 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세테이트에톡시)아세테이트

[1955] 

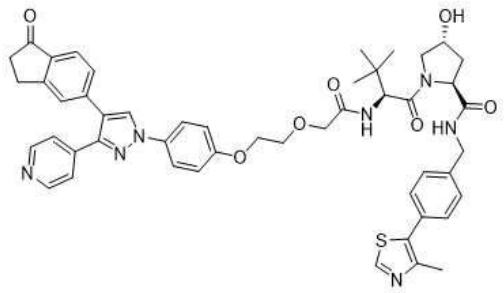
[1956] DMF(15 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-클로로에톡시)아세테이트(400 mg, 2.06 mmol) 및 Cs_2CO_3 용액에 삼차-부틸 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페놀(525 mg, 1.66 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 EA(100 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세테이트에톡시)아세테이트(290 mg, 0,62 mmol)를 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 475.21 $[M+H]^+$, 476.1 $[M+2H]^+$.

[1957] 단계 B: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

[1958] 

[1959] 1,4-디옥산(5 mL) 중 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세테이트에톡시)아세테이트(290 mg, 0.61 mmol) 용액에 1,4-디옥산(3 M, 5 mL) 중 HCl(*g*)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM(20 mL)에 용해시켰다. (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4- 메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(394 mg, 0.92 mmol), DIPEA(394 mg, 3.05 mmol) 및 PyBOP(954 g, 1.83 mmol)를 용액에 순차적으로 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, DCM(50 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(390 mg, 0.46 mmol)를 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 830.2 $[M+H]^+$.

[1960] 단계 C: (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

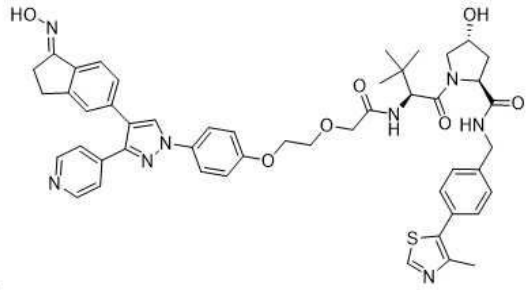


[1961]

[1962] 1,4-디옥산/물(20 mL/1 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(390 mg,0.46 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(248 mg, 0.92 mmol) 용액에 Pd(aMPhos)Cl_2(36 mg, 0.046 mmol), CsF(360 mg, 2.30 mmol)를 순차적으로 첨가하였다.

반응 혼합물을 질소 분위기 하 90°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 식염수로 세척하였다(50 mL x 2). 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(230 mg, 0.26 mmol)를 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 882.3 $[M+H]^+$.

[1963] 단계 D: (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

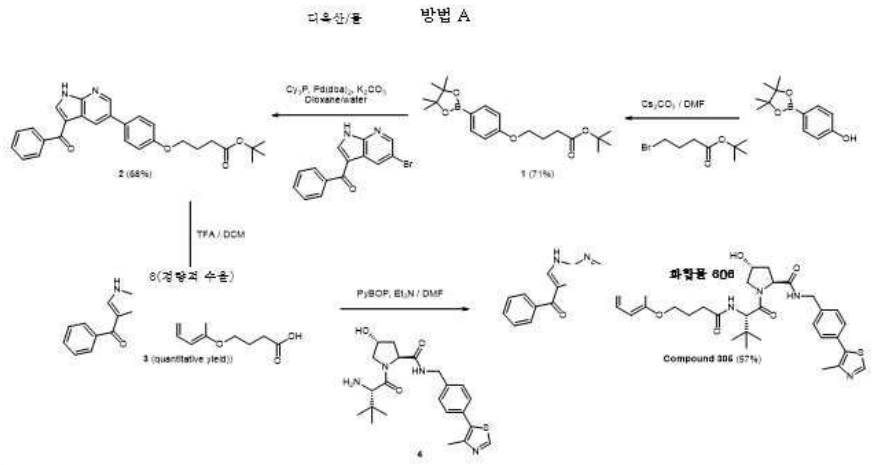


[1964]

[1965] CH_3CN 및 피리딘(v/v = 1/1, 5 mL) 중 (2S,4R)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(230 mg, 0,26 mmol) 용액에 $NH_2OH \cdot HCl$(179 mg, 2.6 mmol)을 첨가하였다. 용액을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH)로 정제하여 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(21 mg, 0.023 mmol)를 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),8.56-8.58 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.39 (m, 6H), 7.22 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 1H), 4.32-4.50 (m, 3H), 4.08-4.29 (s, 4H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.76-2.85 (s, 2H), 2.40-2.51 (m, 3H), 1.87-2.16 (s, 1H), 0.91-1.07 (s, 9H). LCMS (ES^+): m/z 898.4 $[M+H]^+$.

[1966] 화합물 289, 290, 292, 및 293은 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[1967] 실시예 15-합성 반응식 A: **화합물 305, 298, 299, 300, 301, 302, 및 303**



[1968]

[1969] 삼차-부틸 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)부타노에이트(1). N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(209.12 mg, 0.95 mmol) 및 삼차-부틸 4-브로모부타노에이트(212 mg, 0.95 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(402.47 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 12시간 동안(밤새) 가열하였다. 소량의 출발물질(Hex:AcOEt, 7:3)의 TCL에 의해, 미정제 생성물을 플래시 CC(SiO_2-25g, Hex:AcOEt, 구배 9:1 내지 4:6)로 정제하여, 198 mg(57% 수율)의 생성물을 오일로서 수득하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.35 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.92 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.27 (s, 12H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 172.25, 161.56, 136.66, 114.37, 83.77, 80.12, 66.81, 31.72, 28.20, 25.12, 24.71. LC-MS (ESI); m/z $[M+Na]^+$: $C_{20}H_{31}BO_5Na$에 대한 계산치, 385.2162. 검출값 385.2194.

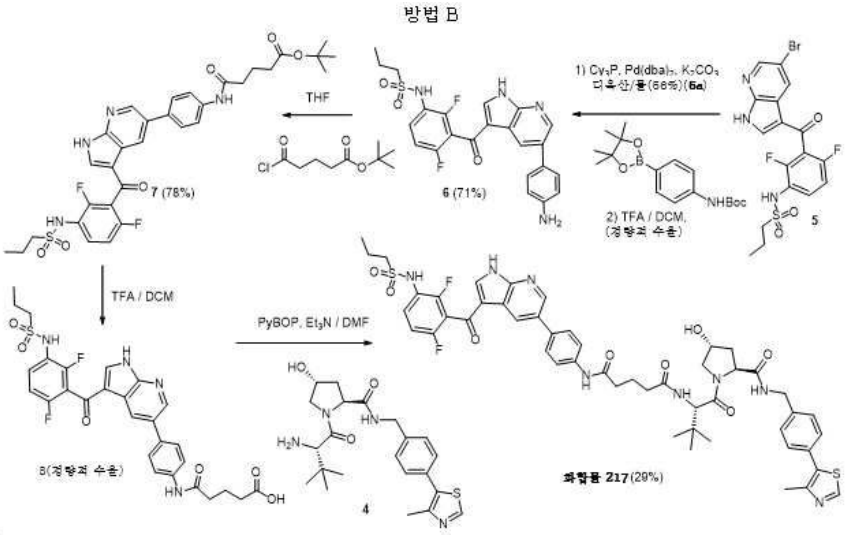
[1970] 삼차-부틸 4-(4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부타노에이트(2). 디옥산(6 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시]-부타노에이트(72 mg, 0.2 mmol) 및 (5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)-페닐-메타논(59.85 mg, 0.2 mmol) 용액을 진공 하에서 탈기하고 아르곤으로 퍼징하였다. 이어서 K_2CO_3(82.4 mg, 0.6 mmol)을 첨가한 후, 물(2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 하에서 탈기하고, 아르곤으로 퍼징하였다. 트리시클로헥실포스핀(5.57 mg, 0.02 mmol) 및 $Pd(dba)_2$(5.71 mg, 0.01 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 진공 하에서 탈기하고 아르곤으로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 90° C에서 2시간 동안 가열하였다. 일부 SM(Hex:AcOEt, 3:7)의 TLC으로, 추가 양의 트리시클로헥실포스핀(5.57 mg, 0.02 mmol) 및 $Pd(dba)_2$(5.71 mg, 0.01 mmol)을 2회 첨가하고 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중의 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 여과물을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM 중에서 희석하고 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2-40g, 구배 Hex:AcOEt, 구배 9:1 내지 100% AcOEt)로 정제하여 69 mg(68%)의 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.68 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (dt, J = 36.0, 7.9 Hz, 5H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.16 - 3.83 (m, 2H), 2.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.95 (dd, J = 11.4, 5.5 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 189.81, 171.86, 158.13, 148.26, 143.24, 139.62, 136.43, 131.45, 130.82, 130.66, 128.52, 128.48, 128.16, 127.01, 118.77, 115.13, 113.73, 79.68, 66.63, 31.36, 27.77, 24.37. LC-MS (ESI); m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{29}N_2O_4$에 대한 계산치, 457.2127. 검출값 457.2156.

[1971] 4-(4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄산(3). TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(3 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-(4-(3-(2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시)부타노에이트(30 mg, 0.06 mmol) 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물(26.5 mg, 정량적 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서

사용하였다. LC-MS (ESI); m/z: $[M+H]^+$ $C_{24}H_{21}N_2O_4$에 대한 계산치, 401.1501. 검출값 401.1420.

[1972] (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(화합물 305). DMF(2 ml) 중 4-[4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시]부탄산(26.5 mg, 0.07 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(30.91 mg, 0.07 mmol) 용액에 TEA (0.2 ml, 1.43 mmol) 및 PyBOP(37.88 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MeOH:DCM, 9:1)로 정제하여 31 mg의 생성물을 수득하였다(58% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 5H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (td, J = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.48 - 2.28 (m, 5H), 2.13 - 1.84 (m, 4H), 0.96 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 189.87, 172.00, 171.63, 169.69, 158.23, 151.48, 148.29, 147.73, 143.29, 139.64, 139.53, 136.54, 131.52, 131.19, 130.74, 129.65, 128.66, 128.58, 128.55, 128.21, 127.44, 127.05, 118.81, 115.19, 113.74, 68.93, 67.13, 58.75, 56.47, 48.64, 41.68, 38.01, 35.29, 31.33, 26.43, 25.08, 15.99. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{46}H_{49}N_6O_6S$에 대한 계산치, 813.3434. 검출값 813.3478.

[1973] 실시예 16-합성 반응식 B: **217, 220, 및 221**



[1974]

[1975] 삼차-부틸(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)카바메이트(5a). 디옥산(3 ml) 중 삼차-부틸 (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)-카바메이트(50.99 mg, 0.16 mmol) 용액에 N-[3-(5-브로모-1-H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-1-술폰아미드(0.06 ml, 0.13 mmol), K_2CO_3(55.19 mg, 0.4 mmol), 트리시클로헥실포스핀(3.73 mg, 0.01 mmol) 및 물(1 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 중에서 탈기하고 아르곤으로 퍼징한 후, $Pd(dba)_2$(3.83 mg, 0.01 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80° C에서 3시간 동안 가열하였다. 소량의 SM(Hex:AcOEt, 3:7)의 TLC에 의해, 반응 혼합물을 진공 중의 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 여과물을 NaCl(20 mL)의 포화 수용액에 붓고, 생성물을 EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. EtOAc 층을 합치고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM 중에서 희석하고, 플래쉬 크로마토그래피(SiO_2-12 g, 헥산:AcOEt, 구배 8:2 내지 100% AcOEt)로 정제하여 47 mg(56%)의 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.79 -

7.46 (m, 5H), 7.28 (td, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.61, 156.03 (dd, J = 246.5, 7.1 Hz), 152.77, 152.34 (dd, J = 249.5, 8.5 Hz), 148.60, 143.76, 139.22, 138.64, 131.66, 131.31, 128.79 (d, J = 9.7 Hz), 127.35, 126.38, 121.94 (dd, J = 13.7, 3.6 Hz), 118.66, 118.24 (t, J = 23.5 Hz), 117.53, 115.63, 112.35 (dd, J = 22.6, 3.9 Hz), 79.19, 53.46, 28.15, 16.85, 12.62. LC-MS (ESI); m/z:[M+H]$^+$ $C_{28}H_{29}F_2N_4O_5S$에 대한 계산치, 571.1826. 검출값 571.1917.

[1976] N-(3-(5-(4-아미노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드(6). TFE(2 mL) 중 삼차-부틸 (4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로-[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)카바메이트(30 mg, 0.05 mmol) 용액을 마이크로웨이브 보조 조건 하 140°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 건조시켜, 정량적 수율 23 mg의 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물은 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. LC-MS (ESI); m/z: [M+H]$^+$ $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3S$에 대한 계산치, 471.1302. 검출값 471.1351.

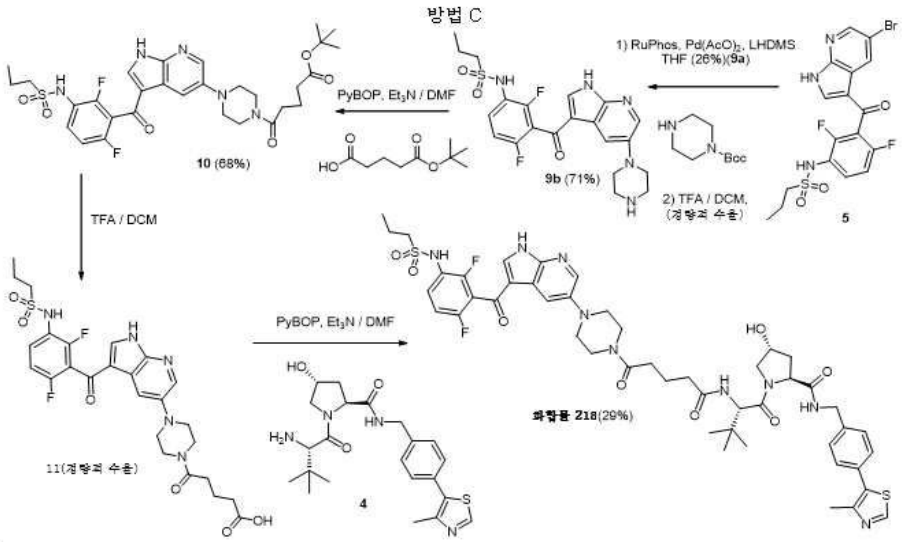
[1977] 삼차-부틸-5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜타노에이트(7). THF(2 mL) 중 삼차-부틸 5-클로로-5-옥소펜타노에이트(21.96 mg, 0.11 mmol) 용액에 N-(3-(5-(4-아미노페닐)-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드(10 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 가열하고 12시간 동안(밤새) 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MB:DCM, 4:6)로 정제하여 백색 분말 10.7 mg(79% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.76 (bs, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (td, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.83 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (h, J = 7.5 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 181.01, 172.37, 171.16, 156.02 (dd, J = 246.3, 7.0 Hz), 152.34 (dd, J = 249.5, 8.5 Hz), 149.05, 144.18, 139.30, 139.05, 133.00, 131.62, 128.77 (d, J = 9.5 Hz), 127.75, 126.88, 121.96 (dd, J = 13.7, 3.5 Hz), 120.04, 118.74 - 117.84 (m), 117.94, 116.05, 112.34 (dd, J = 22.8, 3.0 Hz). 79.98, 53.89, 35.72, 34.53, 28.20, 20.93, 17.25, 13.02. LC-MS (ESI); m/z: [M+H]$^+$ $C_{32}H_{35}F_2N_4O_6S$에 대한 계산치, 641.2245. 검출값 641.2473.

[1978] 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜탄산(8). TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(2 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트(10.7 mg, 0.02 mmol) 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물(9.7 mg, 정량적 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI); m/z: [M+H]$^+$ $C_{28}H_{27}F_2N_4O_6S$에 대한 계산치, 585.1619. 검출값 585.1636.

[1979] N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)글루타르아미드(화합물 217). DMF(1 ml) 중 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜탄산(9.7 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.52 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.5 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 4.8 mg(29% 수율)의 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 36.7, 8.5 Hz, 4H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.40

(m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.06, 172.39, 172.17, 171.46, 170.15, 156.37 (dd, J = 246.6, 6.3 Hz), 152.73 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.86, 149.05, 148.13, 144.19, 139.91, 139.37, 139.13, 132.97, 131.64, 131.59, 130.05, 129.22 (d, J = 14.7 Hz), 129.06, 127.84, 127.74, 126.89, 122.47 (d, J = 14.1 Hz), 120.07, 119.02 - 118.20 (m), 117.95, 116.06, 112.75 (dd, J = 23.4, 2.8 Hz), 69.34, 59.15, 56.90, 56.81, 53.87, 42.08, 38.38, 36.36, 35.63, 34.63, 26.85, 21.91, 17.27, 16.37, 13.04.LC-MS (ESI); m/z [M+H]$^+$: $C_{50}H_{55}F_2N_8O_8S_2$에 대한 계산치, 997.3552. 검출값 997.3524.

[1980] 실시예 17-합성 반응식 C: **화합물 218, 219, 및 222**



[1981]

[1982] 삼차-부틸 (4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-카복실레이트(9a). THF(3 mL) 중 N-[3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로-페닐]프로판-1-술폰아미드(61 mg, 0.13 mmol) 및 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(37.19 mg, 0.2 mmol) 용액을 아르곤으로 퍼징하였다(5회). RuPhos(18.63 mg, 0.04 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(2.99 mg, 0.01 mmol)을 첨가한 후 THF(0.53 ml) 중 1 M LHMDS를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60° C로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고 옥살산(5%, 2 ml) 수용액에 붓고, 이어서 NaHCO3(5 ml) 포화 수용액을 첨가하고, 생성물을 DCM(3 x 10 ml)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고(Na2SO4) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 생성물(20 mg, 26%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.61 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.57 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.42 - 3.24 (m, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 1.74 (dq, J = 15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.37, 155.96 (dd, J = 246.2, 7.2 Hz), 153.87, 152.31 (dd, J = 249.1, 8.6 Hz), 144.72, 144.31, 138.06, 137.78, 128.59 (d, J = 7.8 Hz), 121.94 (dd, J = 13.6, 3.7 Hz), 119.35 - 117.93 (m), 117.56, 115.58, 115.17, 112.25 (dd, J = 22.7, 3.8 Hz), 79.01, 53.49, 50.03, 43.56, 28.07, 16.84, 12.61.LC-MS (ESI); m/z: [M+H]$^+$ $C_{26}H_{32}F_2N_5O_5S$에 대한 계산치, 564.2092. 검출값 564.2

[1983] N-(2,4-디플루오로-3-(5-(피페라진-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)프로판-1-술폰아미드(9b). DCM:TFA(3 mL:1 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로-[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-카복실레이트(20 mg, 0.04 mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)은 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 16.4 mg(정량적 수율)의 미정제 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS (ESI); m/z [M+H]$^+$: $C_{21}H_{24}F_2N_5O_3S$에 대한 계산치,

464.1567. 검출값 464.1712.

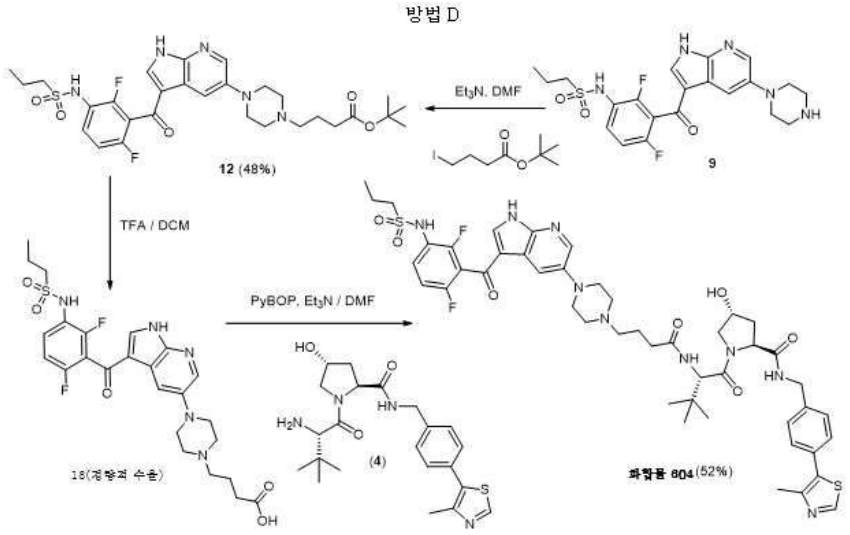
[1984] 삼차-부틸 5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜타노에이트(10). DMF(2 ml) 중 N-(2,4-디플루오로-3-(5-(피페라진-1-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-페닐)프로판-1-술폰아미드(16.4 mg, 0.04 mmol) 및 5-(삼차-부톡시)-5-옥소펜탄산(7.99 mg, 0.04 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(20.25 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 식염수/물(3 x 5 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 진공 중에서 농축시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 15.4 mg의 생성물(69% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.67 (bs, 1H), 9.71 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 4H), 3.24 - 3.06 (m, 6H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.79, 172.52, 170.57, 156.37 (dd, J = 246.4, 7.1 Hz), 152.72 (dd, J = 249.2, 8.7 Hz), 145.03, 144.70, 138.44, 138.20, 129.01 (d, J = 10.4 Hz), 122.34 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz), 119.28 - 118.29 (m), 117.97, 115.84, 115.58, 112.66 (dd, J = 22.8, 3.3 Hz), 79.92, 53.89, 50.66, 45.18, 41.39, 34.57, 31.72, 28.21, 20.83, 17.25, 13.02. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{30}H_{38}F_2N_5O_6S$에 대한 계산치, 634.2510. 검출값 634.2621.

[1985] 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜탄산(11). TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(2 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트(10.7 mg, 0.02 mmol) 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물(9.7 mg, 정량적 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI); m/z: $[M+H]^+$ $C_{28}H_{27}F_2N_4O_6S$에 대한 계산치, 585.1619. 검출값 585.1636.

[1986] (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(화합물 218). DMF(1 ml) 중 5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산(9.3 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.27 mg, 0.018 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.22 mg, 0.018 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 증발시켰다. TLC는 미정제 혼합물 중 생성물을 나타내지 않았고, 단지 일부 VHL 출발 물질(**4**)(생성물은 수용성임)을 나타내었다. 물 추출물을 밤새 동결건조시키고, 고체 잔류물을 DCM:MeOH:NH_4OH (90:9:1, 30 mL)의 혼합물을 사용하여 여과하였다. 여과물을 건조될 때까지 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 13 mg의 생성물을 수득하였다(81% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 5H), 3.23 - 3.02 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.70, 171.99, 171.92, 170.44, 169.75, 155.24 (dd, J = 248.1, 5.5 Hz), 152.12 (dd, J = 248.8, 8.5 Hz), 151.47, 147.73, 144.63, 144.31, 139.52, 138.02, 137.75, 131.19, 129.65, 128.65, 127.98 - 127.64 (m), 127.44, 123.91 - 123.09 (m), 118.86 - 117.72 (m), 117.60, 115.50, 115.23, 112.02 (dd, J = 22.6, 3.2 Hz), 68.92, 58.74, 56.47, 56.43, 53.44, 50.31, 50.18, 48.63, 44.86, 41.68, 41.00, 37.99, 34.28, 31.80, 26.43, 21.36, 16.99, 15.97, 12.72. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{48}H_{58}F_2N_9O_8S_2$에 대한 계산치,

990.3817. 검출값 990.3889.

[1987] 실시예 18-합성 반응식 D: **화합물 304, 및 306**



[1988]

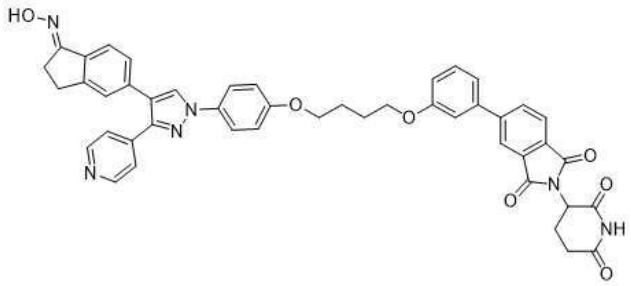
[1989] 삼차-부틸 4-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]부타노에이트(12).DMF(1 ml) 중 메틸 N-[2,4-디플루오로-3-(5-피페라진-1-일-1H-피롤로[2,3-b]-피리딘-3-카보닐)페닐]프로판-1-술폰아미드)페닐]프로판-1-술폰아미드; 2,2,2-트리플루오로아세트산(17.4 mg, 0.03 mmol) 및 삼차-부틸 4-요오도부타노에이트(8.95 mg, 0.03 mmol) 용액에 TEA(0.03 ml, 0.15 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 50° C에서 16시간 동안(밤새) 교반하였다. 용매를 고진공 중에서 증발시키고 잔류물을 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 8.8 mg의 생성물을 수득하였다(48% 수율). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.56 (td, J = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 6H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.34 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 180.34 , 172.23 , 155.99 (dd, J = 246.1, 7.0 Hz), 152.31 (dd, J = 249.3, 8.6 Hz), 144.80 , 143.96 , 137.64 , 137.36 , 128.60 (d, J = 9.9 Hz), 121.91 (dd, J = 13.6, 3.7 Hz), 118.41 (t, J = 23.8 Hz), 117.63 , 115.12 , 114.54 , 112.26 (dd, J = 22.8, 3.7 Hz), 56.95 , 53.47 , 52.70 , 49.72 , 32.69 , 27.83 , 21.79 , 16.86 , 12.63.LC-MS (ESI); m/z: $[M+H]^+$ $C_{29}H_{38}F_2N_5O_5S$에 대한 계산치, 606.2561. 검출값 606.2504.

[1990] 4-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]부탄산(13). TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(3 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노)벤조일] -1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]부타노에이트(8.8 mg, 0.01 mmol) 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 미정제 생성물(7.9 mg, 정량적 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS (ESI); m/z: [M+H]+ $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5S$에 대한 계산치, 550.1936. 검출값 550.1865.

[1991] (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(화합물 304). DMF(1 ml) 중 4-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐-아미노)-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]부탄산(7.9 mg, 0.01 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(7.38 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(8.23 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다(수회 세척하였고, 생성물은 정지상에 대해 높은 친화성을 가짐).

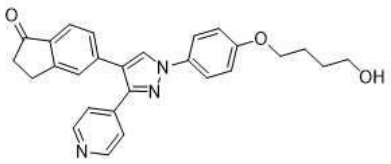
여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH, 9:1)로 정제하여 7.2 mg의 생성물을 수득하였다(52% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 4.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (dq, J = 16.3, 10.5, 8.9 Hz, 4H), 0.95 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 180.77 , 172.43 , 172.39 , 170.12 , 156.38 (dd, J = 246.2, 7.1 Hz), 152.75 (dd, J = 249.8, 9.0 Hz), 151.87 , 148.13 , 145.23 , 144.35 , 139.92 , 138.09 , 137.78 , 131.59 , 130.05 , 129.21 - 128.76 (m), 127.84 , 122.32 (d, J = 13.1 Hz), 119.83 - 118.25 (m), 118.03 , 115.53 , 114.96 , 112.68 (d, J = 22.7 Hz), 69.30 , 59.13 , 57.62 , 56.79 , 55.33 , 53.88 , 53.06 , 50.11 , 42.07 , 38.38 , 35.68 , 33.27 , 26.83 , 23.09 , 17.26 , 16.37 , 13.04. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^{+}$: $C_{47}H_{58}F_{2}N_{9}O_{7}S_{2}$에 대한 계산치, 962.3868. 검출값 962.3986.

[1992] 화합물 196 합성의 실시예: (Z)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부톡시)페닐)이소인돌린-1,3-디온



[1993]

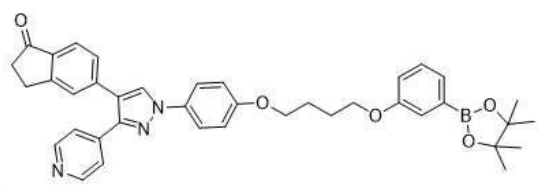
[1994] 단계 A: 5-(1-(4-(4-히드록시부톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온



[1995]

[1996] 1,4-디옥산/H_2O(10 mL, v/v = 10/1) 중 4-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부탄-1-올(150 mg, 0.39 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로인덴-1-온(120 mg, 0.46 mmol) 용액에 t-Bu_3PHBF_4(44.8 mg, 0.15 mmol), CsF(234.9 mg, 1.54 mmol), Cy_2NCH_3(5 방울) 및 $Pd_2(dba)_3$(70.7 mg, 0.077 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 감함 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 80/1)로 정제하여 목적하는 생성물(140 mg, 수율 82.4%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1997] 단계 B: 삼차-부틸 5-(3-(피리딘-4-일)-1-(4-(4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)부톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

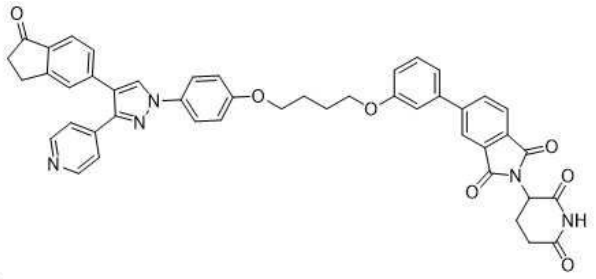


[1998]

[1999] DCM(10 mL) 중 5-(1-(4-(4-히드록시부톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

(140 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민(96.8 mg, 0.96 mmol) 용액에 MsCl(43.8 mg, 0.38 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 30°C에서 1시간 동안 교반한 후, 진공 중에서 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 농축시켜 중간 생성물 메실레이트(180 mg, 0.34 mmol, 109%)를 수득하였다. 건조 DMF(10 mL) 중 메실레이트(90 mg, 0.17 mmol) 용액에 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(449.7 mg, 0.22 mmol) 및 K_2CO_3(47.9 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 68°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(40 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(PE/EtOAc = 1/3)로 정제하여 목적하는 생성물(80 mg, 71.7%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.65 - 8.55 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 4H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 4.12 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 4H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.34 (s, 12H).

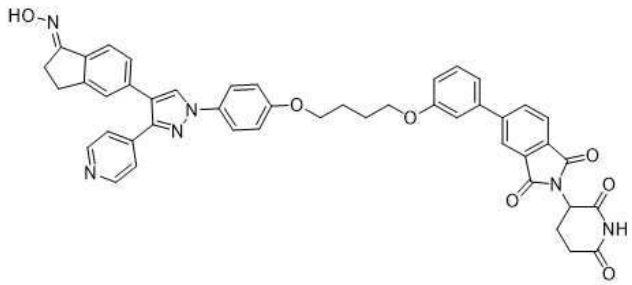
[2000] 단계 C: 삼차-부틸 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부톡시)페닐)이소인돌린-1,3-디온



[2001]

[2002] 1,4-디옥산/H_2O(9 mL, 8/1) 중 삼차-부틸 5-(3-(피리딘-4-일)-1-(4-(4-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)부톡시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(80 mg, 0.12 mmol) 및 5-(3-브로모페닐)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(46.3 mg, 0.14 mmol) 용액에 t-Bu_3PHBF_4(14.5 mg, 0.050 mmol), CsF(75.8 mg, 0.50 mmol), Cy_2NMe(1 방울) 및 $Pd_2(dba)_3$(22.8 mg, 0.025mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 TLC(PE/EtOAc = 1/8)로 정제하여 목적하는 생성물(40 mg, 41.5%)을 수득하였다.

[2003] 단계 D: (Z)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부톡시)페닐)이소인돌린-1,3-디온

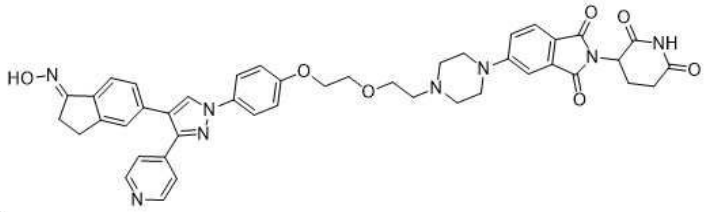


[2004]

[2005] CH_3CN/Py(5 mL/2 mL) 중 삼차-부틸 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부톡시)페닐)이소인돌린-1,3-디온(40 mg, 0052 mmol) 용액에 $NH_2OH \cdot HCl$(40 mg, 0.57 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 희석하고, 식염수로 2회 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(13.5 mg, 8.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 - 8.86

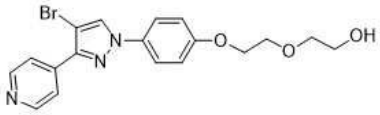
(m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.36 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.97 - 5.04 (m, 1H), 4.13 (s, 4H), 2.74 - 3.12 (m, 8H), 2.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 3H).LCMS (ES^+): m/z 787.2 $[M+H]^+$.

[2006] 화합물 197 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2007]

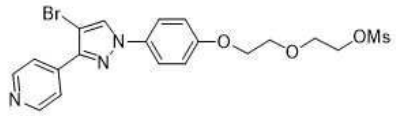
[2008] 단계 A: 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에탄올



[2009]

[2010] 건조 DMF(5 mL) 중 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페놀(500 mg, 1.58 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.55 g, 4.75 mmol) 및 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(1.23 g, 4.75 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 70° C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물(500 mg, 78% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (s, 2H), 7.91-7.96 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.4 Hz, 2H).

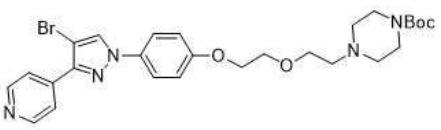
[2011] 단계 B: 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸 메탄술포네이트



[2012]

[2013] DCM(5 mL) 중 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에탄올(500 mg, 1.24 mmol) 및 TEA(249 mg, 2.47 mmol) 용액에 MsCl(169 mg, 1.48 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 5°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물(550 mg 미정체, 계산치)을 오일로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS (ES+): m/z 482.0 $[M+H]^+$.

[2014] 단계 C: 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트

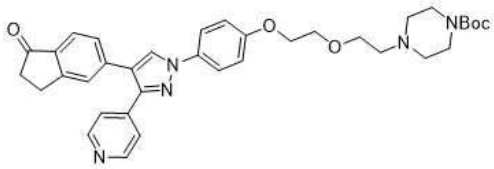


[2015]

[2016] DMF(5 mL) 중 2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸 메탄술포네이트(0.5 g, 1.04 mmol) 및 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(385 mg, 2.08 mmol) 용액에 K_2CO_3(715 mg, 5.20 mmol) 및 KI(860 mg, 5.20 mmol) 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 75°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각

시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물(0.4 g, 2 단계에서 56% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.97 (m, 3H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.05-4.20 (m, 3H), 3.84 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

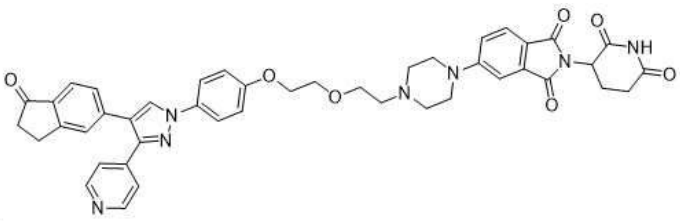
[2017] 단계 D: 삼차-부틸4-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트



[2018]

[2019] 1,4-디옥산(15 mL)/ H_2O (1.5 mL) 중 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(0.4 g, 0.70 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(271 mg, 1.05 mmol) 용액에 CsF(425 mg, 2.80 mmol), $Pd_2(dba)_3$(256 mg, 0.28 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(162 mg, 0.56 mmol) 및 촉매 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물(0.4 g 미정제)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 624.7 [M+H]+.

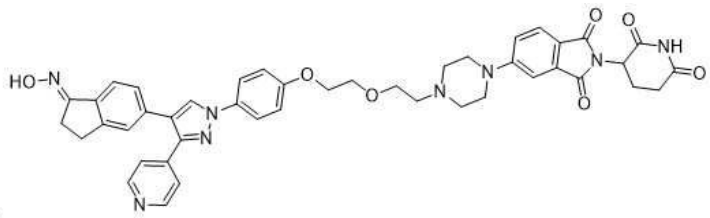
[2020] 단계 E: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2021]

[2022] MeOH(5 mL) 중 삼차-부틸 4-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(400 mg, 0.64 mmol) 용액에 1,4-디옥산 중 HCl(5 mL, 8 mol/L)을 첨가하였다. 생성된 용액을 10° C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물(359 mg, 계산치)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. NMP(5 mL) 중 미정제 생성물(359 mg, 0.64 mmol) 용액에 DIEA(825 mg, 6.40 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(530 mg, 1.92 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브로 150°C에서 60분 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물(3 g 미정제, NMP 포함)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES+): m/z 780.8 $[M+H]^+$.

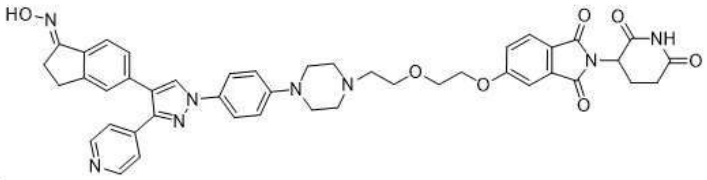
[2023] 단계 F: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2024]

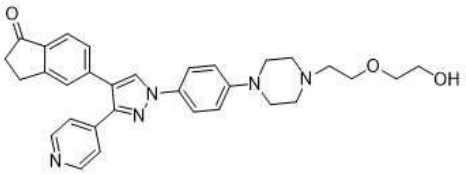
[2025] MeOH/ DCM(4 mL/ 1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(625 mg, 0.64 mmol, 계산치) 및 히드록시아민 염화수소(667 mg, 9.60 mmol) 용액에 $NaHCO_3$(1.21 g, 14.4 mmol)을 50°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 10분 동안 교반하였다. 잔류물을 DCM/MeOH = 20/1의 프렙 TLC로 정제한 후, 이를 프렙 HPLC로 추가로 정제하여 목적하는 생성물(34 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.93 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.03 (m, 1H); LCMS (ES+): m/z 796.3 $[M+H]^+$.

[2026] 화합물 198 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2027]

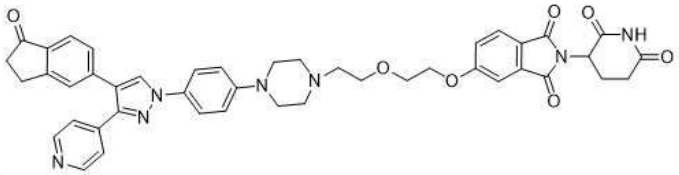
[2028] 단계 A: 5-(1-(4-(4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온



[2029]

[2030] MeOH(3 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(200 mg, 0.37 mmol) 용액에 1,4-디옥산(1 mL) 중 6 M HCl(g)을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 20 mL DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$수용액을 조금씩 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 목적하는 생성물을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. DMF(3 mL) 중 위의 중간체(180 mg 미정제, 0.37 mmol) 용액에 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(194 mg, 0.75 mmol) 및 K_2CO_3(153.2 mg, 1.11 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물(53 mg, 27.2% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 524.2 $[M+H]^+$.

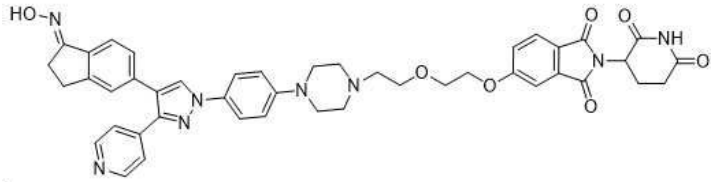
[2031] 단계 B: 삼차 부틸 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2032]

[2033] 건조 THF(3.0 mL) 중 5-(1-(4-(4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(53 mg, 0.10 mmol), Ph_3P(78.7 mg, 0.3 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(41.1 mg, 0.15 mmol) 용액에 DIAD(60.7 mg,0.3 mmol)을 N_2 하에서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이를 H_2O(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물(미정제, 45 mg, 34.7% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 780.3 $[M+H]^+$.

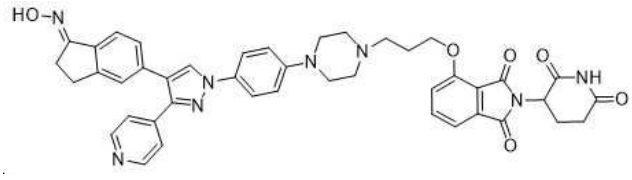
[2034] 단계 C: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2035]

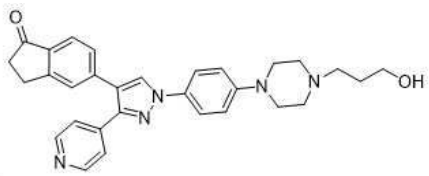
[2036] CH_3CN/피리딘(3.0 mL, v/v = 2/1) 중 삼차-부틸 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(45 mg, 0.058 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(40.1 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 프렙 TLC 및 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(5.5 mg, 12% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.74 (s, 7H), 2.17-2.13 (br, 1H). LCMS (ES^+): m/z 795.3 $[M+H]^+$.

[2037] 화합물 199 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[2038]

[2039] 단계 A: 5-(1-(4-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

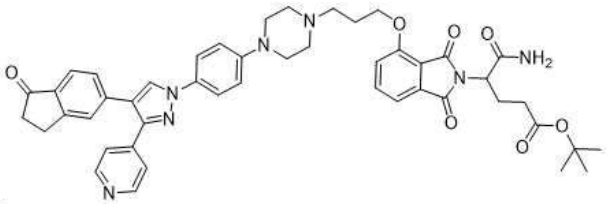


[2040]

[2041] MeOH(5 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(270 mg, 0.50 mmol) 용액에 1,4-디옥산(1 mL) 중 6 M HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 20 mL DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$수용액을 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물(240 mg 미정제)은 추가적인 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[2042] DMF(5 mL) 중 위의 중간체(240 mg 미정제, 0.50 mmol) 용액에 3-히드록시프로필 4-메틸벤젠술포네이트(230 mg, 1 mmol) 및 K_2CO_3(207 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 식염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용액을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물(100 mg, 30.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 494.3 $[M+H]^+$.

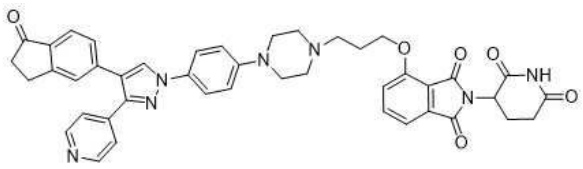
[2043] 단계 B: 삼차 부틸 5-아미노-4-(1,3-디옥소-4-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[2044]

[2045] 건조 THF(5.0 mL) 중 5-(1-(4-(4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(100 mg, 0.20 mmol), 트리페닐포스핀(157.2 mg, 0.60 mmol), 및 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(104.4 mg, 0.30 mmol)용액에 DIAD(121.2 mg,0.60 mmol)를 N_2 하에서 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(20 mL)으로 급냉시키고, 혼합물을 식염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물(120 mg, 43.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 824.3 $[M+H]^+$.

[2046] 단계 C: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온

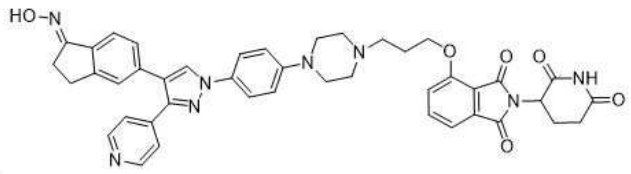


[2047]

[2048] 아세토니트릴(5mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(1,3-디옥소-4-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(미정제 120 mg, 0.087 mmol) 용액에 p-톨루엔술폰산(45.2 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생

성물(40 mg, 61.1% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 750.3 $[M+H]^+$.

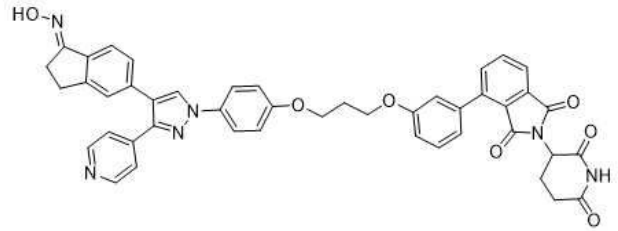
[2049] 단계 D: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[2050]

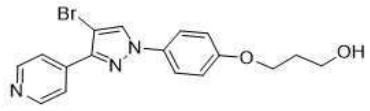
[2051] 아세토니트릴/피리딘(v/v = 3/1, 4 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(40 mg, 0.053 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(36.8 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반한 후, 이를 DCM(20 mL)으로 희석하였다. 혼합물을 식염수로 세척하였다(10 mL x 2). 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC 및 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(7.5 mg, 18.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.22 (s, 5H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 7H), 2.06-1.99 (m, 3H).LCMS (ES^+): m/z 765.2 $[M+H]^+$.

[2052] 화합물 200 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온



[2053]

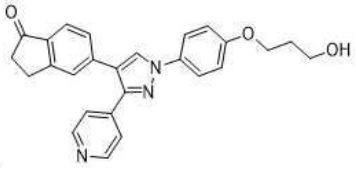
[2054] 단계 A: 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올



[2055]

[2056] 건조 DMF(10.0 mL) 중 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일) 피리딘(500 mg, 1.58 mmol) 용액에 K_2CO_3(434 mg, 3.16 mmol) 및 3-히드록시프로필 4-메틸벤젠술포네이트(400 mg, 1.74mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EA(30 mL)로 희석하고 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(PE:EA = 1:1) 목적하는 생성물 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올(400 mg, 67% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 376.0 $[M+H]^+$.

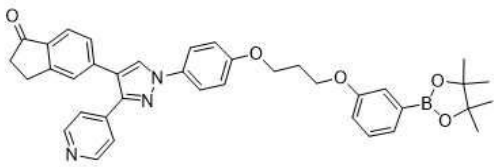
[2057] 단계 B: 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올



[2058]

[2059] 1,4-디옥산(10 mL) 중 10%의 물의 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올(400 mg, 1.07 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(414 mg, 1.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$(392 mg, 0.427 mmol), CsF(650 mg, 4.28 mmol). 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(248 mg, 0.855 mmol), N,N-디시클로헥실메틸아민(9.0 mg, 0.047 mmol)의 혼합물을 N_2 하 100°C에서 마이크로웨이브로 2시간 동안 조사하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 급냉시켰다. 혼합물을 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 정제하여(DCM: MeOH = 50:1) 목적하는 생성물 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올(450 mg, 87% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 426.1 $[M+H]^+$.

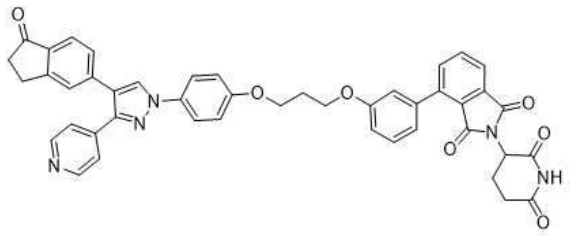
[2060] 단계 C: 5-(3-(피리딘-4-일)-1-(4-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)프로폭시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온



[2061]

[2062] DCM(10.0 mL) 중 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로판-1-올(450 mg, 1.06 mmol) 및 TEA(214 mg, 2.12 mmol) 용액에 MsCl(145 mg, 1.27 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 EA(50 mL)로 희석시켰다. 용액을 포화 $NaHCO_3$ 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물(520 mg 미정제)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. 건조 DMF(10 mL) 중 위의 목적하는 생성물(520 mg, 1.03 mmol) 용액에 K_2CO_3(285 mg, 2.07 mmol) 및 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(341 mg, 1.55 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 70° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 5-(3-(피리딘-4-일)-1-(4-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)프로폭시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(200 g, 2 단계에서 32% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.62 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.27－7.44 (m, 4H), 7.02－7.04 (m, 3H), 4.15－4.22 (m, 3H), 4.11－4.13 (m, 4H), 3.12－3.14 (m, 2H), 2.72－2.75 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.34 (s, 11H), 2.83 (s, 1H).

[2063] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온

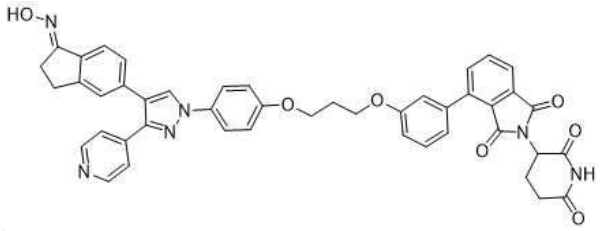


[2064]

[2065] 디옥산(5 mL)/H_2O(0.5 mL) 중 4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(47 mg, 0.159 mmol) 및 5-(3-(피리딘-4-일)-1-(4-(3-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)페녹시)프로폭시)페닐)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(47 mg, 0.159 mmol) 용액에 CsF (97 mg, 0.64 mmol), Pd(aMphos)Cl_2(12 mg, 0.016 mmol)를 첨가하였다. 질소 분위가 하 100°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 식염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피

페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온(50 mg, 40% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 758.2 $[M+H]^+$.

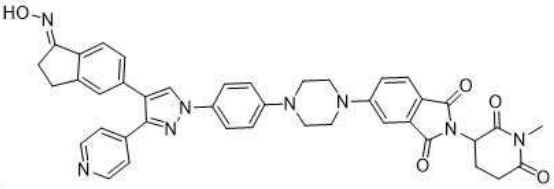
[2066] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온



[2067]

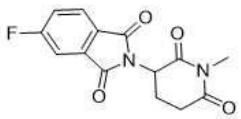
[2068] 아세토니트릴(2 mL) 및 피리딘(1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온(50 mg, 0.053 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(34 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 40°C에서 20분 동안 교반한 후, 반응물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온(26 mg, 51% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.82－7.92 (m, 5H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 2), 7.37－7.41 (m, 2), 7.09－7.23 (m, 6H), 5.05－5.10 (m, 1H), 4.22－4.29 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.99－3.01 (m, 2H), 2.81－2.84 (m, 3H), 2.22－2.54 (m, 1H), 2.02－2.08 (m, 1H); LCMS (ES^+): m/z 773.2 $[M+H]^+$.

[2069] 화합물 201 합성의 실시예:



[2070]

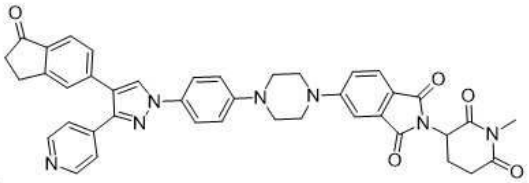
[2071] 단계 A: 5-플루오로-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2072]

[2073] 건조 DMF(10.0 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 1.81 mmol) 용액에 NaH(145 mg, 3.62 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반한 후, CH_3I(513.7 mg, 3.62 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. NH_4Cl 수용액으로 급냉시킨 후, 혼합물을 30 mL의 EA로 희석시키고, 식염수(20 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 5-플루오로-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 95.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. LCMS (ES^+): m/z 291.1 $[M+H]^+$.

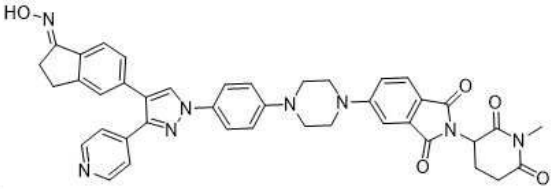
[2074] 단계 B: 2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2075]

[2076] MeOH(3 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-카복실레이트(100 mg, 0.19 mmol) 용액에 1,4-디옥산(1 mL) 중 6 M HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 20 mL의 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$ 수용액을 pH > 7까지 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시키고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. NMP(5 mL) 중 위의 중간체(90 mg 미정제, 0.19 mmol) 용액에 5-플루오로-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 0.29 mmol) 및 DIEA(245.1 mg, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 150°C에서 마이크로웨이브로 2시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 DCM(20 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(43 mg, 26.5% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 706.3 $[M+H]^+$.

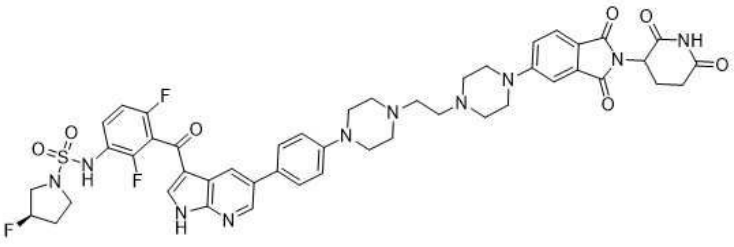
[2077] 단계 C: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2078]

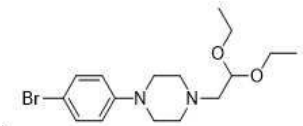
[2079] 아세토니트릴/피리딘(3 mL, v/v = 2/1) 중 2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(43 mg, 0.061 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(42.4 mg, 0.61 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 40분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 DCM(20 mL)으로 희석하고, 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(23 mg, 52.3% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58-8.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84-7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74-7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.22-7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.02-2.91 (m, 6H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.09-2.00 (br, 1H).LCMS (ES^+): m/z 721.3 $[M+H]^+$.

[2080] 화합물 202 합성의 실시예: (3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



[2081]

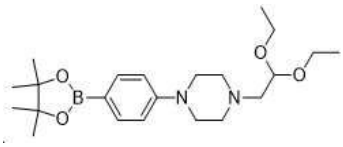
[2082] 단계 A: 1-(4-브로모페닐)-4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진

[2083] 

[2084] 건조 DMF(50 mL) 중 1-(4-브로모페닐)피페라진(5 g, 20.80 mmol) 용액에 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(4.1 g, 20.8 mmol) 및 K_2CO_3(8.6 g, 62.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 EA(50 mL)으로 희석하고, 혼합물을 식염수(20 mL x 2)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물(6 g, 81% 수율)을 오일로서 수득하였다.

[2085] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.68-2.71 (m, 4H), 2.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[2086] 단계 B: 1-(2,2-디에톡시에틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진

[2087] 

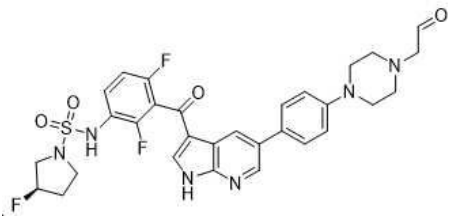
[2088] 1,4-디옥산(70 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진(7.8 g 미정제, 21.9 mmol) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(8.3 g, 32.8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(1.6 g, 2.2 mmol) 및 KOAc(6.4 g, 65.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2분위기 하 90° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시키고 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 1-(2,2-디에톡시에틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진(5 g, 74% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.50-3.72 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 2.72 (m, 4H), 2.60 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.32 (s, 12H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

[2089] 단계 C: (R)-N-(3-(5-(4-(4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

[2090] 

[2091] 1,4-디옥산/H_2O(10 ml/2 mL) 중 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(300 mg, 0.60 mmol) 용액에 1-(2,2-디에톡시에틸)-4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진(726 mg, 1.80 mmol), $Pd(aMphos)Cl_2$(42 mg, 0.06 mmol) 및 CsF(363 mg, 3.20 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 95° C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 (R)-N-(3-(5-(4-(4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(350 mg, 70% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 701.3 $[M+H]^+$.

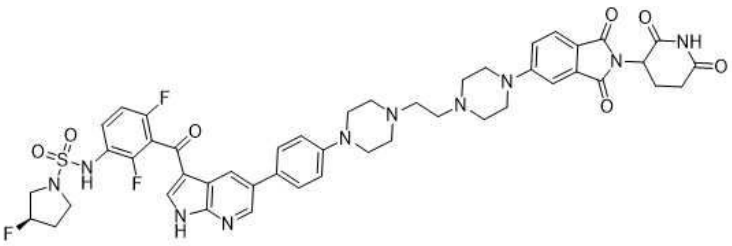
[2092] 단계 D: (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(4-(2-옥소에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



[2093]

[2094] CH_3CN(10 mL) 중 (R)-N-(3-(5-(4-(4-(2,2-디에톡시에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(350 mg, 0.50 mmol) 용액에 농축 HCl(3 mL, 9 mL H_2O로 희석됨)을 첨가하였다. 생성된 용액을 55° C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물에 포화 $NaHCO_3$를 첨가하여 pH를 7 내지 8로 조정하였다. 많은 고체가 관찰되었다. 현탁액을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(4-(2-옥소에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(490 mg, 미정제)를 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 645.2 $[M+H+18]^+$.

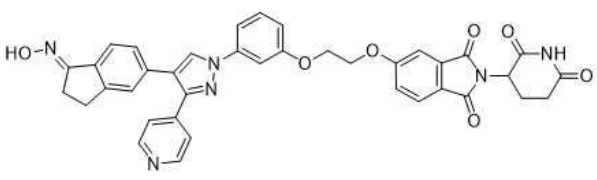
[2095] 단계 E: (3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



[2096]

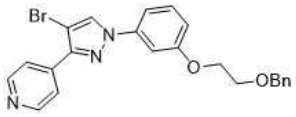
[2097] THF/MeOH/DMSO(15 mL, 1/1/1) 중 (R)-N-(2,4-디플루오로-3-(5-(4-(4-(2-옥소에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(490 mg 미정제, 0.80 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 염화수소(364 mg, 0.96 mmol) 및 2 방울의 AcOH를 첨가하였다. 이어서 $NaBH_3CN$(248 mg, 4.00 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 mL의 포화 NaCl 용액으로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 우선 실리카 겔 컬럼 상에 적용시키고 이어서 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 (3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(75 mg, 2단계에서 16% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.92 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.80 (br, 1H), 8.54-8.66 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.59-7.69 (m, 4H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05-5.36 (m, 2H), 3.22-3.48 (m, 14H), 2.55-3.00 (m, 14H), 1.90-2.20 (m, 4H);LCMS (ES^+): m/z 954.3 $[M+H]^+$.

[2098] 화합물 203 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



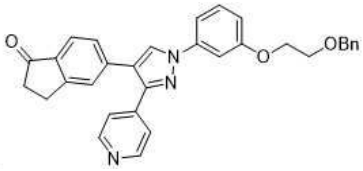
[2099]

[2100] 단계 A: 4-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2101] 

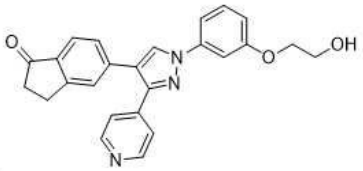
[2102] DCM(50 mL) 중 2-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(1.2 g, 3.39 mmol) 용액에 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(831.53 mg, 3.73 mmol), $Cu(OAc)_2$(615.6 mg, 3.39 mmol), Et_2NH(2.47 g, 33.9 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 30° C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 수산화 암모늄(30 mL x 3)으로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA의 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물 4-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(900 mg, 59% 수율)을 자색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 450.1 $[M+H]^+$.

[2103] 단계 B: 5-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

[2104] 

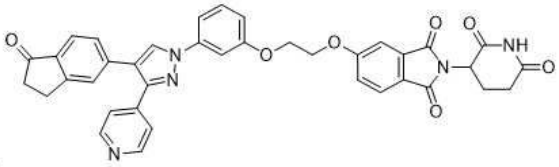
[2105] 1,4-디옥산/H_2O(20 mL, v/v = 10/1) 중 4-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(900 mg, 2.0 mmol) 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(774 mg, 3.0 mmol), $Pd_2(dba)_3$(183.14 mg, 0.2 mmol), CsF(3.14 g, 20.64 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$ (609 mg, 2.1 mmol), N,N-디시클로헥실메틸아민(503 mg, 2.58 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 5-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(750 mg, 74.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 502.2 $[M+H]^+$.

[2106] 단계 C: 5-(1-(3-(2-히드록시에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

[2107] 

[2108] DCM(10 mL) 중 5-(1-(3-(2-(벤질옥시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(750 mg, 1.50 mmol) 용액에 DCM(5 mL) 중 BBr_3(1.13 g, 4.50 mmol)를 N_2 하 -60° C에서 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 농축시키고 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 5-(1-(3-(2-히드록시에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(150 mg, 24.4% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 412.1 $[M+H]^+$.

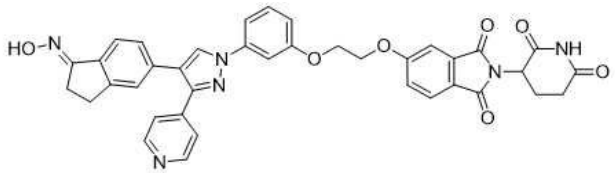
[2109] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

[2110] 

[2111] DCM(10 mL) 및 TEA(109.08 mg, 1.08 mmol) 중 5-(1-(3-(2-히드록시에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-

일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(150 mg, 0.36 mmol) 용액에 MsCl(61.56 mg, 0.54 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 물을 첨가하고 DCM으로 추출하였다. 유기층을 물 및 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 생성물(170 mg 미정체, 95.5%)을 황색 오일로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. DMF(10 ml) 중 위의 목적하는 생성물(170 mg, 0.35 mmol) 용액에 K_2CO_3(144.9 mg, 1.05 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5- 히드록시이소인돌린-1,3-디온(191.8 mg, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA(30 mL)로 추출하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시킨 후 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 25.9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 668.2 $[M+H]^+$.

[2112] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

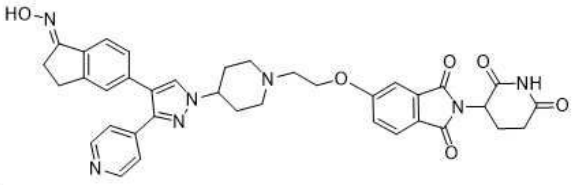


[2113]

[2114] 아세토니트릴/피리딘(3.0 mL, v/v = 2/1) 중 S2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 0.090 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(58.41 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 DCM(20 mL)으로 희석하고, 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 프렙 HPLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(8 mg, 65.6% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.83-7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.48 (m, 1H),7.44-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.49 (s , 4H), 3.05-2.94 (m, 4H), 2.90-2.73 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H);LCMS:(ES^+):m/z 683.2 $[M+H]^+$.

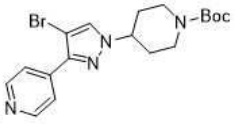
[2115] 화합물 204 및 205는 화합물 203과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[2116] 화합물 206 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2117]

[2118] 단계 A: 삼차-부틸 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

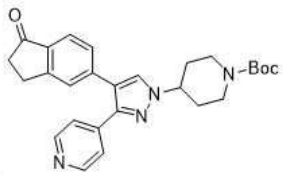


[2119]

[2120] DMF(50 mL) 중 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(5.0 g, 22.4 mmol), 삼차-부틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(7.1 g, 26.9 mmol) 및 Cs_2CO_3(11.0 g, 33.6 mmol) 용액을 55° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 물(50 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카

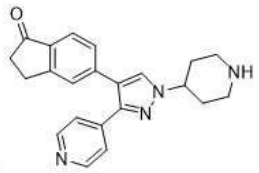
상의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(3.7 g, 41% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 407.1 $[M+H]^+$.

[2121] 단계 B: 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트

[2122] 

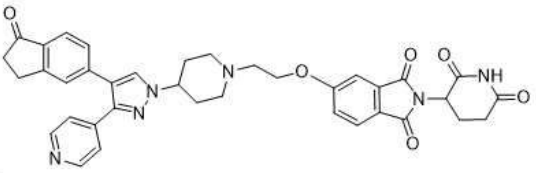
[2123] 1,4-디옥산(40 mL) 및 물(8 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 4.9 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(1.4 g, 5.4 mmol) 및 K_2CO_3(1.4 g, 9.8 mmol) 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(200 mg)를 Ar 분위기 하에서 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/10)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.9 g, 84% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 459.3 $[M+H]^+$.

[2124] 단계 C: 5-(1-(피페리딘-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

[2125] 

[2126] HCl/1,4-디옥산(20 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.9 g, 4.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 직접 제거하고, 미정제 생성물(1.6 g, 100% 수율)을 염화수소염으로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

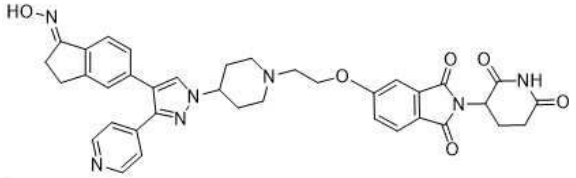
[2127] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온

[2128] 

[2129] DMSO(8 mL) 중 5-(1-(피페리딘-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(440 mg, 1.2 mmol), 5-(2-클로로에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(410 mg, 1.2 mmol), KI(304 mg, 1.8 mmol) 및 DIPEA(476 mg, 3.6 mmol) 용액을 100° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 물(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(5 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/MeOH = 10/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(180 mg, 22% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 659.3 $[M+H]^+$.

[2130] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피

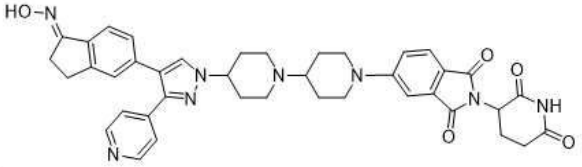
리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2131]

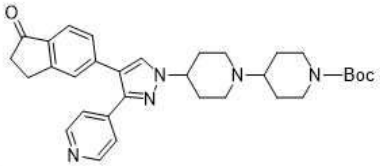
[2132] 피리딘(2 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(120 mg, 0.2 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(126 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(52 mg, 42% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z 674.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.03-2.11 (5H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 2.78-2.86 (5H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.33 (2H, t, J = 5.2 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.38-7.40 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, s), 8.50 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 10.86 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[2133] 화합물 207 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온



[2134]

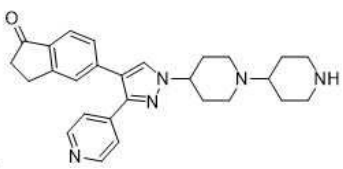
[2135] 단계 A: 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-카복실레이트



[2136]

[2137] DMF(20 mL) 중 5-(1-(피페리딘-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(2.5 g, 7.0 mmol), 삼차-부틸 4-브로모피페리딘-1-카복실레이트(2.0 g, 7.7 mmol), KI(1.2 g, 7.0 mmol) 및 K_2CO_3(2.9 g, 20.9 mmol) 용액을 110° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 물(30 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상의 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-카복실레이트(360 mg, 10% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 542.3 $[M+H]^+$.

[2138] 단계 B: 5-(1-(1,4'-비피페리딘-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

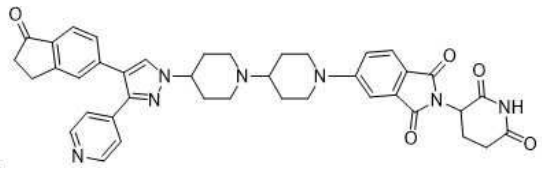


[2139]

[2140] HCl/1,4-디옥산(10 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-카복실레이트(360 mg, 0.7 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서,

용매를 진공 중에서 직접 제거하고, 미정제 생성물(300 mg, 100% 수율)을 염화수소염으로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

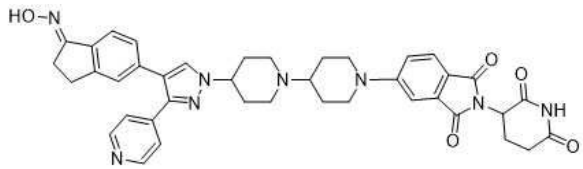
[2141] 단계 C: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온



[2142]

[2143] DMSO(5 mL) 중 5-(1-(1,4'-비피페리딘-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(290 mg, 0.7 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(183 mg, 0.7 mmol), 및 Et_3N(336 mg, 3.3 mmol) 용액을 80° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 물(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(5 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 식염수(5 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(195 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 698.3 $[M+H]^+$.

[2144] 단계 D: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온



[2145]

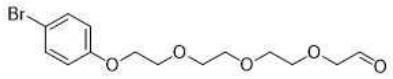
[2146] 피리딘(2 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(95 mg, 0.1 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(94 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-1,4'-비피페리딘-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(53 mg, 55% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z 713.4 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.51-1.53 (2H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.97-2.03 (3H, m), 2.09-2.11 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 2.90-2.99 (6H, m), 4.11 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.20-4.22 (1H, m), 5.06 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.38 (2H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.50 (2H, dd, J = 4.8, 1.6, Hz), 10.86 (1H, s), 11.08 (1H, s).

[2147] 화합물 208 합성의 실시예: (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



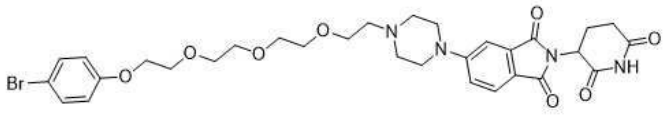
[2148]

[2149] 단계 A: 2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세트알데히드

[2150] 

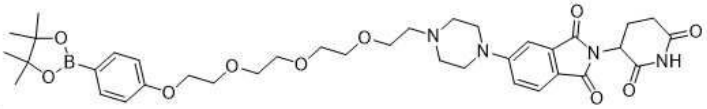
[2151] 아세토니트릴(30 mL) 중 2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(3.1 g, 8.90 mmol) 용액에 IBX(3.7 g, 13.40 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물 2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세트알데히드(3.2 g, 미정제)를 오일로서 수득하였다.

[2152] 단계 B: 5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[2153] 

[2154] 2 방울의 AcOH을 함유하는 메탄올(100 mL) 중 2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세트알데히드(3.2 g, 9.20 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 염화수소(3.1 g, 9.20 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$(0.58 g, 9.20 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물(50 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(100 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 화합물 5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(1.1 g, 18%)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES^+): m/z 675.1 $[M+H]^+$.

[2155] 단계 C: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2156] 

[2157] 디옥산(10 mL) 중 5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-브로모페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(400 mg, 0.60 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(227 mg, 0.89 mmol) , $Pd(dppf)Cl_2$(88 mg, 0.12 mmol) 및 KOAc(118 mg, 1.20 mmol) 용액을 N_2 분위기 하 90°C에서 밤새 가열하였다. 반응 후 물(15 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 층을 물 및 식염수로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 47%)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 721.3 $[M+H]^+$.

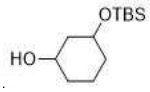
[2158] 단계 D: (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드

[2159] 

[2160] 디옥산/H_2O(5 mL/1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.28 mmol), (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(116 mg, 0.23 mmol), Pd(aMPhos)Cl_2 (66 mg, 0.09 mmol) 및 CsF (141 mg, 0.93 mmol) 용액을 N_2 분위기 하 100°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 후 물(15 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 층을 물 및 식염수로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(40 mg, 17%)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.23 (bs, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.11-4.95 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.10 (s, 2H); LCMS (ES^+): m/z 1018.3 [M+H]+.

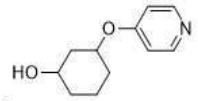
[2161] 화합물 209 합성의 실시예:

[2162] 단계 A: 3-(삼차-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥사놀

[2163] 

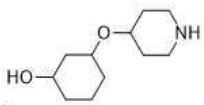
[2164] 디클로로메탄(150 mL) 및 테트라히드로푸란(150 mL)의 혼합물 중 1,3-시클로헥산디올(시스 및 트랜스 혼합물, 25 g, 0.216 mmol) 및 이미다졸(8.8 g, 0.129 mmol) 용액에 디클로로메탄(40 mL) 및 테트라히드로푸란(40 mL)의 혼합물 중 삼차-부틸디메틸실릴 염화물(16.2 g, 0.107 mmol)을 0° C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 불용성 물질을 여과로 제거하고 모액을 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(300 mL)에 용해시킨 후, 1 N 수성 염산(100 mL), 식염수(100 mL), 포화 수산화나트륨 수용액(100 mL), 포화 염화 나트륨(100 mL)으로 차례로 세척하고, 무수 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 잔류물을 수득하였고, 이를 실리카 겔 상 크로마토그래피(에틸 아세테이트/n-헥산 = 1:5)로 정제하여 3-(삼차-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥사놀(시스 및 트랜스 혼합물)(12.5 g, 51% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2165] 단계 B: 3-(피리딘-4-일옥시)시클로헥사놀

[2166] 

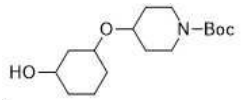
[2167] THF(40 mL, 건조) 중 3-(삼차-부틸디메틸실릴옥시)시클로헥사놀(10 g, 43.4 mmol), 피리딘-4-올(3.9 g, 41.2 mmol), 트리페닐포스핀(14.8 g, 56.42 mmol)의 혼합물에 디이소프로필 아조디카볼실레이트(10.5 g, 52.1 mmol)를 질소 분위기 하 실온에서 0.5시간 동안 적가하였다. 혼합물을 질소 분위기 하 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HCl 수용액(70 mL, 1 N)을 첨가하고 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(60 mL x 3)으로 추출하였다. 액상층을 KOH로 염기화하고 에틸 아세테이트(60 mL x 4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜 3-(피리딘-4-일옥시)시클로헥사놀(3.3 g, 40% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z 194.1 $[M+H]^+$.

[2168] 단계 C: 3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥사놀

[2169] 

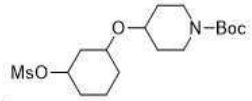
[2170] 에탄올(30 mL) 중 3-(피리딘-4-일옥시)시클로헥사놀(3.3 g, 17 mmol) 용액 혼합물에 이산화백금(660 mg, 2.9 mmol), 황산(2.5 g, 26 mmol)을 첨가한 후, 반응 혼합물을 수소 2.0 MPa 하 50° C에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시키고, 식염수(30 mL x 3)를 첨가하고 DCM/MeOH(10/1, 30 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 상 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥사놀(330 mg, 10% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다.

[2171] 단계 C: 삼차-부틸 4-(3-히드록시시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트

[2172] 

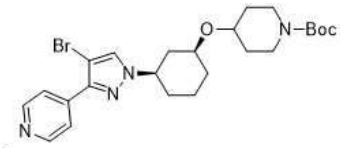
[2173] 디클로로메탄(15 mL) 중 3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥사놀(330 mg, 1.66 mmol) 및 DIEA(642 mg, 4.9 mmol) 용액에 Boc_2O(436 mg, 2.0 mmol)를 첨가한 후, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중 실온에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(3-히드록시시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(352 mg, 71% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

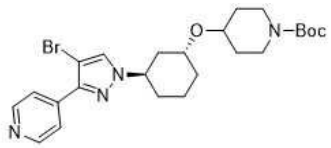
[2174] 단계 D: 삼차-부틸 4-(3-(메틸술포닐옥시)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트

[2175] 

[2176] 디클로로메탄(15 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-히드록시시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(352 mg, 1.18 mmol) 및 DIEA(457 mg, 3.5 mmol) 용액에 MsCl(162 mg, 1.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0° C에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 수성 $NaHCO_3$(15 mL x 2), 식염수(10 mL x 2)로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜, 미정제 삼차-부틸 4-(3-(메틸술포닐옥시)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(351 mg, 79% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

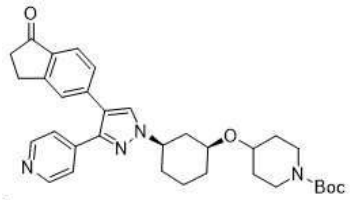
[2177] E 단계: 시스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트 및 트랜스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트

[2178] 



[2179] N,N-디메틸포름아미드(5 mL) 중 삼차-부틸 4-(3-(메틸술포닐옥시)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(450 mg, 1.19 mmol), 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(252 mg, 1.13 mmol), Cs_2CO_3(1.16 g, 3.57 mmol)의 혼합물을 80° C에서 2일 동안 교반하였다. 이를 식염수(15 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/1)로 정제하여 시스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(140 mg) 및 트랜스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(130 mg)를 담황색 고체로서 수득하였다. 시스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트에 대해: LCMS: m/z 505.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (9H, s), 1.53-1.72 (6H, m), 1.89-2.11 (6H, m), 2.97-3.04 (2H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.53-3.55 (1H, m), 3.69 (2H, brs), 4.09-4.15 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.84 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.59 (2H, s). 트랜스-삼차-부틸-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트에 대해: LCMS: m/z 505.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (9H, s), 1.42-1.92 (9H, m), 2.05-2.18 (3H, m), 3.04-3.11 (2H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.66 (2H, brs), 3.90 (1H, s), 4.42-4.46 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.58 (2H, s).

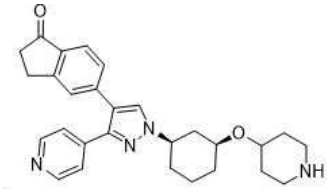
[2180] 단계 F: 삼차-부틸 4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트



[2181]

[2182] 1,4-디옥산/물(6 mL, 5/1) 중 삼차-부틸 4-((1S,3R)-3-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(40 mg, 0.08 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(26 mg, 0.1 mmol), K_2CO_3(33 mg, 0.24 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(10 mg, 10M%)의 혼합물을 질소 분위기 하 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이를 물(10 mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 45/55)로 정제하여 삼차-부틸 4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(20 mg, 44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 557.3 $[M+H]^+$.

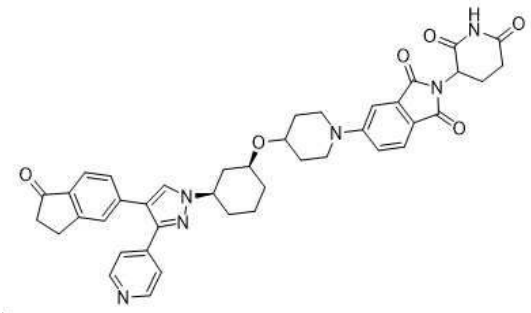
[2183] 단계 G: 5-(1-((1R,3S)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥실)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온



[2184]

[2185] 1,4-디옥산(20 mL) 중 4 N HCl의 용액 중 삼차-부틸 4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-카복실레이트(40 mg, 0.08 mmol)의 용액을 0°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 직접적으로 제거하여 5-(1-((1R,3S)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥실)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(38 mg, 미정제, 100% 수율)을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용되었다.

[2186] 단계 H: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

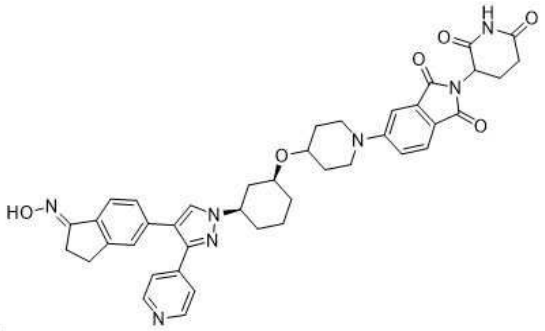


[2187]

[2188] DMSO(3 mL) 중 5-(1-((1R,3S)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로헥실)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(20 mg, 0.044 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(18 mg, 0.066 mmol), DIEA(17 mg, 0.13 mmol)의 혼합물을 80° C에서 밤새 교반하였다. 이를 식염수(15 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(15 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(15 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피

라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(15 mg, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 713.3 $[M+H]^+$.

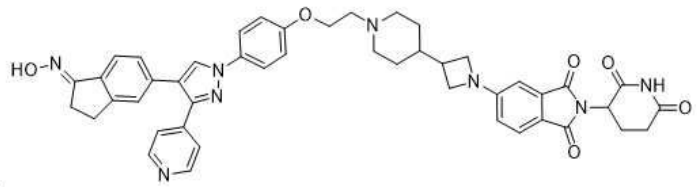
[2189] 단계 I: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1S,3R)-3-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2190] 

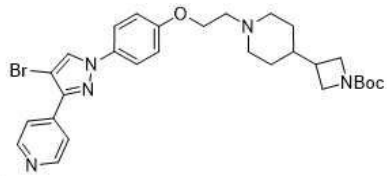
[2191] 피리딘(3 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1S,3R)-3-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(15 mg, 0.021 mmol), 히드록실아민 염화수소(15 mg, 0.21 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중 실온에서 직접 제거하고, 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1S,3R)-3-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(2.8 mg, 18% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z 728.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.73-2.08 (12H, m), 2.17-2.19 (1H, m), 2.51-2.53 (1H, m), 2.66-2.96 (7H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.48-354 (1H, m), 3.61-3.73 (3H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, t, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 12.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.8 Hz).

[2192] 화합물 210은 화합물 209와 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[2193] 화합물 211 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2194] 

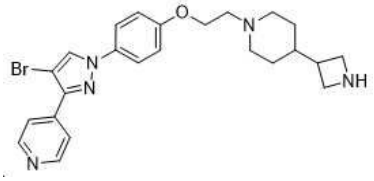
[2195] 단계 A: 삼차-부틸 -3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-카복실레이트

[2196] 

[2197] EtOH/DCM(6 mL/6 mL 중 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아세트알데히드(0.34 g, 0.95 mmol) 용액에 삼차-부틸-3-(피페리딘-4-일)아제티딘-1-카복실레이트(272 mg, 1.14 mmol) 및 촉매 AcOH를 첨가하였다. pH가 5 내지 6 미만인 경우 AcOK를 첨가하였다. 이어서 $NaBH(OAc)_3$(810 mg, 3.80 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 $NaHCO_3$(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(30 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류

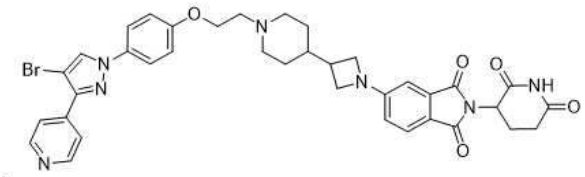
물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 삼차-부틸-3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-카복실레이트(270 mg)를 수득하였다. LCMS: (ES$^+$): m/z 583.3 [M+H]$^+$.

[2198] 단계 B: 4-(1-(4-(2-(4-(아제티딘-3-일)피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2199] 

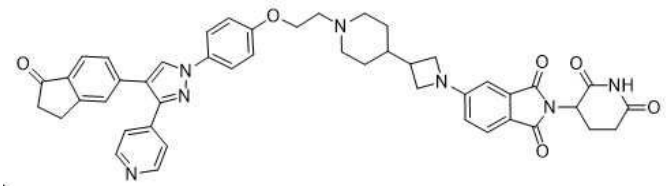
[2200] DCM(6 mL) 중 삼차-부틸 3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-카복실레이트(0.27 g, 0.46 mmol) 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 DCM과 함께 2회 공동 증발시켜 목적하는 생성물 4-(1-(4-(2-(4-(아제티딘-3-일)피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(224 mg 미정제, 계산치, 0.46 mmol)을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. LCMS: (ES$^+$): m/z 482.0 [M+H]$^+$.

[2201] 단계 C: 5-(3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[2202] 

[2203] NMP(5 mL) 중 4-(1-(4-(2-(4-(아제티딘-3-일)피페리딘-1-일)에톡시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(224 mg 미정제, 0.46 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(254 mg, 0.92 mmol) 및 DIEA(0.6 g, 4.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 150°C에서 마이크로웨이브로 2시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하였다. 혼합물을 식염수로 세척하였다(10 mL x 3). 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 5-(3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(60 mg)을 수득하였다. LCMS: (ES$^+$): m/z 739.3 [M+H]$^+$.

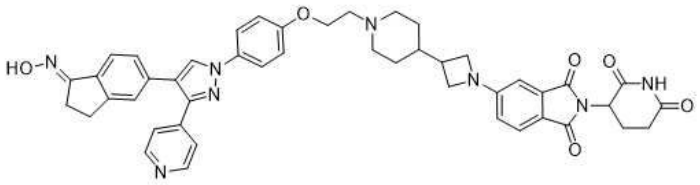
[2204] 단계 D: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2205] 

[2206] 디옥산(15 mL)/H_2O(3 mL) 중 5-(3-(1-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 0.081 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(84 mg, 0.325 mmol) 용액에 CsF(49 mg, 0.325 mmol), $Pd_2(dba)_3$(30 mg, 0.033 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(20 mg, 0.066 mmol) 및 2 방울의 Cy_2NCH_3를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 하 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기

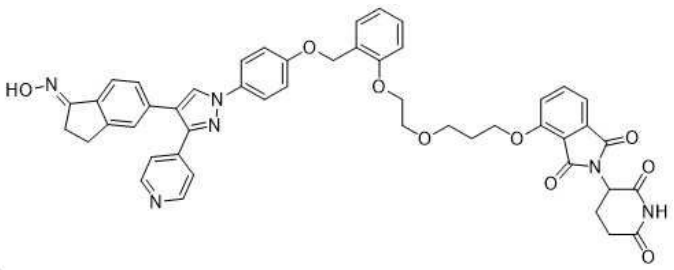
층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(30 mg, 47% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: (ES+): m/z 790.3 $[M+H]^+$.

[2207] 단계 E: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온

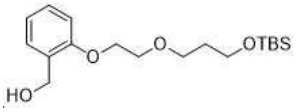
[2208] 

[2209] CH_3CN/피리딘(6 mL/3 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(30 mg, 0.038 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(26 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 DCM/MeOH(15/1)의 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온(15 mg, 50% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 7H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.70-2.05 (m, 10H);LCMS: (ES+): m/z 806.3 $[M+H]^+$.

[2210] 화합물 213 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온

[2211] 

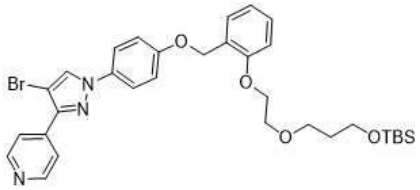
[2212] 단계 A: (2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)페닐)메탄올

[2213] 

[2214] DMF(10 mL) 중 2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(1 g, 2.58 mmol) 용액에 2-(히드록시메틸)페놀(0.38 g, 3.09 mol) 및 K_2CO_3(1.07g, 2.74mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 NH_4Cl 수용액으로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 (2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)-프로폭시)에톡시)페닐)메탄올(400 mg, 45.6% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.18-7.14 (t, J = 7.2

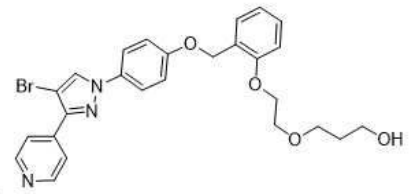
Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 4.90-4.87 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.52-2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[2215] 단계 B: 4-(4-브로모-1-(4-((2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)벤질)옥시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2216] 

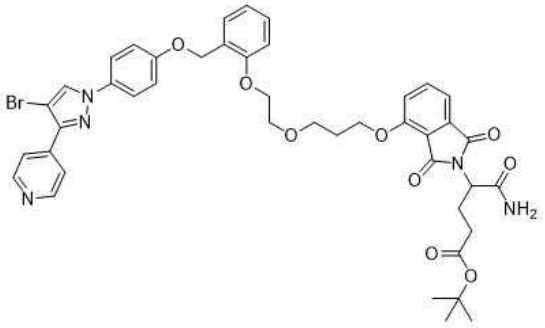
[2217] DCM(20 mL) 및 DIPEA(457 mg, 3.54 mmol) 중 (2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)페닐)-메탄올(400 mg, 1.18 mmol) 용액에 MsCl(268 mg, 2.36 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 DCM(100 mL)으로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물(320 mg, 수율 100%)을 수득하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다. 건조 DMF(20 ml) 중 위의 목적하는 생성물(320 mg, 0.89 mmol) 용액에 K_2CO_3(368.5 mg, 2.67 mmol) 및 4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페놀(309.7 mg, 0.98 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 70° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 4-(4-브로모-1-(4-((2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)벤질)옥시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘(300 mg, 2 단계에서 40.1% 수율)을 적색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73-8.67 (m, 2H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.63-7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.22-4.17 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84-3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.70-3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62-3.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[2218] 단계 C: 3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로판-1-올

[2219] 

[2220] MeOH(10 mL) 중 4-(4-브로모-1-(4-((2-(2-(3-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)프로폭시)에톡시)벤질)옥시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘(300 mg, 0.47 mmol) 용액에 1,4-디옥산 중 HCl(1 mL, 6 M/L, 6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고 100 ml의 DCM으로 희석하고, $NaHCO_3$(50 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로판-1-올(160 mg, 65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 524.1 $[M+H]^+$.

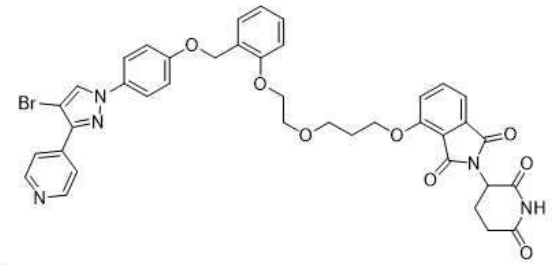
[2221] 단계 D: 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)프로폭시)에톡시)프로폭시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트



[2222]

[2223] 건조 THF(10 mL) 중 3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로판-1-올(160 mg, 0.31 mmol), PPh_3(244 mg, 0.93 mmol) 및 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(159.4 mg, 0.46 mmol) 용액에 DIAD(188 mg, 0.93 mmol)를 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)프로폭시)에톡시)프로폭시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(110 mg, 42.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 854.2 $[M+H]^+$.

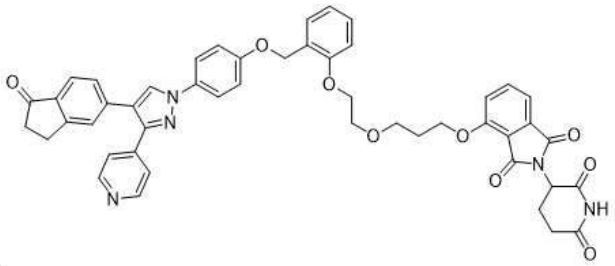
[2224] 단계 D: 4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[2225]

[2226] 아세토니트릴(15 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)프로폭시)에톡시)프로폭시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(80 mg, 0.094 mmol) 용액에 4-메틸벤젠술폰산(32.3 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 60°C에서 48시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 $NaHCO_3$ 수용액으로 급냉시키고(pH > 7까지), 혼합물을 DCM(20 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(40 mg, 54.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 781.1 $[M+H]^+$.

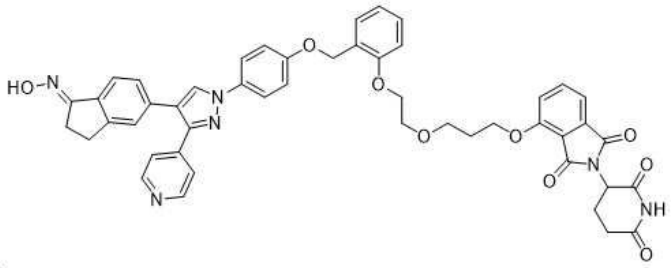
[2227] 단계 E: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[2228]

[2229] 1,4-디옥산/H_2O(5 mL, v/v = 10/1) 중 4-(3-(2-(2-((4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(40 mg, 0.051 mmol) 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(19.87 mg, 0.077 mmol), $Pd_2(dba)_3$(4.67 mg, 0.0051 mmol), CsF(31.0 mg, 0.20 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$(0.59 mg, 0.0020 mmol), N,N-디시클로헥실메틸아민(0.50 mg, 0.0026 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100° C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 DCM(50 mL)으로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(30 mg, 70.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 832.3 $[M+H]^+$.

[2230] 단계 F: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온

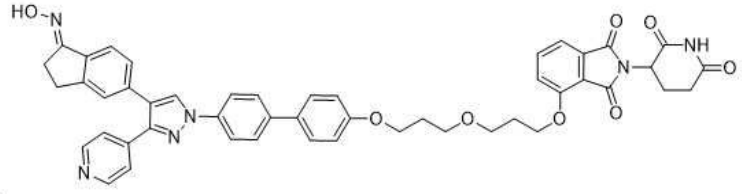


[2231]

[2232] 아세토니트릴/피리딘(3 mL, v/v = 2/1) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)-프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(30 mg, 0.036 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(25.1 mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하고, DCM(20 mL)으로 희석하고, 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(6.2 mg, 20.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.57-8.56 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.57-7.51 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H),7.38-7.36 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.15-7.13 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.91-6.89 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.15 (s , 2H), 4.92-4.88 (m, 1H),4.26-4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20-4.17 (t, J = 4.4Hz, 2H), 3.86-3.84 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.79-3.76 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 3H);LCMS (ES^+): m/z 847.3 $[M+H]^+$.

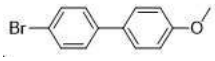
[2233] 화합물 212는 화합물 213과 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[2234] 화합물 215 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



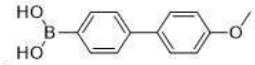
[2235]

[2236] 단계 A: 4-브로모-4'-메톡시-1,1'-비페닐

[2237] 

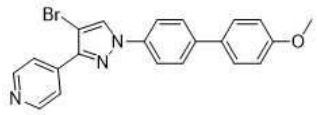
[2238] 톨루엔/MeOH(200 mL/100 mL) 중 (4-메톡시페닐)보론산(5 g, 32.9 mmol) 용액에 1,4-디브로모벤젠(11.6 g, 49.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(1.9 g, 1.65 mmol) 및 Cs_2CO_3(21.4 g, 65.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100° C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 50 mL의 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 4-브로모-4'-메톡시-1,1'-비페닐(7.0 g, 80% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES+): m/z 263.1 $[M+H]^+$.

[2239] 단계 B: (4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)보론산

[2240] 

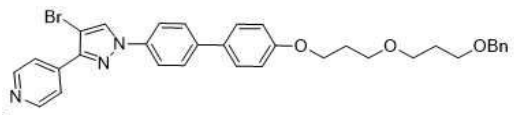
[2241] 건조 THF(30 mL) 중 4-브로모-4'-메톡시-1,1'-비페닐(2 g, 7.63 mmol) 용액에 n-BuLi(9.2 ml, 22.9 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 N_2 분위기 하 -78°C에서 적가하였다. 1시간 후, $(CH_3O)_3B$(2.38 g, 22.9 mmol)를 -78°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 1시간, 5° C에서 밤새 교반하였다. 이를 포화 NH_4Cl 용액으로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 (4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)보론산(1.0 g, 58% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.06 (s, 2H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

[2242] 단계 C: 4-(4-브로모-1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2243] 

[2244] DCM/피리딘(40 ml/4 ml) 중 (4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)보론산(1 g, 4.39 mmol) 용액에 $Cu(OAc)_2$(0.8 g, 4.39 mmol) 및 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(1.5 g, 6.58 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 O_2 분위기 하 5°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 암모니아(20 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 4-(4-브로모-1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-일)피리딘(1 g 미정제, 56% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 407.4 [M+H]+.

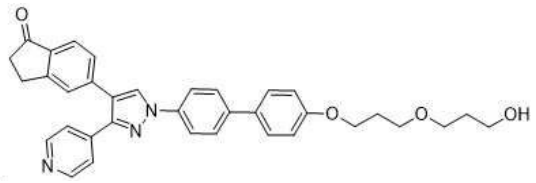
[2245] 단계 D: 4-(1-(4'-(3-(3-(벤질옥시)프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2246] 

[2247] DCM(40 mL) 중 4-(4-브로모-1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1H-피라졸-3-일) 피리딘(1 g, 2.46 mmol) 용액에 BBr_3(1.85 g, 7.38 mmol)을 적가하였다. 생성된 용액을 10°C에서 2시간 동안 교반하였다. MeOH로 급냉시키고 농축시킨 후, 미정제 생성물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 4'-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-올(0.6 g, 62% 수율)을 수득하였다. 건조 DMF(5 mL) 중 4'-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-올(375 mg, 0.96 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.56 g, 4.80 mmol) 및 3-(3-(벤질옥시)프로폭시)프로필 메탄술포네이트(0.58 g, 1.92 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로

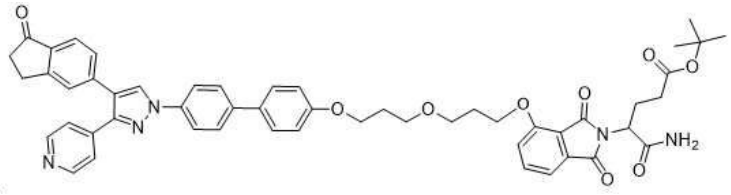
세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼으로 정제하여 4-(1-(4'-(3-(3-(벤질옥시)프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(400 mg, 70% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.02 (s, 1H), 8.73 (br, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.45 (m, 2H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (m, 7H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

[2248] 단계 E: 5-(1-(4'-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온

[2249] 

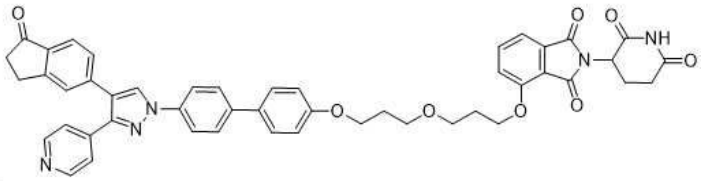
[2250] 1,4-디옥산(15 mL)/H_2O(1.5 mL) 중 4-(1-(4'-(3-(3-(벤질옥시)프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(0.4 g, 0.67 mmol), 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(260 mg, 1.01 mmol) 용액에 CsF(328 mg, 2.16 mmol), $Pd_2(dba)_3$(196 mg, 0.216 mmol), 트리-삼차-부틸포스핀 테트라플루오로보레이트(124 mg, 0.43 mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸클로로헥산아민 2 방울을 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 N_2 분위기 하 100°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에 적용하여 목적하는 생성물 5-(1-(4'-(3-(3-벤질옥시)프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(0.4 g, 92% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. 2 방울의 농축 HCl을 함유하는 THF/MeOH(10 mL/1 mL) 중 5-(1-(4'-(3-(3-(벤질옥시)프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(400 mg, 0.16 mmol) 용액에 탄소 상 $Pd(OH)_2$(200 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2 1 기압 하 5°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 THF로 세척하였다. 유기층을 농축시키고 컬럼으로 정제하여 5-(1-(4'-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(250 mg, 72% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.64 (s, 3H), 8.10 (m, 2H), 7.85 (m, 3H), 7.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.28-7.50 (m, 6H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (m, 3H), 3.45-3.70 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.78 (m, 2H)

[2251] 단계 F: 삼차 부틸 5-아미노-4-(1,3-디옥소-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트

[2252] 

[2253] 건조 THF(20 mL) 중 5-(1-(4'-(3-(3-히드록시프로폭시)프로폭시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(250 mg, 0.45 mmol), Ph_3P(351 mg, 1.35 mmol) 및 삼차-부틸 5-아미노-4-(4-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(233 mg, 0.67 mmol) 용액에 THF(3 mL) 중 DIAD(266 mg, 1.35 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 0 내지 10° C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 EA(50 mL)로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고 실리카 겔 컬럼에 적용하여 삼차 부틸 5-아미노-4-(1,3-디옥소-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(150 mg, 38% 수율)를 오일로서 수득하였다. LCMS (ES+): m/z 890.4 $[M+H]^+$.

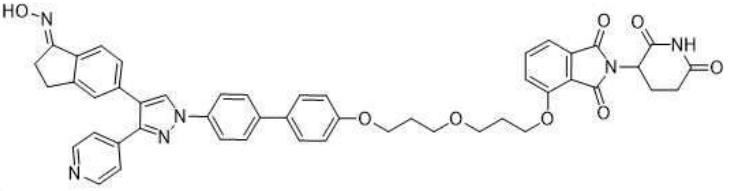
[2254] 단계 G: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온



[2255]

[2256] CH_3CN(5 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(1,3-디옥소-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(150 mg, 0.168 mmol) 용액에 TsOH(289 mg, 1.68 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 80° C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 급냉시키고 EA로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 프렙 TLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 73% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES+): m/z 816.3 $[M+H]^+$.

[2257] 단계 H: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온

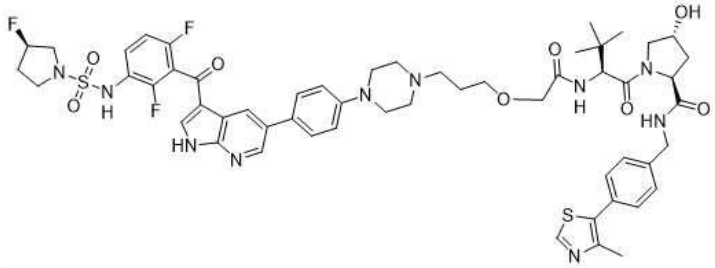


[2258]

[2259] MeOH/ DCM(4 mL/1 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(100 mg, 0.123 mmol) 및 히드록시아민 염화수소(256 mg, 3.681 mmol) 용액에 $NaHCO_3$(464 mg, 5.521 mmol)을 50°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 잔류물을 DCM/MeOH(20:1)의 프렙 TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온(24 mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.38 - 7.70 (m, 8H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.03 (m, 5H); LCMS (ES^+): m/z 831.3 $[M+H]^+$.

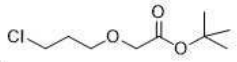
[2260] 화합물 214는 화합물 215와 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[2261] 화합물 100 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2262]

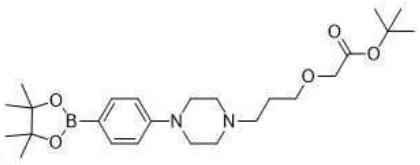
[2263] 단계 A: 삼차-부틸 2-(3-클로로프로폭시)아세테이트



[2264]

[2265] 건조 DMF(15 mL) 중 삼차-부틸 2-브로모아세테이트(5.0 g, 26 mmol) 및 3-클로로프로판-1-올(2.9 g, 31 mmol) 용액에 NaOH(1.2 g, 31 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, 이를 밤새 실온으로 가온하였다. H_2O(20 mL)로 반응 혼합물을 0°C로 급냉시키고, 혼합물을 PE(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켜 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(3-클로로프로폭시)-아세테이트(2.8 g, 52% 수율)를 오일로서 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.97 (s, 2H), 3.65-3.70 (m, 4H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

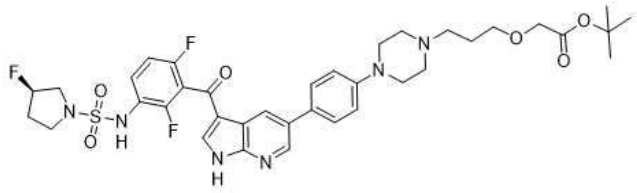
[2266] 단계 B: 삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트



[2267]

[2268] 건조 DMF(5 mL) 중 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진 2,2,2-트리플루오로아세테이트(530 mg, 1.32 mmol) 용액에 K_2CO_3(911 mg, 6.60 mmol), KI(438 mg, 2.64 mmol) 및 삼차-부틸 2-(3-클로로프로폭시)아세테이트(550 mg, 2.64 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(50 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(300 mg, 미정제)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (br, 2H), 3.27 (br, 4H), 3.21(br, 2H), 2.60 (br, 4H), 2.51-2.53(m, 2H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.24 (s, 12H).

[2269] 단계 C: (R)-삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트

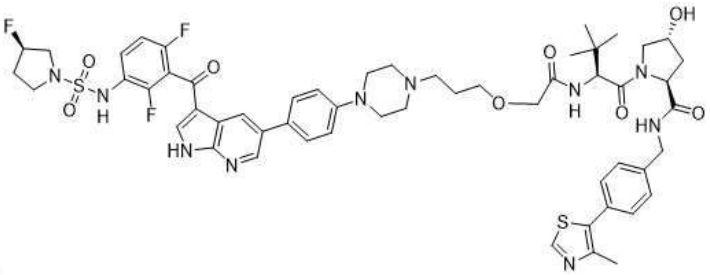


[2270]

[2271] 디옥산/H_2O(10 ml/1 mL) 중 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(100 mg, 0.20 mmol) 용액에 삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(200 mg, 0.43 mmol), Pd(aMphos)Cl_2(15 mg, 0.02 mmol) 및 CsF(121 mg, 0.80 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 95° C에서 16시간 동안 교반하였

다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 50 mL의 EA로 희석하고, 물 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 프리-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (R)-삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(80 mg, 53% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.00 (br, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98-7.05 (m, 3H), 5.15 - 5.30 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.49-3.65 (m, 6H), 3.28 (s, 4H), 2.58-2.67 (m, 6H), 1.80-2.30 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

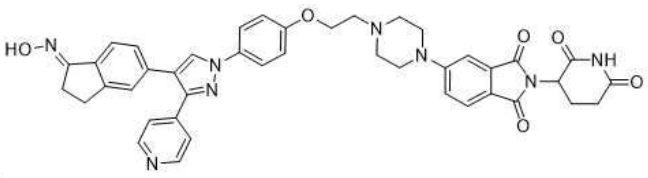
[2272] 단계 D: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2273]

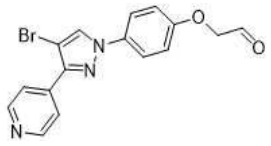
[2274] 디옥산(2 mL) 중 (R)-삼차-부틸 2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(80 mg, 0.13 mmol) 용액에 디옥산 중 HCl(2 mL, 8 M)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50° C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 중에서 제거하여 (R)-2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(74 mg, 100% 수율, 계산치)을 수득하였다. 건조 NMP(5.0 mL) 중 (R)-2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(74 mg, 0.11 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(91 mg, 0.19 mmol) 및 DIEA(142 mg, 1.10 mmol) 용액에 PyBOP(172 mg, 0.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 10°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 식염수(20 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EA로 취하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 프렙-TLC 및 프렙-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(20 mg, 2 단계에서 17%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.07-7.20 (m, 3H), 5.15 - 5.30 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 3H), 4.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 14H), 3.10 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 1.98-2.30 (m, 8H), 1.03 (s, 9H);LCMS (ES^+): m/z 1113.3 $[M+H]^+$.

[2275] 화합물 152 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



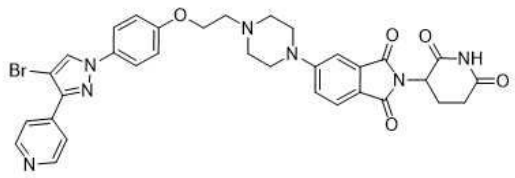
[2276]

[2277] 단계 A: 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아세트알데히드

[2278] 

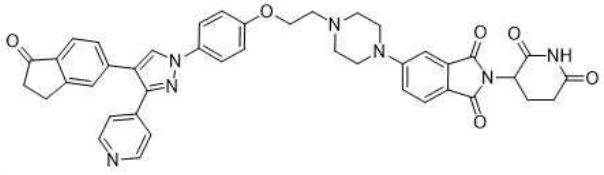
[2279] CH_3CN(10 mL) 중 4-(4-브로모-1-(4-(2,2-디에톡시에톡시)페닐)-1H-피라졸-3-일)피리딘(1 g, 2.32 mmol) 용액에 농축 HCl(2 mL, 6 mL H_2O 내 희석됨)을 첨가하였다. 생성된 용액을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 포화 NaHCO3 수용액을 조금씩 첨가하여 pH를 약 9로 조정하였다. 고체를 여과하고 CH_3CN와 함께 증발시켜 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아세트알데히드(0.3 g, 66,9% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 358.0, 376.0/378.0 $[M+H]^+$, $[M+18]^+$.

[2280] 단계 B: 5-(4-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[2281] 

[2282] MeOH(10 mL) 중 2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아세트알데히드(0.1 g, 0.28 mmol) 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 염화수소(127 mg, 0.34 mmol) 및 촉매 HOAc를 첨가하였다. pH가 5 내지 6 미만인 경우 AcOK를 첨가하였다. 이어서 $NaBH_3CN$(87 mg, 1.40 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH_4Cl(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(30 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 5-(4-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(90 mg, 35% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 684.1/686.1 $[M+H]^+$.

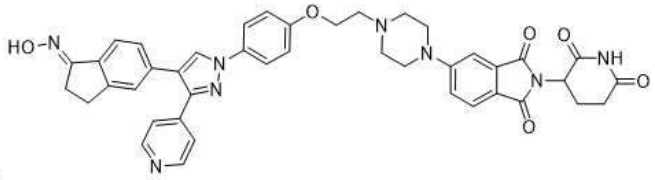
[2283] 단계 C: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온

[2284] 

[2285] 디옥산/H_2O(10 mL / 1 mL) 중 5-(4-(2-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-yl)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(90 mg, 0.13 mmol) 및 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(37 mg, 0.15 mmol) 용액에 t-Bu_3PHBF_4(31 mg, 0.11 mmol), CsF(80 mg, 0.53 mmol), Cy_2NMe(5 방울) 및 $Pd_2(dba)_3$(48 mg, 0.05 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 분위기 하 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 EA(30 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 프렙 TLC 및 프렙 HPLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 69% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 736.3 $[M+H]^+$.

[2286] 단계 D: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-

(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2287]

[2288] CH_3CN/피리딘(6 mL/3 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(60 mg, 0.08 mmol) 용액에 $NH_2OH \cdot HCl$(57 mg, 0.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)로 희석하고, 식염수로 세척하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 TLC(DCM/MeOH 15/1)로 정제하여 목적하는 생성물 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(45 mg, 73% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.20-7.41 (m, 4H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.99-3.02(m, 2H), 2.67-2.89 (m, 10H), 2.05 (m, 1H); LCMS (ES$^+$): m/z 751.3 $[M+H]^+$.

[2289] 화합물 216 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

[2290] DMF(2 ml) 중 3-[2-[3-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐-아미노)-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페녹시]에톡시]-프로판산(22.8 mg, 0.04 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(19.93 mg, 0.043 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(22.21 mg, 0.043 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MeOH:DCM, 1:9, 2회)로 정제하여 20 mg의 생성물을 수득하였다(52% 수율). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.18 (m, 8H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.57 (m, 6H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). 13C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.64, 171.95, 169.97, 169.57, 159.10, 156.03 (dd, J = 246.6, 6.9 Hz), 152.34 (dd, J = 249.6, 8.4 Hz), 151.42, 148.97, 147.72, 144.17, 139.67, 139.50, 138.81, 131.46, 131.17, 130.28, 129.64, 128.94 - 128.71 (m), 128.64, 127.42, 127.17, 121.98 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz), 119.57, 118.54 - 117.84 (m), 117.47, 115.72, 113.74, 113.11, 112.53 - 112.23 (m), 68.91, 68.69, 67.21, 67.13, 58.74, 56.37, 53.46, 41.68, 37.97, 35.70, 35.37, 26.36, 16.86, 15.95, 12.63. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+: C50H56F2N7O9S2에 대한 계산치, 1000.3548. 검출값 1000.3536.

[2291] 화합물 217 합성의 실시예: N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)글루타르아미드.

[2292] DMF(1 ml) 중 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜탄산(9.7 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.52 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA (0.1

ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.5 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na2SO4), 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1, 2회)로 정제하여 4.8 mg(29% 수율)의 생성물을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 36.7, 8.5 Hz, 4H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). 13C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.06, 172.39, 172.17, 171.46, 170.15, 156.37 (dd, J = 246.6, 6.3 Hz), 152.73 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.86, 149.05, 148.13, 144.19, 139.91, 139.37, 139.13, 132.97, 131.64, 131.59, 130.05, 129.22 (d, J = 14.7 Hz), 129.06, 127.84, 127.74, 126.89, 122.47 (d, J = 14.1 Hz), 120.07, 119.02 - 118.20 (m), 117.95, 116.06, 112.75 (dd, J = 23.4, 2.8 Hz), 69.34, 59.15, 56.90, 56.81, 53.87, 42.08, 38.38, 36.36, 35.63, 34.63, 26.85, 21.91, 17.27, 16.37, 13.04. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+: C50H55F2N8O8S2에 대한 계산치, 997.3552. 검출값 997.3524.

[2293] 화합물 218 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

[2294] DMF(1 ml) 중 5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산(9.3 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.27 mg, 0.018 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.22 mg, 0.018 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na2SO4), 진공 중에서 증발시켰다. TLC는 미정제 혼합물 중 생성물을 나타내지 않았고, 단지 일부 출발 물질(생성물은 수용성임)을 나타내었다. 물 추출물을 밤새 동결건조시키고, 고체 잔류물을 DCM:MeOH:NH_4OH(90:9:1, 30 mL)를 사용하여 여과하였다. 여과물을 건조될 때까지 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH4OH, 90:9:1, 2회)로 정제하여 13 mg의 생성물을 수득하였다(81% 수율). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 5H), 3.23 - 3.02 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (t, 3H). 13C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.70, 171.99, 171.92, 170.44, 169.75, 155.24 (dd, J = 248.1, 5.5 Hz), 152.12 (dd, J = 248.8, 8.5 Hz), 151.47, 147.73, 144.63, 144.31, 139.52, 138.02, 137.75, 131.19, 129.65, 128.65, 127.98 - 127.64 (m), 127.44, 123.91 - 123.09 (m), 118.86 - 117.72 (m), 117.60, 115.50, 115.23, 112.02 (dd, J = 22.6, 3.2 Hz), 68.92, 58.74, 56.47, 56.43, 53.44, 50.31, 50.18, 48.63, 44.86, 41.68, 41.00, 37.99, 34.28, 31.80, 26.43, 21.36, 16.99, 15.97, 12.72.LC-MS (ESI); m/z [M+H]+: C48H58F2N9O8S2에 대한 계산치, 990.3817. 검출값 990.3889.

[2295] 화합물 219 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

[2296] DMF(1 ml) 중 4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산(9 mg, 0.016 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.2 mg, 0.018 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.14 mg, 0.018 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MEOH:NH_4OH,

90:9:1, 2회)로 정제하여 11 mg의 생성물을 수득하였다(75% 수율). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 16.1, 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.53 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 6H), 2.73 - 2.52 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.94 (s, 9H). 13C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.45, 172.02, 171.35, 170.07, 169.64, 156.00 (dd, J = 245.9, 6.5 Hz), 152.34 (dd, J = 249.7, 8.3 Hz), 151.52, 147.75, 144.70, 144.30, 139.55, 138.08, 137.91, 131.22, 129.66, 128.69, 128.53 (d, J = 2.4 Hz), 127.46, 121.96 (d, J = 14.1 Hz), 118.61 - 117.82 (m), 117.60, 115.44, 115.20, 112.32 (dd, J = 23.0, 3.3 Hz), 68.95, 58.78, 56.50, 56.39, 53.46, 50.25, 50.13, 44.76, 41.69, 41.17, 37.99, 35.43, 30.18, 28.05, 26.44, 16.89, 16.00, 12.67. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+:C47H56F2N9O8S2에 대한 계산치, 976.3661. 검출값 976.3712.

[2297] 화합물 220 합성의 실시예: N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-숙신아미드.

[2298] DMF(1 ml) 중 4-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-4-옥소부탄산(15 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(13.51 mg, 0.03 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(15.05 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 고진공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MEOH:NH4OH, 90:9:1, 2회)로 정제하여 12 mg의 생성물을 수득하였다(약 85% 순도). 이 생성물을 PTLC(DCM:MeOH, 9:1)로 다시 정제하여 8 mg의 생성물(31% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 4H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.66 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 13.2, 8.3, 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.95 (s, 9H). 13C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.66, 172.02, 171.24, 170.67, 169.64, 156.05 (dd, J = 246.9, 7.0 Hz), 152.37 (dd, J = 249.3, 8.1 Hz), 151.49, 148.66, 147.75, 143.82, 139.53, 139.00, 138.70, 132.54, 131.27, 131.22, 129.68, 129.22 - 128.38 (m), 128.69, 127.47, 127.39, 126.53, 121.99 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 119.59, 118.72 - 117.87 (m), 117.57, 115.68, 112.90 - 112.05 (m), 68.95, 58.79, 56.56, 56.41, 53.51, 41.71, 37.98, 35.45, 31.98, 30.14, 26.43, 16.88, 15.99, 12.65. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+:C49H53F2N8O8S2에 대한 계산치, 983.3395. 검출값 983.3569.

[2299] 화합물 221 합성의 실시예: N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N3-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-마론아미드.

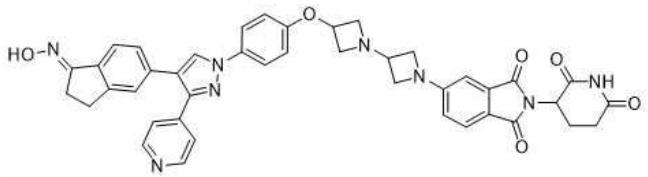
[2300] DMF(1 ml) 중 3-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-3-옥소프로판산(16.8 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(15.5 mg, 0.033 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(17.28 mg, 0.033 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 고진공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MEOH:NH_4OH, 90:9:1, 2회)로 정제하고, PTLC(DCM:MeOH, 9:1)로 다시 정제하여 19.5 mg의 생성물(67% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 2H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5 Hz, 4H), 7.59 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 1H),

4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 15.7, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 3H). 13C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.62, 171.91, 169.34, 166.16, 166.03, 156.02 (dd, J = 246.8, 7.1 Hz), 152.34 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.43, 148.69, 147.73, 143.79, 139.50, 138.69, 138.54, 132.98, 131.17, 131.13, 129.68, 129.11 - 128.65 (m), 128.67, 128.01, 127.45, 126.53, 122.21 - 121.73 (m), 119.70, 118.63 - 117.89 (m), 117.54, 115.66, 112.35 (dd, J = 23.5, 3.0 Hz), 68.93, 58.79, 56.66, 56.52, 53.49, 44.32, 41.70, 37.97, 35.60, 26.33, 16.85, 15.96, 12.62. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+: C48H51F2N8O8S2에 대한 계산치, 969.3239. 검출값 969.3272.

[2301] 화합물 222 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

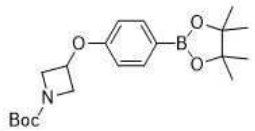
[2302] DMF(1 ml) 중 3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판산(12.5 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(11.69 mg, 0.03 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(13.02 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MeOH:DCM, 1:9, 2회)로 정제하여 14.1 mg의 생성물을 수득하였다(64% 수율). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.57 (q, J = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 12.3, 10.6 Hz, 8H), 3.52 (dd, J = 53.7, 15.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H)., 0.96 (t, 3H). 13C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.41, 171.91, 169.38, 166.32, 166.06, 156.01 (dd, J = 246.5, 6.7 Hz), 152.34 (dd, J = 249.2, 8.3 Hz), 151.44, 147.73, 144.60, 144.28, 139.50, 138.06, 137.84, 131.17, 129.66, 128.75 (d, J = 8.0 Hz), 128.65, 127.43, 121.86 (dd, J = 13.5, 3.5 Hz), 118.34 (m), 117.58, 115.42, 115.18, 112.28 (dd, J = 23.1, 3.5 Hz), 68.89, 58.75, 56.54, 56.43, 53.49, 50.10, 45.56, 41.68, 41.19, 40.95, 37.95, 35.52, 26.36, 16.85, 15.96, 12.62. LC-MS (ESI); m/z [M+H]+:C46H54F2N9O8S2에 대한 계산치, 962.3504. 검출값 962.3694.

[2303] 화합물 294 합성의 실시예: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온



[2304]

[2305] 단계 A: 삼차-부틸-3-(4-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)아제티딘-1-카복실레이트

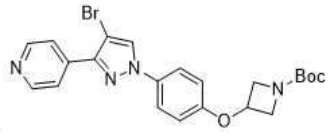


[2306]

[2307] 건조 DMF(20 mL) 중 삼차-부틸-3-요오도아제티딘-1-카복실레이트(2.8 g, 12.6 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일) 페놀(3.9 g, 13.8 mmol) 및 K_2CO_3(3.5 g, 25.2 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DCM(50 mL) 및 물(25 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기상을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4) 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카

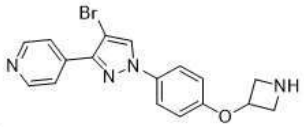
겔 상 플래쉬 컬럼(PE:EA = 9:1)을 통해 정제하여 목적하는 생성물(2.4 g, 65% 수율)을 수득하였다.

[2308] 단계 B: 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아제티딘-1-카복실레이트

[2309] 

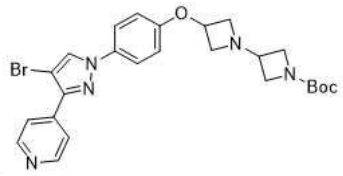
[2310] DCM(20 mL) 중 삼차-부틸 3-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)아제티딘-1-카복실레이트(2.4 g, 6.4 mmol) 및 4-(4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘(1.71 g, 7.68 mmol) 용액에 Et_2NH(4.7 g, 64 mmol), $Cu(OAc)_2$(1.75 g, 9.6 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 O_2 분위기 하 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(30 mL)으로 희석하고, 혼합물을 수성 암모니아(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아제티딘-1-카복실레이트(1.5 g, 50% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 471 $[M+H]^+$.

[2311] 단계 C: 4-(1-(4-(아제티딘-3-일옥시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일)피리딘

[2312] 

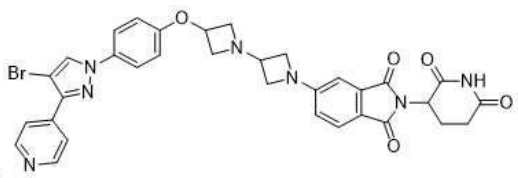
[2313] DCM(3 mL) 중 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-페녹시)아제티딘-1-카복실레이트(700 mg) 용액에 1,4-디옥산(3 mL) 중 3 M HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 미정제의 목적하는 생성물(600 mg, 미정제)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 371 $[M+H]^+$.

[2314] 단계 D: 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-카복실레이트

[2315] 

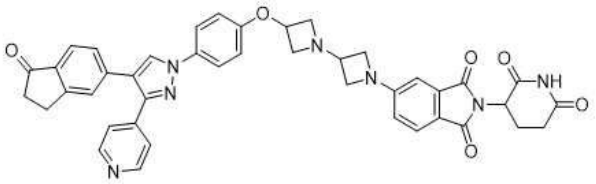
[2316] DCE(1.0 mL) 중 4-(1-(4-(아제티딘-3-일옥시)페닐)-4-브로모-1H-피라졸-3-일) 피리딘(50 mg, 0.14 mmol) 및 삼차-부틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(48 mg, 0.28 mmol) 용액에 AcOH(1 방울), $NaBH(OAc)_3$(74 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EA(5 mL)로 희석하고, 혼합물을 수성 $NaHCO_3$로 3회 세척하였다. 유기상을 감압 하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(PE/EA= 1/1)로 정제하여 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-카복실레이트(30 mg, 42% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 526 $[M+H]^+$.

[2317] 단계 E: 5-(3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-yl)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[2318] 

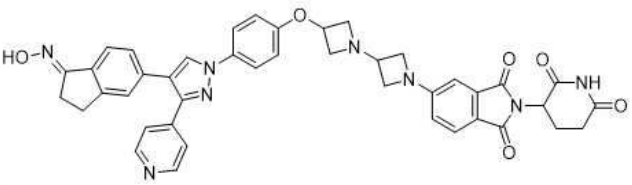
[2319] DCM(2 mL) 중 삼차-부틸 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-카복실레이트(160 mg) 용액에 1,4-디옥산(1 mL) 중 3 M HCl을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 목적하는 생성물(150 mg, 미정제)을 수득하였다. NMP(1.0 mL) 중 3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-1.3'-비아제티딘(7.0 mg, 0.0165 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(9.0 mg, 0.033 mmol) 용액에 DIPEA(1 방울)를 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 130° C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(3 mL)로 희석하고, 혼합물을 식염수로 2회 세척하였다. 유기상을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 5-(3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-yl)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(4 mg, 36% 수율)을 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 682 $[M+H]^+$.

[2320] 단계 F: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온

[2321] 

[2322] 1,4-디옥산/H_2O(*v/v* = 10/1, 5 mL) 중 5-(3-(4-(4-브로모-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-yl)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(200 mg, 0.29 mmol) 용액에 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온(83 mg, 0.32 mmol), $Pd_2(dba)_3$(110 mg, 0.12 mmol), CsF(176 mg, 1.20 mmol), $[(t\text{-}Bu)_3PH]BF_4$(68 mg, 0.12 mmol), 및 N,N-디시클로헥실메틸아민(2.9 mg, 0.015 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 N_2 분위기 하 100° C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 EA(10 mL)로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-HPLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(90 mg, 41.9% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 733 $[M+H]^+$.

[2323] 단계 G: (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온

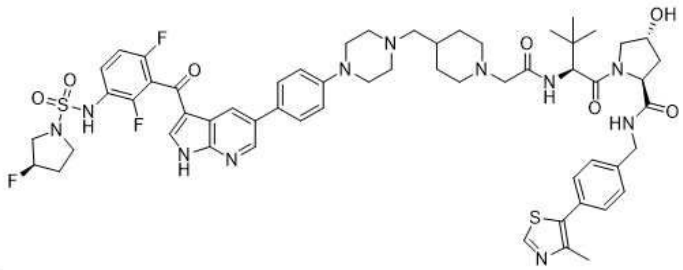
[2324] 

[2325] 아세토니트릴/피리딘(*v/v* = 1/1, 6.0 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-옥소-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(90 mg, 0.12 mmol) 용액에 히드록실아민 염화수소(83.4 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 20분 동안 교반하였다. DCM(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 유기상을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 프렙-HPLC로 정제하여 (E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)-[1,3'-비아제티딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온(25 mg, 27% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2326] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.06 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.8Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 4.8Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.4Hz, 1H),

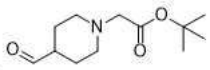
5.02-5.07 (m, 1H), 4.96 (t, J = 2.4Hz, 1H), 4.09 (t, J = 8.4Hz, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.22 (s, 4H), 3.01 (d, J = 5.2Hz, 2H), 2.84 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.01 (d, J = 9.2Hz, 2H); LCMS (ES^+): m/z 748.79 $[M+H]^+$.

[2327] 화합물 226 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2328]

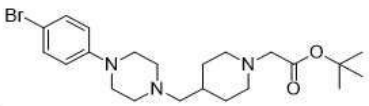
[2329] 단계 A: 삼차-부틸 2-(4-포르밀피페리딘-1-일)아세테이트



[2330]

[2331] CH_3CN(10 mL) 중 삼차-부틸 2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(1.5 g, 6.55 mmol) 용액에 IBX(2.7 g, 9.85 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80° C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EA(30 mL)로 희석하고, 용액을 아황산나트륨 및 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(PE:EA = 5:1)로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(4-포르밀피페리딘-1-일)아세테이트(350 mg, 25% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.64 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.20-2.26 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

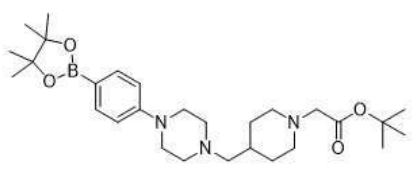
[2332] 단계 B: 삼차-부틸-2-(4-((4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트



[2333]

[2334] CH_3OH/DCM (v/v =1/1, 10 mL) 중 삼차-부틸 2-(4-포르밀피페리딘-1-일)아세테이트(370 mg, 1.54 mmol) 및 1-(4-브로모페닐)피페라진(350 mg, 1.54 mmol) 용액에 촉매 AcOH(0.1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(1.3 g, 6.17 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 $NaHCO_3$(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여, 삼차-부틸-2-(4-((4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(330 mg, 47% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 454.2 $[M+H]^+$.

[2335] 단계 C: 삼차-부틸 2-(4-((4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트

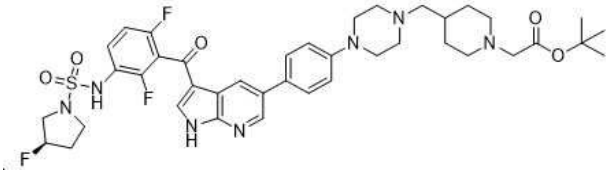


[2336]

[2337] 1,4-디옥산(5 mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(242 mg, 0.951 mmol) 및 삼

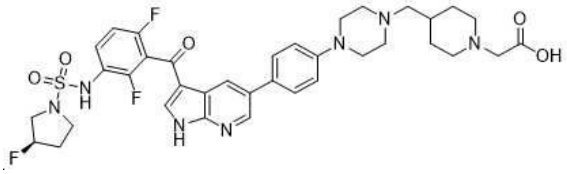
차-부틸 2-(4-((4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)메틸)-피페리딘-1-일)아세테이트(330 mg, 0.732 mmol) 용액에 KOAc(145 mg, 1.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(54 mg, 0.0732 mmol)을 첨가하였다. 질소 분위가 하 90°C에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 식염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(DCM:MeOH = 100:3)로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(4-((4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(100 mg, 27% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 499.4 $[M+H]^+$.

[2338] 단계 D: (R)-삼차-부틸 -2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트

[2339] 

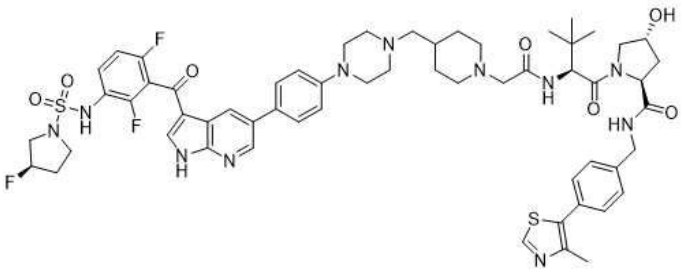
[2340] H_2O/디옥산(*v/v* = 1/5, 5.0 mL) 중 삼차-부틸 2-(4-((4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(100 mg, 0.199 mmol) 용액에 CsF(121 mg, 0.796 mmol), Pd(aMPhos)Cl_2(14 mg, 0.0199 mmol) 및 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(100 mg, 0.199 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 N_2로 10분동안 퍼징하여 과잉 O_2를 제거하였다. 생성된 용액을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 취하였다. 합쳐진 유기층을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC(DCM:CH_3OH = 20:1)로 정제하여 목적하는 생성물 (R)-삼차-부틸 -2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(50 mg, 32% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 797.6 $[M+H]^+$.

[2341] 단계 E: (R)-2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트산

[2342] 

[2343] DCM(1 mL) 중 (R)-삼차-부틸 -2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세테이트(50 mg, 0.0629 mmol) 용액에 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 통해 목적하는 생성물 (R)-2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트산(80 mg, 미정제)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 740.2 $[M+H]^+$.

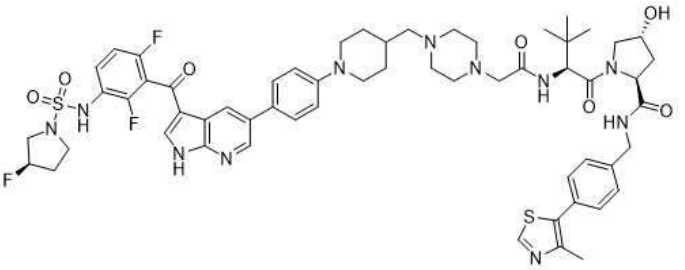
[2344] 단계 G: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2345]

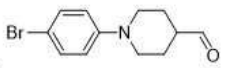
[2346] DCM (5.0 mL) 중 (R)-2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트산(47 mg, 0.0629 mmol) 용액에 DIEA(25 mg, 0.189 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-((13-클로라닐)디아제닐)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(30 mg, 0.0691 mmol) 및 PyBOP(40 mg, 0.0755 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(20 mL X 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙-TLC(DCM:CH_3OH = 10:1)로 정제하여 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(33 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.31-7.39 (m, 4H), 6.98-7.04 (m, 3H), 5.18 (s, 0.5H), 5.02 (s, 0.5H), 4.56 (s, 1H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.23-3.52 (m, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.72－2.81 (m, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.92-2.20 (m, 10H), 1.66-1.79 (m, 2H), 0.95 (s, 9H); LCMS (ES^+): m/z 1154.3 $[M+H]^+$.

[2347] 화합물 227 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2348]

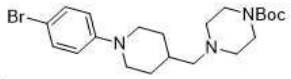
[2349] 단계 A: 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-카브알데히드



[2350]

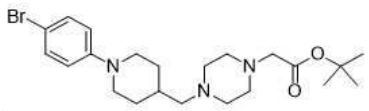
[2351] MeCN(10 mL) 중 1-(4-브로모페닐)-4-(디메톡시메틸)피페리딘(1 g, 3.18 mmol) 용액에 염산(3 N)을 첨가하였다. 생성된 용액을 50° C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물에 *수성* $NaHCO_3$를 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조정하였다. 반응물을 30 mL의 EA로 희석하고, 혼합물을 아황산나트륨 및 중탄산나트륨으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 통해 목적하는 생성물 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-카브알데히드(1 g 미정제)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 268.0 $[M+H]^+$.

[2352] 단계 B: 삼차-부틸 4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트

[2353] 

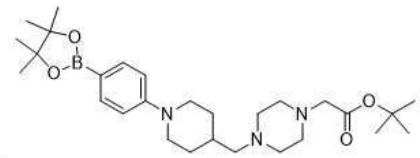
[2354] CH_3OH/DCM(*v/v* = 1/1, 10 mL) 중 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-카브알데히드(1 g, 미정제) 및 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(590 mg, 3.18 mmol) 용액에 *촉매* AcOH (0.1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, $NaBH(OAc)_3$(2.7 g, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30° C에서 밤새 교반하였다. *수성* $NaHCO_3$(20 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA(8/1)의 실리카 겔로 정제하여, 삼차-부틸 4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(800 mg)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 440.2 $[M+H]^+$.

[2355] 단계 C: 삼차-부틸 2-(4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트

[2356] 

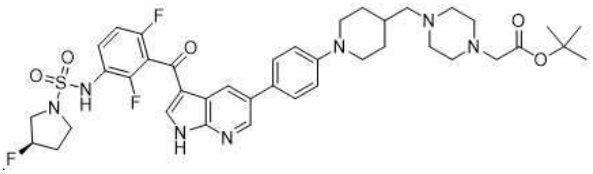
[2357] DCM(4 mL) 중 삼차-부틸 4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(800 mg, 1.83 mmol) 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 미정제의 목적하는 생성물(1 g 미정제)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. 건조 DMF(5 mL) 중 위의 미정제 생성물(500 g, 미정제) 및 삼차-부틸 2-브로모아세테이트(176 mg, 0.913 mmol) 용액에 K_2CO_3(190 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 40 mL의 EA로 희석하고, 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 잔류물을 통해 목적하는 생성물 삼차-부틸-2-(4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트 (410 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 453.2 $[M+H]^+$.

[2358] 단계 D: 삼차-부틸 2-(4-((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트

[2359] 

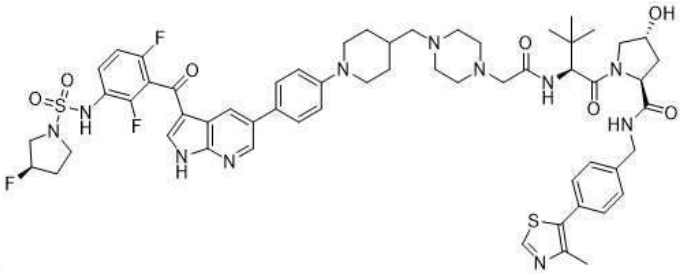
[2360] 1,4-디옥산(5 mL) 중 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보로란)(300 mg, 1.18 mmol) 및 삼차-부틸 2-(4-((1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-일)메틸)-피페라진-1-일)아세테이트(410 mg, 0.913 mmol) 용액에 KOAc(178 mg, 1.82 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(67 mg, 0.0913 mmol)을 첨가하였다. 질소 분위가 하 90°C에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 30 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 용액을 식염수(10 mL x 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/MeOH(100/3)의 실리카 겔로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(4-((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트(200 mg, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 500.4 $[M+H]^+$.

[2361] 단계 E: (R)-삼차-부틸 2-(4-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트

[2362] 

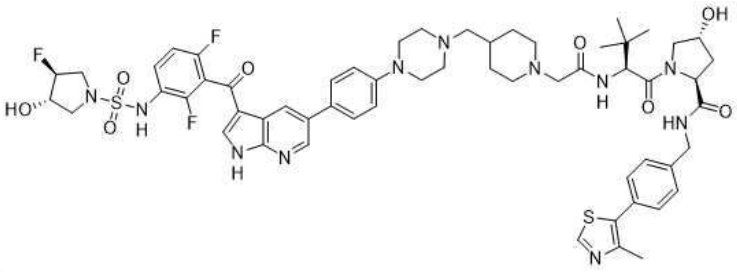
[2363] H_2O/디옥산(v/v = 1/5, 5.0 mL) 중 삼차-부틸 2-(4-((1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트(200 mg, 미정제) 용액에 CsF(121 mg, 0.796 mmol), Pd(aMPhos)Cl_2(14 mg, 0.0199 mmol) 및 (R)-N-(3-(5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(100 mg, 0.199 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 N_2로 10분동안 퍼징하여 과잉 O_2를 제거하였다. 생성된 용액을 100°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 취하였다. 합쳐진 유기층을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM/CH_3OH(20/1)의 프렙-TLC로 정제하여 목적하는 생성물 (R)-삼차-부틸 2-(4-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트(110 mg, 69% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS (ES^+): m/z 796.3 $[M+H]^+$.

[2364] 단계 F: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

[2365] 

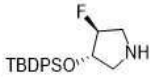
[2366] DCM(3 mL) 중 (R)-삼차-부틸 -2-(4-((1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)아세테이트(110 mg, 0.139 mmol) 용액에 TFA(1.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물(180 mg 미정제)을 수득하였고, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다. DMF(5.0 mL) 중 위의 산(180 mg, 미정제) 용액에 DIEA(54 mg, 0.418 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-((13-클로라닐)디아제닐)-3,3-디메틸-부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(66 mg, 0.153 mmol) 및 PyBOP(87 mg, 0.167 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. H_2O(10 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 EA(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프렙 HPLC로 정제하여 목적하는 생성물(42 mg)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71−7.80 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43−7.50 (m, 4H), 7.12−7.16 (m, 3H), 5.23 (s, 0.5H), 5.18 (s, 0.5H), 4.95 (m, 4H), 4.56 (s, 1H), 4.53−4.66 (m, 4H), 4.35−4.41 (m, 1H), 3.79−3.90 (m, 4H), 3.44−3.60 (m, 6H), 3.08−3.19 (m, 2H), 2.72−2.81 (m, 10H), 2.50 (s, 3H), 2.03−2.25 (m, 5H), 1.87−1.92 (m, 3H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.04 (s, 9H); LCMS (ES^+): m/z 1101.3 $[M+H]^+$.

[2367] 화합물 295 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2368]

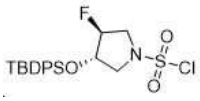
[2369] 단계 A: (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘



[2370]

[2371] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 (3S,4S)-4-플루오로피롤리딘-3-올(500 mg, 4.76 mmol, 1 당량), 디클로로메틴(10 mL), 이미다졸(323.8 mg, 4.76 mmol, 1 당량), TBDPSCl(1307.5 mg, 4.76 mmol, 1 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 470mg(29%)의 (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘을 황색 오일로서 수득하였다.

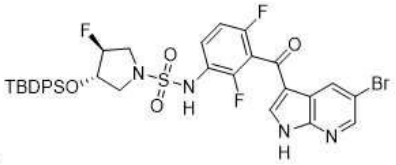
[2372] 단계 B: (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물



[2373]

[2374] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘(370 mg, 1 당량), 디클로로메탄(5 mL), 디이소프로필에틸아민(279 mg, 2 당량), 디클로로술폭시드(290 mg, 2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 -30oC에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 디클로로메탄(20 mL x 3)으로 추출하였다. 생성된 혼합물을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 이를 통해 450mg의 (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물을 황색 오일로서 수득하였다.

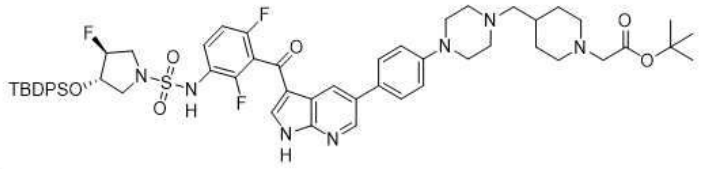
[2375] 단계 C: (3S,4S)-N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드



[2376]

[2377] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 (3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술포닐 염화물(449.4 mg, 1.02 mmol, 2.00 당량), 피리딘 (0.7 mL), 3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로아닐린(179 mg, 0.51 mmol, 1 당량), 디메틸아미노피리딘(18.6 mg, 0.15 mmol, 0.30 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내 45°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 120 mg(31%)의 (3S,4S)-N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드를 황색 오일로서 수득하였다.

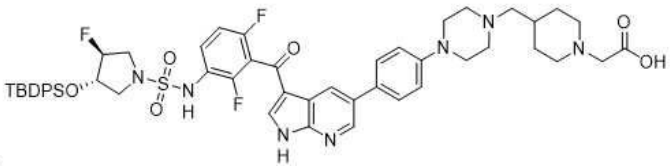
[2378] 단계 D: 삼차-부틸 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘의 합성



[2379]

[2380] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 (3S,4S)-N-(3-[5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-디플루오로페닐)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드(120 mg, 0.16 mmol, 1 당량), 1,4-디옥산(5 mL, 0.06 mmol), 물(0.0 mL, 0.06 mmol), 삼차-부틸 2-[4-([4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페닐]피페라진-1-일]메틸)피페리딘-1-일]아세테이트(79.1 mg, 0.16 mmol, 1 당량), Na_2CO_3(50.4 mg, 0.48 mmol, 3 당량), $Pd(dppf)Cl_2$(39 mg)을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내 110oC에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 90 mg(54%)의 삼차-부틸 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘을 황색 오일로서 수득하였다.

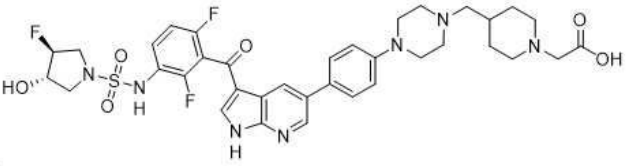
[2381] 단계 E: 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산의 합성



[2382]

[2383] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 삼차-부틸 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘(90 mg, 0.09 mmol, 1 당량), 디클로로메탄(5 mL), 트리플루오로아세트산(2 mL, 0.02 mmol)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 이를 통해 60 mg(70.43%)의 삼차-부틸 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산을 황색 고체로서 수득하였다.

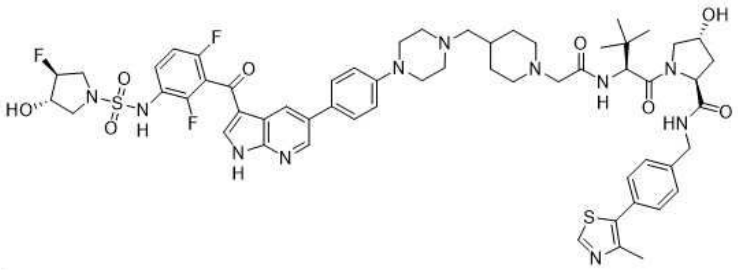
[2384] 단계 F: 2-(4-[[4-(4-[3-[2,6-디플루오로-3-([[(3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산의 합성



[2385]

[2386] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(4-[[4-(4-[3-[3-([[(3S,4S)-3-[(삼차-부틸디페닐실릴)옥시]-4-플루오로피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)-2,6-디플루오로벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산(60 mg, 0.06 mmol, 1 당량), 테트라히드로푸란(3 mL), TBAF(1 mL, 0.06 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 40oC에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10/1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 50 mg(109.62%)의 2-(4-[[4-(4-[3-[2,6-디플루오로-3-([[(3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산을 황색 오일로서 수득하였다.

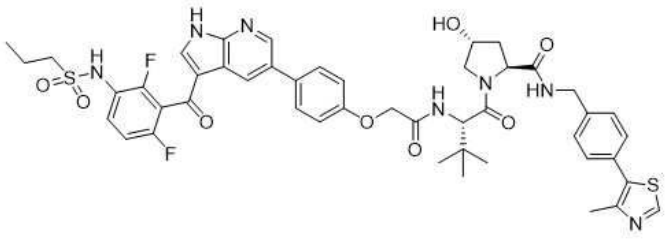
[2387] 단계 G: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2388]

[2389] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(4-[[4-(4-[3-[2,6-디플루오로-3-([[(3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일]술포닐]아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페닐)피페라진-1-일]메틸]피페리딘-1-일)아세트산(50 mg, 0.066 mmol, 1 당량), DMF(5 mL), (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(30.8 mg, 0.066 mmol, 1 당량), 디이소프로필에틸아민(34.1 mg, 0.264 mmol, 4.00 당량), BOP (35 mg, 0.079 mmol, 1.2 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 물(30 mL)로 급냉시키고, 디클로로메탄(30 mL x 3)으로 추출하고, 물(30 mL)로 세척하고 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 프렙-HPLC로 정제하였다. 이를 통해 32.6 mg(42%)의 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.10-7.05 (m, 3H), 4.93 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.52-4.50 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 2H), 3.87-3.86 (m, 1H), 3.82-3.81 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 5H), 3.02 (s, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.67-1.61 (m, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.05-1.02 (m, 9H); LCMS (ES^{+}): m/z 1168.30 $[M+H]^{+}$.

[2390] 화합물 298 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-피롤리딘-2-카복사미드

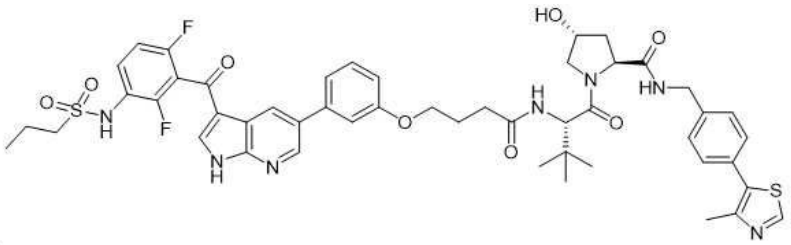


[2391]

[2392] DMF(1 ml) 중 2-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노)-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페녹시]아세트산(10.8 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)-페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(9.5 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.717 mmol) 및 PyBOP(11 mg, 0.021 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DCM을 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(90:10)의 혼합물을 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH4OH, 90:9:1)로 정제하여 8.5 mg의 생성물을 수득하였다(44% 수율). 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.88 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 - 8.50 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (td, J = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 12.9, 7.7 Hz, 1H), 1.91 (ddd, J = 12.8, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.94 (t, 3H). 13C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.62, 171.82, 169.13, 167.11, 157.51, 156.02 (dd, J = 246.1, 7.0

Hz), 152.34 (dd, J = 249.6, 8.5 Hz), 151.45, 148.60, 147.74, 143.80, 139.47, 138.70, 131.16, 129.70, 129.00 - 128.42 (m), 128.81, 128.69, 128.31, 128.00, 127.48, 126.53, 121.96 (dd, J = 13.6, 3.5 Hz), 118.61 - 117.85 (m), 117.53, 115.63, 115.34, 112.34 (dd, J = 22.4, 3.4 Hz), 68.91, 66.58, 58.80, 56.58, 56.17, 53.45, 41.69, 37.95, 35.79, 26.28, 16.85, 15.96, 12.63.LC-MS (ESI); m/z [M+H]+: C47H50F2N7O8S2에 대한 계산치, 942.3130. 검출값 942.3134.

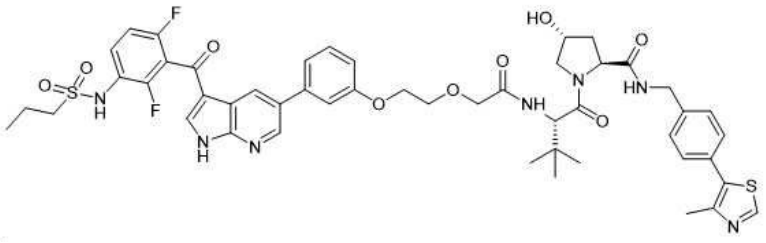
[2393] 화합물 299 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(3-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2394]

[2395] DMF(2 ml) 중 4-[3-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노)-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페녹시]부탄산(18 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(16.8 mg, 0.036 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(18.48 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다(생성물은 부분적으로 수용성일 수 있음). 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하고, PTLC(DCM:MeOH, 9:1)로 이차 정제하여 8 mg의 생성물을 수득하였다(25% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (td, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.16 (m, 8H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (ddt, J = 9.6, 7.1, 3.2 Hz, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 0.94 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.05, 172.38, 172.05, 170.09, 159.63, 156.44 (dd, J = 246.5, 6.8 Hz), 152.74 (dd, J = 249.6, 8.6 Hz), 151.86, 149.36, 148.13, 140.05, 139.92, 139.24, 131.87, 131.59, 130.71, 130.05, 129.20 (t, J = 5.0 Hz), 129.06, 127.84, 127.52, 122.37 (dd, J = 13.5, 3.5 Hz), 119.87, 118.95 - 118.24 (m), 117.88, 116.11, 114.12, 113.60, 112.91 - 112.65 (m), 69.32, 67.53, 59.14, 56.88, 56.83, 53.86, 42.08, 38.38, 35.67, 31.76, 26.80, 25.52, 17.26, 16.37, 13.04. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{49}H_{54}F_2N_7O_8S_2$에 대한 계산치, 970.3443. 검출값 970.3787.

[2396] 화합물 300 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

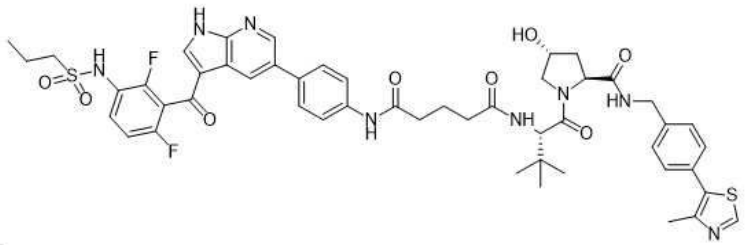


[2397]

[2398] DMF(2 ml) 중

2-[2-[3-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐아미노벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]페녹시]에톡시]아세트산(19.1 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(17.11 mg, 0.04 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(19.06 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다(생성물은 부분적으로 수용성일 수 있음). 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 13 mg의 생성물을 수득하였다(40% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.95 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 12.8, 6.8 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.56 (td, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.20 (m, 8H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.86 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 1H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 0.94 (t, 3H), 0.93 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 181.03, 172.20, 169.60, 168.98, 159.52, 156.46 (dd, J = 246.7, 7.1 Hz), 152.75 (dd), 151.81, 149.36, 148.14, 144.59, 140.08, 139.80, 139.21, 131.85, 131.56, 130.66, 130.08, 129.62 - 128.89 (m), 129.08, 127.82, 122.38 (dd, J = 13.5, 3.6 Hz),, 120.09, 118.98 - 118.30 (m), 117.89, 116.15, 114.40, 113.50, 112.78 (dd, J = 22.9, 3.8 Hz), 70.05, 70.00, 69.34, 67.49, 59.18, 57.04, 56.16, 53.89, 42.12, 38.34, 36.22, 26.65, 17.28, 16.32, 13.05. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{49}H_{54}F_2N_7O_9S_2$에 대한 계산치, 986.3392. 검출값 986.3679.

[2399] 화합물 217 합성의 실시예: N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)글루타르아미드.

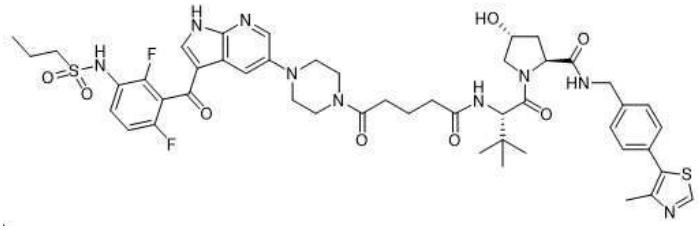


[2400]

[2401] DMF(1 ml) 중 5-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-5-옥소펜탄산(9.7 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.52 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.5 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 4.8 mg(29% 수율)의 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 36.7, 8.5 Hz, 4H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.06, 172.39, 172.17, 171.46, 170.15, 156.37 (dd, J = 246.6, 6.3 Hz), 152.73 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.86, 149.05, 148.13, 144.19, 139.91, 139.37, 139.13, 132.97, 131.64, 131.59, 130.05, 129.22 (d, J = 14.7 Hz), 129.06, 127.84, 127.74, 126.89, 122.47 (d, J = 14.1 Hz), 120.07, 119.02 - 118.20 (m), 117.95, 116.06, 112.75 (dd, J = 23.4, 2.8 Hz), 69.34, 59.15, 56.90, 56.81, 53.87, 42.08, 38.38, 36.36, 35.63, 34.63, 26.85, 21.91, 17.27, 16.37,

13.04.LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{50}H_{55}F_2N_8O_8S_2$에 대한 계산치, 997.3552. 검출값 997.3524.

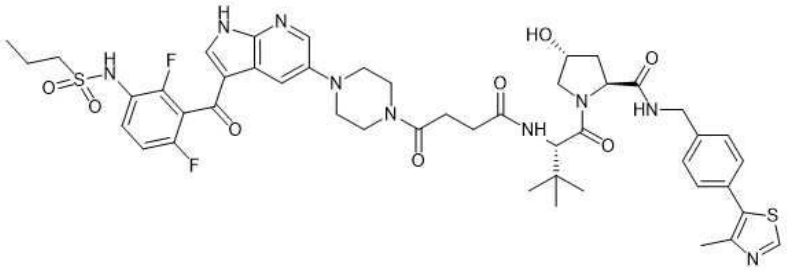
[2402] 화합물 218 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2403]

[2404] DMF(1 ml) 중 5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄산(9.3 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.27 mg, 0.018 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.22 mg, 0.018 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 식염수(5 mL, 4회)로 세척하고, 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 진공 중에서 증발시켰다. TLC는 미정제 혼합물 중 생성물을 나타내지 않았고, 단지 일부 VHL 출발 물질(**4**)(생성물은 수용성임)을 나타내었다. 물 추출물을 밤새 동결건조시키고, 고체 잔류물을 DCM:MeOH:NH_4OH (90:9:1, 30 mL)의 혼합물을 사용하여 여과하였다. 여과물을 건조될 때까지 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 13 mg의 생성물을 수득하였다(81% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 5H), 3.23 - 3.02 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.70, 171.99, 171.92, 170.44, 169.75, 155.24 (dd, J = 248.1, 5.5 Hz), 152.12 (dd, J = 248.8, 8.5 Hz), 151.47, 147.73, 144.63, 144.31, 139.52, 138.02, 137.75, 131.19, 129.65, 128.65, 127.98 - 127.64 (m), 127.44, 123.91 - 123.09 (m), 118.86 - 117.72 (m), 117.60, 115.50, 115.23, 112.02 (dd, J = 22.6, 3.2 Hz), 68.92, 58.74, 56.47, 56.43, 53.44, 50.31, 50.18, 48.63, 44.86, 41.68, 41.00, 37.99, 34.28, 31.80, 26.43, 21.36, 16.99, 15.97, 12.72. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{48}H_{58}F_2N_9O_8S_2$에 대한 계산치, 990.3817. 검출값 990.3889.

[2405] 화합물 219 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

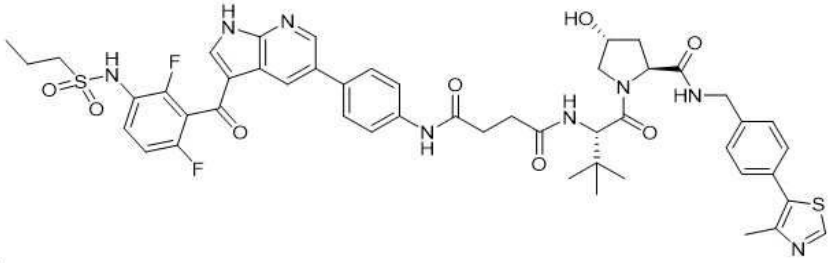


[2406]

[2407] DMF(1 ml) 중 4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄산(9 mg, 0.016 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(8.2 mg, 0.018 mmol)에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(9.14 mg, 0.018 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤

새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 11 mg의 생성물을 수득하였다(75% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 16.1, 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.53 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 6H), 2.73 - 2.52 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.94 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.45, 172.02, 171.35, 170.07, 169.64, 156.00 (dd, J = 245.9, 6.5 Hz), 152.34 (dd, J = 249.7, 8.3 Hz), 151.52, 147.75, 144.70, 144.30, 139.55, 138.08, 137.91, 131.22, 129.66, 128.69, 128.53 (d, J = 2.4 Hz), 127.46, 121.96 (d, J = 14.1 Hz), 118.61 - 117.82 (m), 117.60, 115.44, 115.20, 112.32 (dd, J = 23.0, 3.3 Hz), 68.95, 58.78, 56.50, 56.39, 53.46, 50.25, 50.13, 44.76, 41.69, 41.17, 37.99, 35.43, 30.18, 28.05, 26.44, 16.89, 16.00, 12.67. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{47}H_{56}F_2N_9O_8S_2$에 대한 계산치, 976.3661. 검출값 976.3712.

[2408] 화합물 220 합성의 실시예: N^1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N^4-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)숙신아미드.

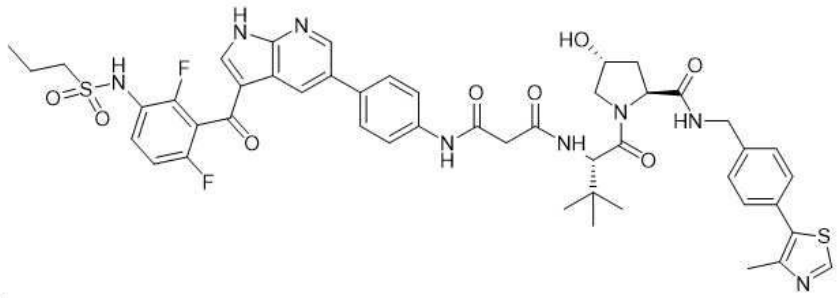


[2409]

[2410] DMF(1 ml) 중 화합물 218의 합성으로부터의 생성물[(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드]; 4-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노)-4-옥소부탄산(15 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(13.51 mg, 0.03 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(15.05 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 고진공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 8 mg의 생성물을 수득하였다(31% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 4H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.66 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 13.2, 8.3, 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.66, 172.02, 171.24, 170.67, 169.64, 156.05 (dd, J = 246.9, 7.0 Hz), 152.37 (dd, J = 249.3, 8.1 Hz), 151.49, 148.66, 147.75, 143.82, 139.53, 139.00, 138.70, 132.54, 131.27, 131.22, 129.68, 129.22 - 128.38 (m), 128.69, 127.47, 127.39, 126.53, 121.99 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 119.59, 118.72 - 117.87 (m), 117.57, 115.68, 112.90 - 112.05 (m), 68.95, 58.79, 56.56, 56.41, 53.51, 41.71, 37.98, 35.45,

31.98, 30.14, 26.43, 16.88, 15.99, 12.65. LC-MS (ESI); m/z [M+H]$^+$: $C_{49}H_{53}F_2N_8O_8S_2$에 대한 계산치, 983.3395. 검출값 983.3569.

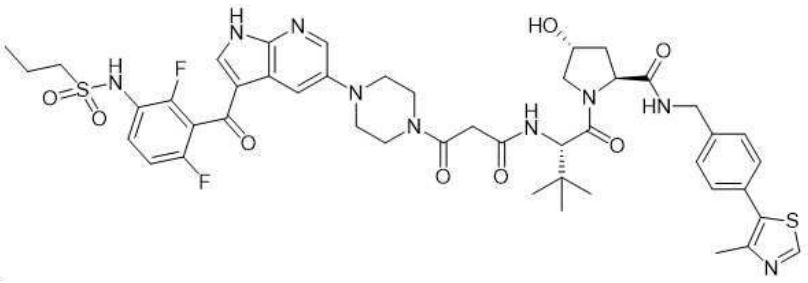
[2411] 화합물 221 합성의 실시예: N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N3-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)마론아미드.



[2412]

[2413] DMF(1 ml) 중 3-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아미노-3-옥소프로판산(16.8 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(15.5 mg, 0.033 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(17.28 mg, 0.033 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 고진공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 19.5 mg의 생성물을 수득하였다(67% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 2H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5 Hz, 4H), 7.59 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 15.7, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.62, 171.91, 169.34, 166.16, 166.03, 156.02 (dd, J = 246.8, 7.1 Hz), 152.34 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.43, 148.69, 147.73, 143.79, 139.50, 138.69, 138.54, 132.98, 131.17, 131.13, 129.68, 129.11 - 128.65 (m), 128.67, 128.01, 127.45, 126.53, 122.21 - 121.73 (m), 119.70, 118.63 - 117.89 (m), 117.54, 115.66, 112.35 (dd, J = 23.5, 3.0 Hz), 68.93, 58.79, 56.66, 56.52, 53.49, 44.32, 41.70, 37.97, 35.60, 26.33, 16.85, 15.96, 12.62.LC-MS (ESI); m/z [M+H]$^+$: $C_{48}H_{51}F_2N_8O_8S_2$에 대한 계산치, 969.3239. 검출값 969.3272.

[2414] 화합물 222 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

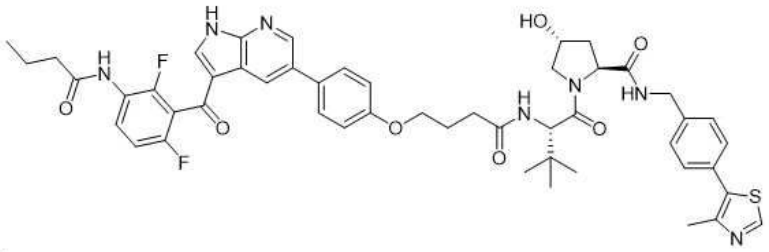


[2415]

[2416] DMF(1 ml) 중 3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)-벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판산(12.5 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(11.69 mg, 0.03 mmol) 용액에 TEA(0.1

ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(13.02 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(100 mg) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 14.1 mg의 생성물을 수득하였다(64% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.57 (q, J = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 12.3, 10.6 Hz, 8H), 3.52 (dd, J = 53.7, 15.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H)., 0.96 (t, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.41, 171.91, 169.38, 166.32, 166.06, 156.01 (dd, J = 246.5, 6.7 Hz), 152.34 (dd, J = 249.2, 8.3 Hz), 151.44, 147.73, 144.60, 144.28, 139.50, 138.06, 137.84, 131.17, 129.66, 128.75 (d, J = 8.0 Hz), 128.65, 127.43, 121.86 (dd, J = 13.5, 3.5 Hz), 118.34 (m), 117.58, 115.42, 115.18, 112.28 (dd, J = 23.1, 3.5 Hz), 68.89, 58.75, 56.54, 56.43, 53.49, 50.10, 45.56, 41.68, 41.19, 40.95, 37.95, 35.52, 26.36, 16.85, 15.96, 12.62.LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{46}H_{54}F_2N_9O_8S_2$에 대한 계산치, 962.3504. 검출값 962.3694.

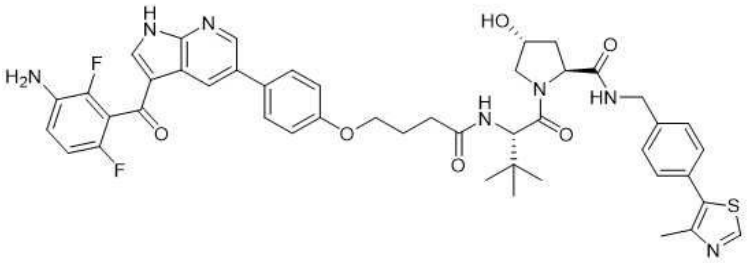
[2417] 화합물 301 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(3-부틸아미도-2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2418]

[2419] DMF(2 ml) 중 4-(4-(3-(3-부틸아미도-2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시)부탄산(27 mg, 0.05 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(26.6 mg, 0.06 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(29.64 mg, 0.06 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 37 mg의 생성물을 수득하였다(76% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.91 (bs, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 - 8.47 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.06 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 8.3 Hz, 4H), 7.23 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.14 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (bs, 1H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 4H), 2.09 - 1.87 (m, 4H), 1.61 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.92, 171.97, 171.67, 171.61, 169.68, 158.33, 154.61 (dd, J = 244.6, 7.1 Hz), 151.44, 150.34 (dd, J = 248.8, 8.2 Hz), 148.52, 147.72, 143.71, 139.52, 138.48, 131.32, 131.17, 130.42, 129.64, 128.65, 128.28, 127.43, 126.50, 126.06 (d, J = 10.1 Hz), 123.23 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz), 118.47 - 117.44 (m), 117.55, 115.65, 115.18, 111.60 (d, J = 25.0 Hz), 68.92, 67.13, 58.74, 56.48, 56.42, 41.67, 37.99, 37.57, 35.26, 31.32, 26.41, 25.07, 18.56, 15.96, 13.57.LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{50}H_{54}F_2N_7O_7S$에 대한 계산치, 934.3773. 검출값 934.2690.

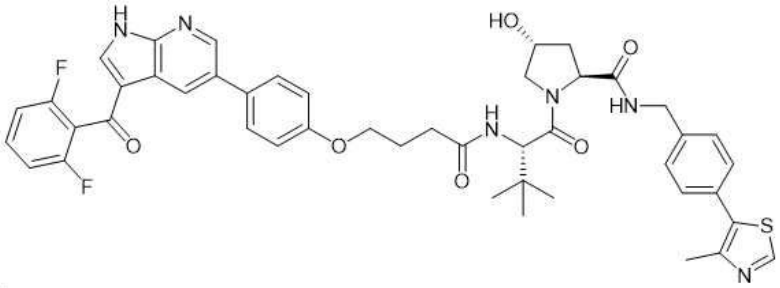
[2420] 화합물 302 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(3-아미노-2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2421]

[2422] DMF(2 ml) 중 4-(4-(3-(3-아미노-2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시)부탄산(11.5 mg, 0.03 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(23.79 mg, 0.05 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(14.58 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MeOH:DCM, 9:1)로 정제하여 17.5 mg의 생성물을 수득하였다(80% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.68 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 - 8.47 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, 4H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.82 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.37 (bs, 1H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 2H), 3.78 - 3.54 (m, 2H), 2.58 - 2.26 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 - 1.82 (m, 4H), 0.94 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 182.20, 171.97, 171.63, 169.69, 158.31, 151.43,149.20 (dd, J = 234.8, 6.5 Hz), 148.45, 147.72, 146.01 (dd, J = 241.2, 7.9 Hz), 143.55, 139.51, 137.92, 133.42 (dd, J = 12.9, 2.4 Hz), 131.18, 130.49, 129.65, 128.65, 128.24, 127.44, 126.47, 118.32 - 117.22 (m), 117.57, 116.91 - 116.23 (m), 115.84, 115.19, 111.36 (dd, J = 22.3, 2.9 Hz), 68.92, 67.14, 58.74, 56.50, 56.41, 41.68, 37.97, 35.25, 31.33, 26.41, 25.07, 15.95.LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{46}H_{48}F_2N_7O_6S$에 대한 계산치, 864.3354. 검출값 864.3437.

[2423] 화합물 303 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.

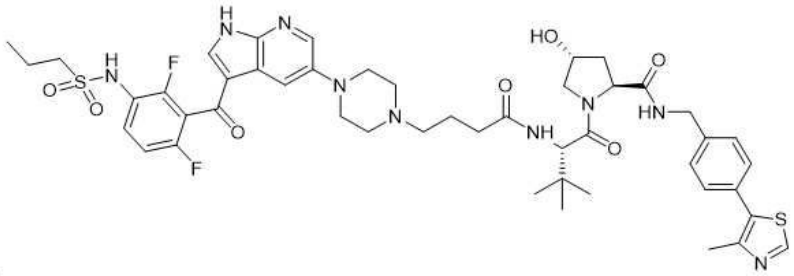


[2424]

[2425] DMF(2 ml) 중 4-(4-(3-(2,6-디플루오로벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시)부탄산(19.4 mg, 0.04 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(20.76 mg, 0.04 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(25.45 mg, 0.05 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 29

mg의 생성물을 수득하였다(77% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.89 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.62 - 8.54 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.75 - 7.55 (m, 3H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 2.48 - 2.31 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.11 - 1.86 (m, 4H), 0.96 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.30, 171.97, 171.61, 169.68, 158.80 (dd, J = 247.2, 7.9 Hz), 158.33, 151.44, 148.52, 147.72, 143.70, 139.51, 138.38, 132.14 (t, J = 9.9 Hz), 131.30, 131.17, 130.44, 129.64, 128.64, 128.27, 127.43, 126.48, 117.76 (t, J = 23.3 Hz), 117.54, 115.78, 115.18, 112.29 (dd, J = 21.0, 4.2 Hz), 68.92, 67.13, 58.74, 56.48, 56.42, 41.67, 37.98, 35.26, 31.32, 26.41, 25.06, 15.96. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^{+}$: $C_{46}H_{47}F_{2}N_{6}O_{6}S$에 대한 계산치, 849.3245. 검출값 849.3378.

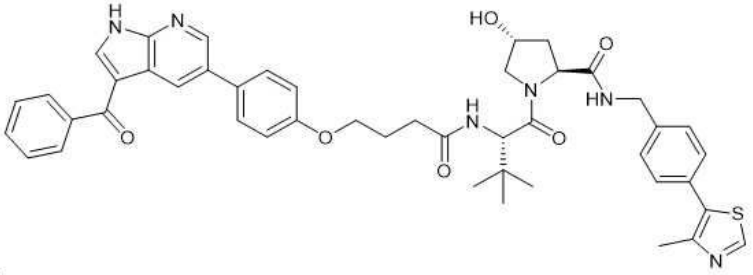
[2426] 화합물 304 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2427]

[2428] DMF(1 ml) 중 4-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필술포닐-아미노)-벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]부탄산(7.9 mg, 0.01 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(7.38 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA (0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(8.23 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다(수회 세척하였고, 생성물은 정지상에 대해 높은 친화성을 가짐). 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH, 9:1)로 정제하여 7.2 mg의 생성물을 수득하였다(52% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.73 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.61 - 8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 4.7 Hz, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 4H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (dq, J = 16.3, 10.5, 8.9 Hz, 4H), 0.95 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d6) δ 180.77 , 172.43 , 172.39 , 170.12 , 156.38 (dd, J = 246.2, 7.1 Hz), 152.75 (dd, J = 249.8, 9.0 Hz), 151.87 , 148.13 , 145.23 , 144.35 , 139.92 , 138.09 , 137.78 , 131.59 , 130.05 , 129.21 - 128.76 (m), 127.84 , 122.32 (d, J = 13.1 Hz), 119.83 - 118.25 (m), 118.03 , 115.53 , 114.96 , 112.68 (d, J = 22.7 Hz), 69.30 , 59.13 , 57.62 , 56.79 , 55.33 , 53.88 , 53.06 , 50.11 , 42.07 , 38.38 , 35.68 , 33.27 , 26.83 , 23.09 , 17.26 , 16.37 , 13.04. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^{+}$: $C_{47}H_{58}F_{2}N_{9}O_{7}S_{2}$에 대한 계산치, 962.3868. 검출값 962.3986.

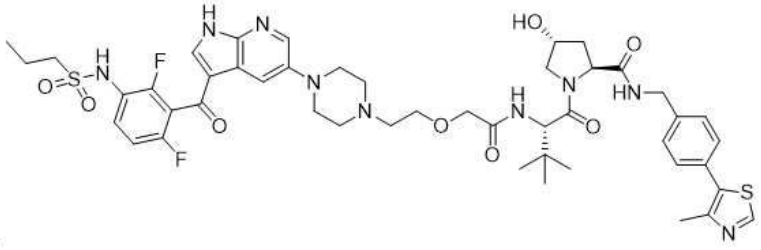
[2429] 화합물 305 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2430]

[2431] DMF(2 ml) 중 4-[4-(3-벤조일-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-페녹시]부탄산(26.5 mg, 0.07 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(30.91 mg, 0.07 mmol) 용액에 TEA (0.2 ml, 1.43 mmol) 및 PyBOP(37.88 mg, 0.07 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. DMF를 고진공 중에서 제거하였다. 용리액으로 DCM:MeOH(9:1)를 사용하는 실리카-카보네이트 카트리지(1 g) 상에서 미정제 생성물을 여과하였다. 여과물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(MeOH:DCM, 9:1)로 정제하여 31 mg의 생성물을 수득하였다(58% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.70 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.72 - 7.51 (m, 5H), 7.48 - 7.29 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.9, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (td, J = 6.5, 2.6 Hz, 2H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.48 - 2.28 (m, 5H), 2.13 - 1.84 (m, 4H), 0.96 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ 189.87, 172.00, 171.63, 169.69, 158.23, 151.48, 148.29, 147.73, 143.29, 139.64, 139.53, 136.54, 131.52, 131.19, 130.74, 129.65, 128.66, 128.58, 128.55, 128.21, 127.44, 127.05, 118.81, 115.19, 113.74, 68.93, 67.13, 58.75, 56.47, 48.64, 41.68, 38.01, 35.29, 31.33, 26.43, 25.08, 15.99. LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{46}H_{49}N_6O_6S$에 대한 계산치, 813.3434. 검출값 813.3478.

[2432] 화합물 306 합성의 실시예: (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.



[2433]

[2434] DMF(1 ml) 중 2-[2-[4-[3-[2,6-디플루오로-3-(프로필-술포닐아미노)벤조일]-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일]피페라진-1-일]에톡시]아세트산(7.9 mg, 0.01 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸- 부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(7.18 mg, 0.02 mmol) 용액에 TEA(0.1 ml, 0.72 mmol) 및 PyBOP(8 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 고징공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 미정제 생성물을 진공 중에서 증발시키고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH_4OH, 90:9:1)로 정제하여 8.1 mg의 생성물을 수득하였다(59% 수율). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.72 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.59 (bs, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.56 (dh, J = 9.1, 3.4, 2.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 5H), 7.25 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 3H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 2H), 3.65 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 3.22 - 3.05 (m, 6H), 2.64 (d, J = 21.6 Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 0.96 (s/t 오버래핑, 12H). ^{13}C NMR

(151 MHz, DMSO-d6) δ 180.38 , 171.80 , 169.18 , 168.58 , 156.01 (dd, J = 246.2, 6.8 Hz), 152.34 (dd, J = 249.1, 8.7 Hz), 151.39 , 147.73 , 144.79 , 143.97 , 139.43 , 137.73 , 137.38 , 131.16 , 129.70 , 128.68 , 128.60 (d), 127.47 , 121.93 (dd, J = 13.8, 3.7 Hz), 118.89 - 118.05 (m), 117.64 , 115.15 , 114.62 , 112.29 (dd, J = 22.2, 3.2 Hz), 69.65 , 68.94 , 68.76 , 58.81 , 57.13 , 56.64 , 55.73 , 53.49 , 53.09 , 49.72 , 41.71 , 37.93 , 35.87 , 26.24 , 16.88 , 15.95 , 12.65 . LC-MS (ESI); m/z $[M+H]^+$: $C_{47}H_{58}F_2N_9O_8S_2$에 대한 계산치, 978.3817. 검출값 978.3933.

[2435] **단백질 레벨 대조군**

[2436] 본 명세서는 또한 세포에서 단백질 수준을 제어하는 방법을 제공한다. 이는, 바람직하게는 특정 치료 효과를 위해, *생체 내*에서의 표적 단백질의 분해를 위해 특정 표적 단백질과 상호작용하여 생물학적 시스템에서의 단백질 양의 제어를 초래할 수 있는 것으로 알려져 있는, 본원에 기술된 화합물을 사용하는 것에 기초한다.

[2437] 다음의 실시예는 본 발명의 설명을 돕기 위한 것이며, 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[2438] 다음의 실시예는 본 발명의 설명을 돕기 위한 것이며, 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[2439] **실시예**

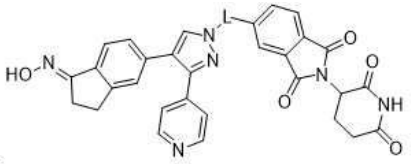
[2440] **분석 및 분해 데이터**

[2441] **표적 단백질 분해(A375 세포)의 세포 분석을 위한 프로토콜.** A375 세포를 12 웰 플레이트의 ATCC DMEM+10%FBS에서 배양하고, 표 1 내지 표 41로부터의 표시된 화합물 또는 0.1% DMSO 운반체 대조군을 16시간 동안 처리하였다. 세포를 Roche 프로테아제 억제제 정제(Cat# 11873580001)를 첨가하여 세포 신호전달 용해 완충액(Cat# 9803)에서 수확하고, 용해물을 마이크로원심분리로 정제하였다. 단백질을 SDS-PAGE로 분리하고, Invitrogen iBlot 시스템을 사용하여 니트로셀룰로오스 막으로 옮겼다. 면역블로팅은 BRAF(Santa Cruz Cat# 9002), CRAF(BD Cat#610151) 및 pErk(Cell Signaling Cat#9106)로 수행되었다. GAPDH(Cat#)를 로딩 대조군으로서 사용하였다. 정량화는 BioRad Image Lab 5 소프트웨어를 사용하여 수행되었다.

[2442] **표적 단백질 분해(A375 세포)의 세포 내 웨스턴 세포 분석을 위한 프로토콜.** A375 세포를 96 웰 플레이트의 ATCC DMEM+10%FBS에서 배양하고, 표 43으로부터의 표시된 화합물 또는 0.1% DMSO 운반체 대조군을 72시간 동안 처리하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고, 인산 완충 식염수 중 4% PFA를 사용하여 플레이트에 15분 동안 부착시키고; 1회 세척하고, PBS 중 0.1% Triton-X-100를 사용하여 5분 동안 투과시키고; 1회 세척하고, LICOR 차단제(Cat.# 927-50000)을 사용하여 1시간 동안 차단시켰다. 이어서, 세포를 LICOR 차단제 중 B-Raf 항체(Santa Cruz Cat# 9002) 및 튜불린 항체(Sigma #T6074)로 18시간 동안 배양하였다. 세포를 2차 항체(LICOR cat #926-32210 및 926-68071)를 첨가하기 전에 3회 세척하고 1시간 동안 배양하였다. 세포를 3회 세척하고 LICOR Odyssey 소프트웨어를 사용하여 이미지화하였다.

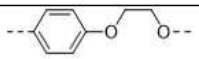
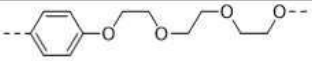
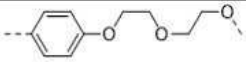
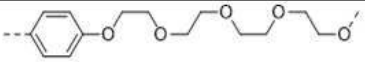
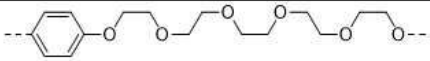
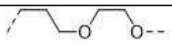
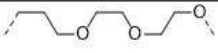
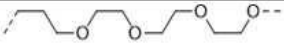
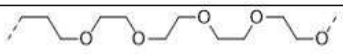
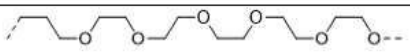
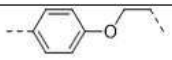
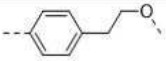
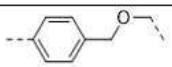
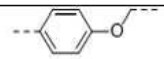
[2443] 표 1 내지 표 41 및 표 42(도 2)에 도시된 다음의 PROTAC은 본 출원의 청구범위에 기재된 이작용성 화합물의 예이다. 이들 중 일부는 세포 내에서 BRAF 단백질의 분해 활성을 나타낼 것인지를 확인하기 위해 테스트되었으며, 그 결과는 표 내의 DC_{50} 및 $D_{최대}$의 열에 나타내었다. 여기에서, DC_{50}은 화합물로 세포를 배양하는 배지에 첨가된 화합물 농도의 함수로서 세포에서 BRAF 단백질 농도를 측정하는 용량-반응 곡선에서의 BRAF 농도 레벨이 최대 레벨과 최소 레벨 사이의 중점에 도달하는 화합물 농도이고, $D_{최대}$는 화합물 농도를 변화시킴으로써 얻을 수 있는 최대 단백질 분해 레벨이다. 이들 표의 많은 화합물에 대한 DC_{50} 및 $D_{최대}$의 값 및 범위는 나타내지 않았으며, 이는 이들이 테스트 또는 합성되지 않았거나 예상 사례이기 때문이다.

표 1



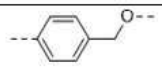
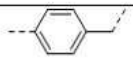
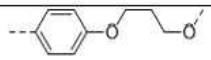
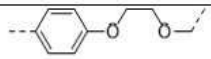
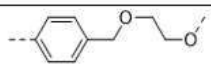
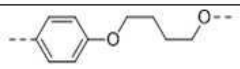
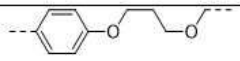
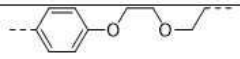
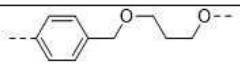
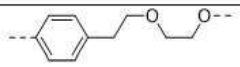
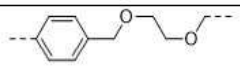
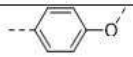
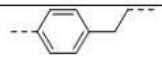
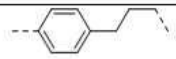
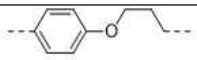
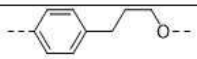
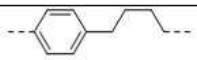
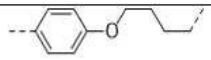
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

PROTAC-I 을 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

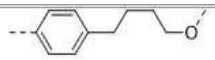
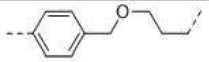
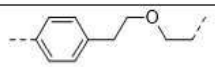
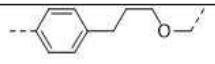
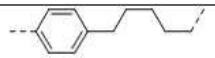
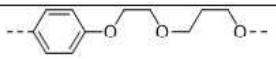
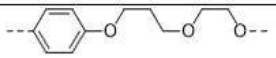
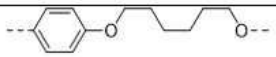
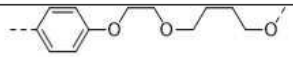
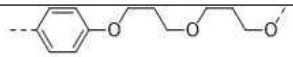
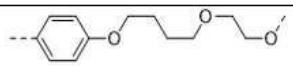
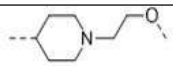
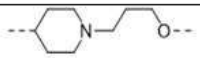
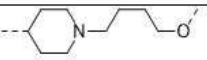
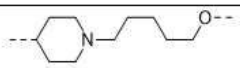
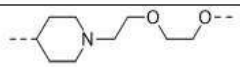
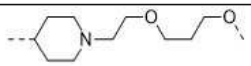
PROTAC-I 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-I-1		682	< 1	≥10
PROTAC-I-2		770	< 1	≥10
PROTAC-I-3		726	<1	≥10
PROTAC-I-4		814	<1	≥10
PROTAC-I-5		858	<1	≥10
PROTAC-I-6		648		
PROTAC-I-7		692	>1	<10
PROTAC-I-8		735		
PROTAC-I-9		779	>1	<10
PROTAC-I-10		823	>1	<10
PROTAC-I-11		666		
PROTAC-I-12		666		
PROTAC-I-13		666		
PROTAC-I-14		652		

[2444]

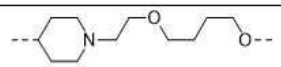
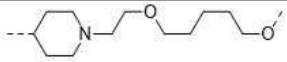
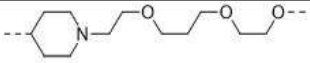
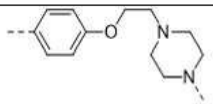
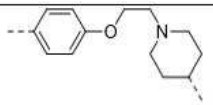
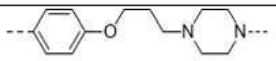
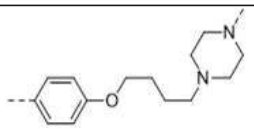
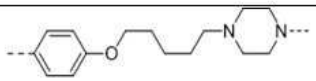
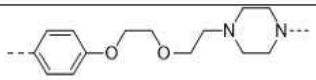
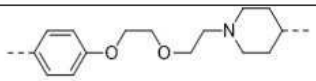
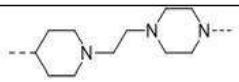
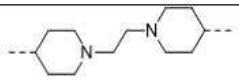
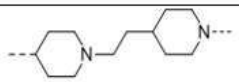
[2445]

PROTAC-I-15		652		
PROTAC-I-16		636		
PROTAC-I-17		696		
PROTAC-I-18		696		
PROTAC-I-19		696		
PROTAC-I-20		710		
PROTAC-I-21		710		
PROTAC-I-22		710		
PROTAC-I-23		710		
PROTAC-I-24		710		
PROTAC-I-25		710		
PROTAC-I-26		638		
PROTAC-I-27		650		
PROTAC-I-28		664		
PROTAC-I-29		680		
PROTAC-I-30		680		
PROTAC-I-31		678		
PROTAC-I-32		694		

[2446]

PROTAC-I-33		694		
PROTAC-I-34		694		
PROTAC-I-35		694		
PROTAC-I-36		694		
PROTAC-I-37		692		
PROTAC-I-38		740		
PROTAC-I-39		740		
PROTAC-I-40		738		
PROTAC-I-41		754		
PROTAC-I-42		754		
PROTAC-I-43		754		
PROTAC-I-44		673		
PROTAC-I-45		687		
PROTAC-I-46		701		
PROTAC-I-47		715		
PROTAC-I-48		717		
PROTAC-I-49		731		

[2447]

PROTAC-I-50		745		
PROTAC-I-51		759		
PROTAC-I-52		775		
PROTAC-I-53		750		
PROTAC-I-54		749		
PROTAC-I-55		764		
PROTAC-I-56		778		
PROTAC-I-57		792		
PROTAC-I-58		794		
PROTAC-I-59		793		
PROTAC-I-60		741		
PROTAC-I-61		740		
PROTAC-I-62		740		

[2448]

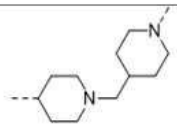
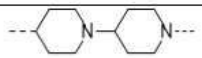
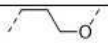
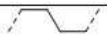
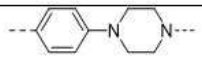
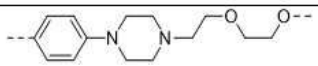
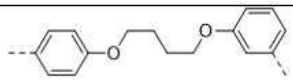
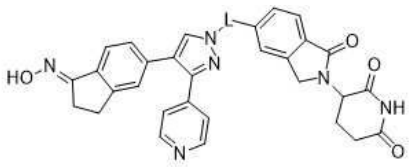
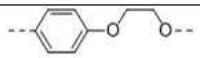
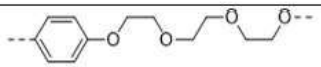
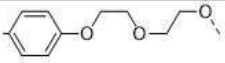
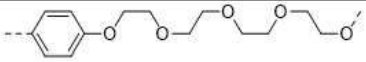
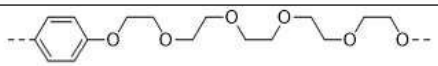
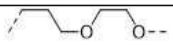
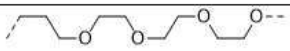
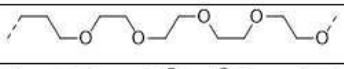
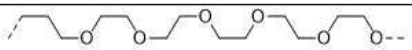
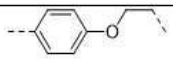
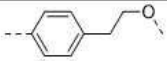
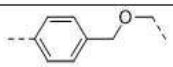
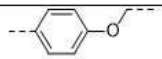
PROTAC-I-63		726		
PROTAC-I-64		712		
PROTAC-I-65		622		
PROTAC-I-66		632		
PROTAC-I-67		618		
PROTAC-I-68		604		
PROTAC-I-69		602		
PROTAC-I-70		588		
PROTAC-I-71		590		
PROTAC-I-72		706		
PROTAC-I-73		794		
PROTAC-I-74		786		

표 2



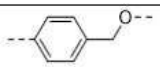
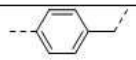
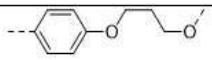
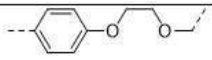
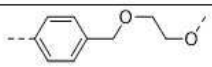
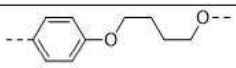
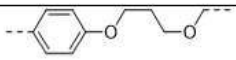
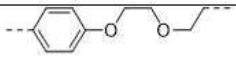
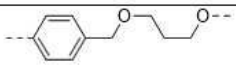
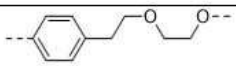
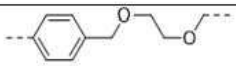
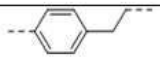
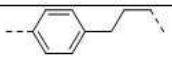
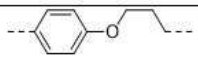
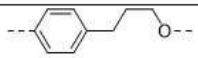
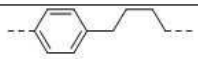
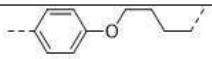
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-II)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

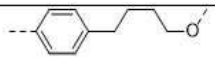
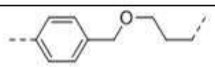
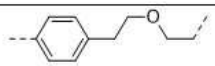
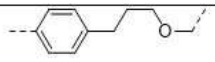
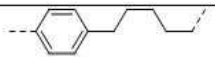
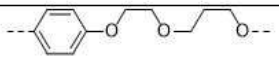
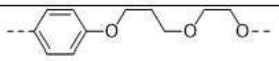
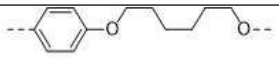
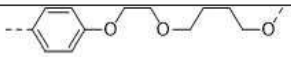
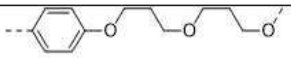
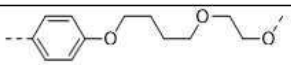
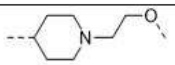
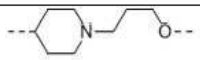
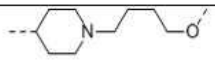
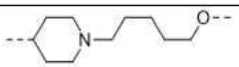
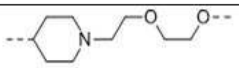
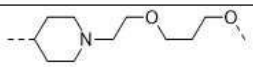
PROTAC-II 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-II-1		668		
PROTAC-II-2		756		
PROTAC-II-3		712		
PROTAC-II-4		800		
PROTAC-II-5		844		
PROTAC-II-6		634		
PROTAC-II-7		678		
PROTAC-II-8		722		
PROTAC-II-9		766		
PROTAC-II-10		810		
PROTAC-II-11		652		
PROTAC-II-12		652		
PROTAC-II-13		652		
PROTAC-II-14		638		

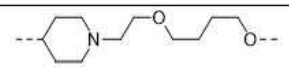
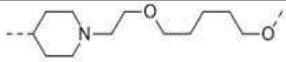
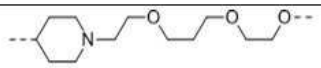
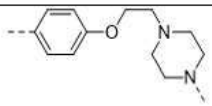
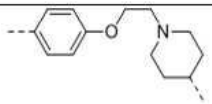
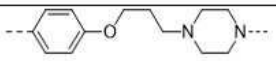
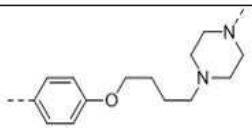
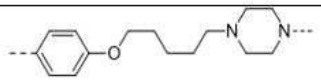
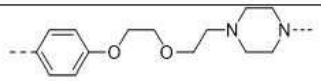
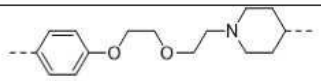
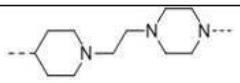
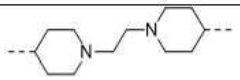
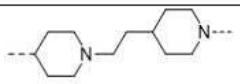
[2449]

[2450]

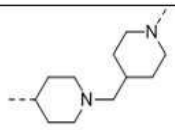
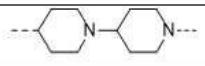
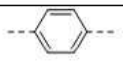
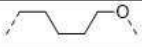
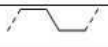
PROTAC-II-15		638		
PROTAC-II-16		622		
PROTAC-II-17		682		
PROTAC-II-18		682		
PROTAC-II-19		682		
PROTAC-II-20		696		
PROTAC-II-21		696		
PROTAC-II-22		696		
PROTAC-II-23		696		
PROTAC-II-24		696		
PROTAC-II-25		696		
PROTAC-II-26		624		
PROTAC-II-27		636		
PROTAC-II-28		650		
PROTAC-II-29		666		
PROTAC-II-30		666		
PROTAC-II-31		664		
PROTAC-II-32		680		

[2451]

PROTAC-II-33		680		
PROTAC-II-34		680		
PROTAC-II-35		680		
PROTAC-II-36		680		
PROTAC-II-37		678		
PROTAC-II-38		726		
PROTAC-II-39		726		
PROTAC-II-40		724		
PROTAC-II-41		740		
PROTAC-II-42		740		
PROTAC-II-43		740		
PROTAC-II-44		659		
PROTAC-II-45		673		
PROTAC-II-46		687		
PROTAC-II-47		701		
PROTAC-II-48		703		
PROTAC-II-49		717		

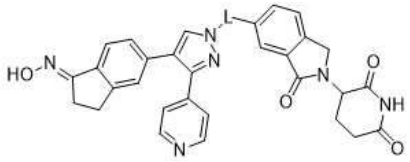
PROTAC-II-50		731		
PROTAC-II-51		745		
PROTAC-II-52		761		
PROTAC-II-53		736		
PROTAC-II-54		735		
PROTAC-II-55		750		
PROTAC-II-56		764		
PROTAC-II-57		778		
PROTAC-II-58		780		
PROTAC-II-59		779		
PROTAC-II-60		727		
PROTAC-II-61		726		
PROTAC-II-62		726		

[2452]

PROTAC-II-63		712		
PROTAC-II-64		698		
PROTAC-II-65		608		
PROTAC-II-66		618		
PROTAC-II-67		604		
PROTAC-II-68		590		
PROTAC-II-69		588		
PROTAC-II-70		574		
PROTAC-II-71		576		

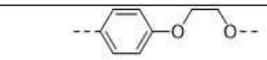
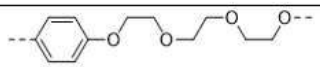
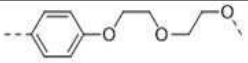
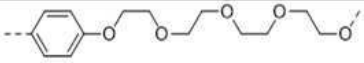
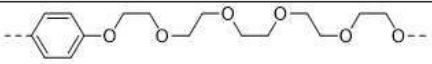
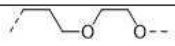
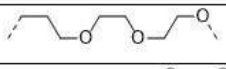
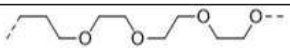
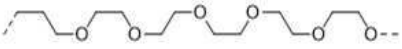
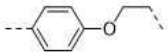
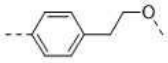
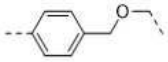
[2453]

표 3



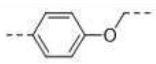
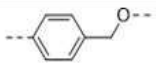
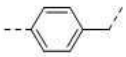
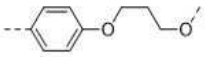
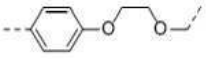
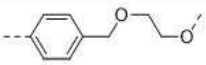
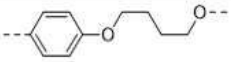
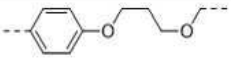
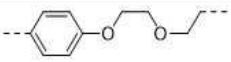
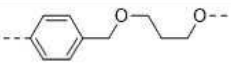
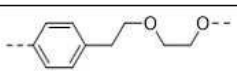
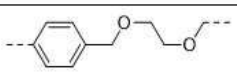
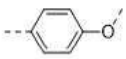
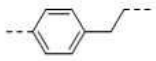
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-III)를 가진 6-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

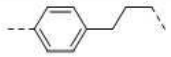
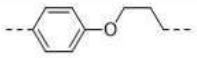
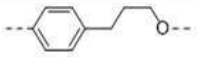
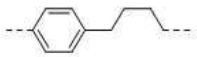
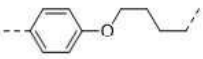
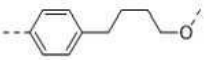
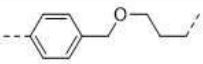
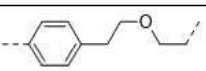
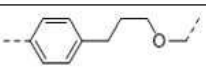
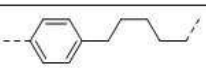
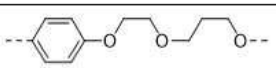
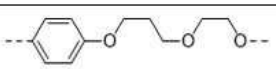
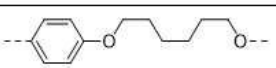
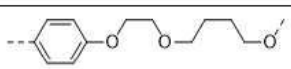
PROTAC-III 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-III-1		668		
PROTAC-III-2		756		
PROTAC-III-3		712		
PROTAC-III-4		800		
PROTAC-III-5		844		
PROTAC-III-6		634		
PROTAC-III-7		678		
PROTAC-III-8		722		
PROTAC-III-9		766		
PROTAC-III-10		810		
PROTAC-III-11		652		
PROTAC-III-12		652		
PROTAC-III-13		652		

[2454]

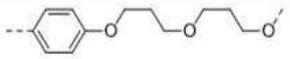
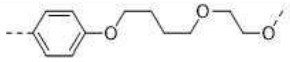
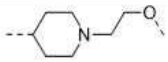
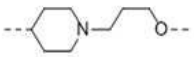
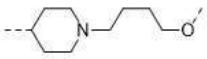
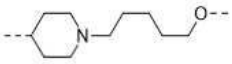
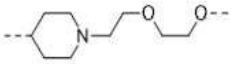
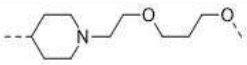
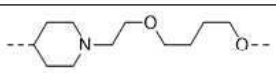
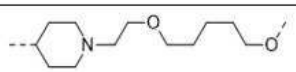
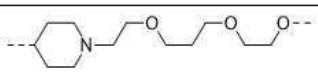
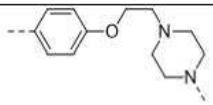
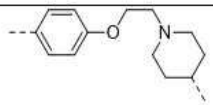
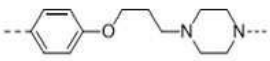
[2455]

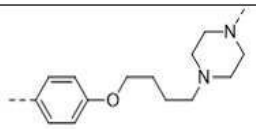
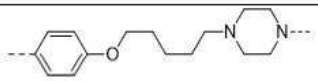
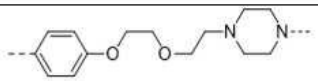
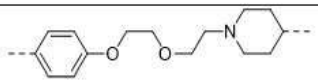
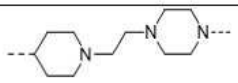
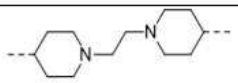
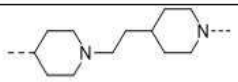
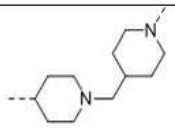
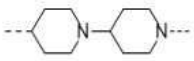
PROTAC-III-14		638		
PROTAC-III-15		638		
PROTAC-III-16		622		
PROTAC-III-17		682		
PROTAC-III-18		682		
PROTAC-III-19		682		
PROTAC-III-20		696		
PROTAC-III-21		696		
PROTAC-III-22		696		
PROTAC-III-23		696		
PROTAC-III-24		696		
PROTAC-III-25		696		
PROTAC-III-26		624		
PROTAC-III-27		636		

[2456]

PROTAC-III-28		650		
PROTAC-III-29		666		
PROTAC-III-30		666		
PROTAC-III-31		664		
PROTAC-III-32		680		
PROTAC-III-33		680		
PROTAC-III-34		680		
PROTAC-III-35		680		
PROTAC-III-36		680		
PROTAC-III-37		678		
PROTAC-III-38		726		
PROTAC-III-39		726		
PROTAC-III-40		724		
PROTAC-III-41		740		

[2457]

PROTAC-III-42		740		
PROTAC-III-43		740		
PROTAC-III-44		659		
PROTAC-III-45		673		
PROTAC-III-46		687		
PROTAC-III-47		701		
PROTAC-III-48		703		
PROTAC-III-49		717		
PROTAC-III-50		731		
PROTAC-III-51		745		
PROTAC-III-52		761		
PROTAC-III-53		736		
PROTAC-III-54		735		
PROTAC-III-55		750		

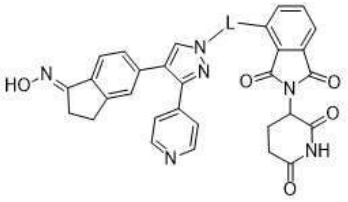
PROTAC-III-56		764		
PROTAC-III-57		778		
PROTAC-III-58		780		
PROTAC-III-59		779		
PROTAC-III-60		727		
PROTAC-III-61		726		
PROTAC-III-62		726		
PROTAC-III-63		712		
PROTAC-III-64		698		
PROTAC-III-65		608		
PROTAC-III-66		618		
PROTAC-III-67		604		
PROTAC-III-68		590		

[2458]

PROTAC-III-69		588		
PROTAC-III-70		574		
PROTAC-III-71		576		

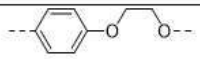
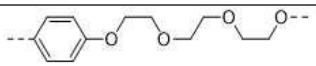
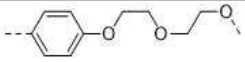
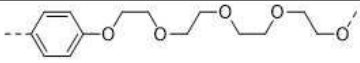
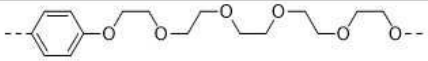
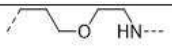
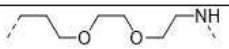
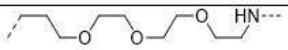
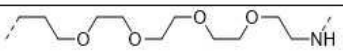
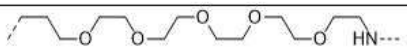
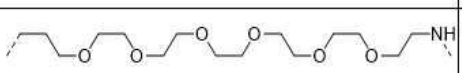
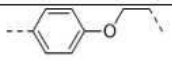
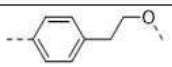
[2459]

표 4

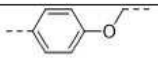
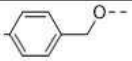
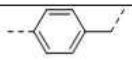
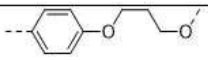
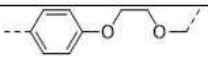
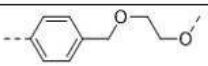
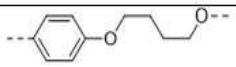
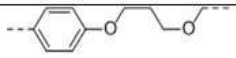
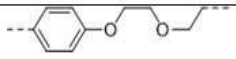
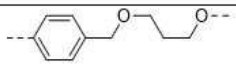
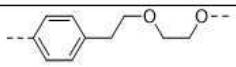
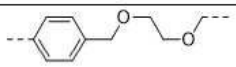
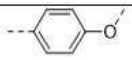
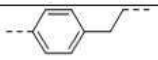
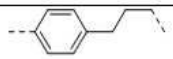
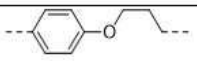
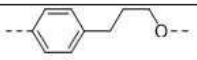


타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-IV)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

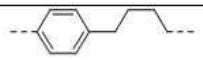
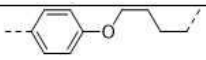
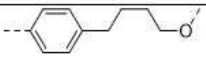
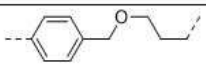
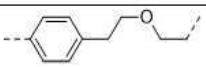
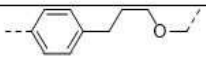
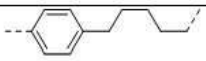
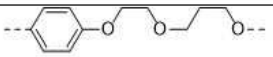
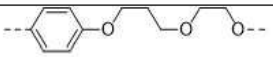
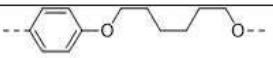
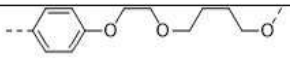
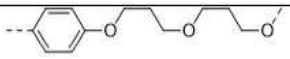
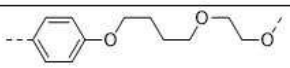
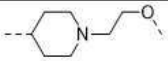
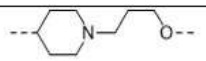
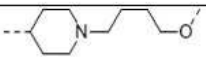
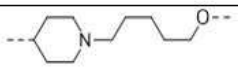
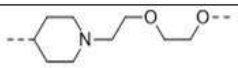
PROTAC-IV 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-IV-1		682	>1	<10
PROTAC-IV-2		770	<1	≥10
PROTAC-IV-3		726	>1	<10
PROTAC-IV-4		814	<1	≥10
PROTAC-IV-5		858	<1	≥10
PROTAC-IV-6		647	>1	<10
PROTAC-IV-7		691	>1	<10
PROTAC-IV-8		735	>1	<10
PROTAC-IV-9		779	>1	<10
PROTAC-IV-10		823	>1	<10
PROTAC-IV-10a		867	>1	<10
PROTAC-IV-11		666		
PROTAC-IV-12		666		

[2460]

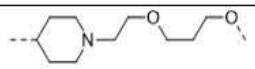
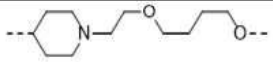
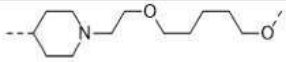
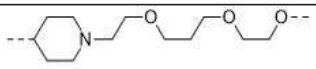
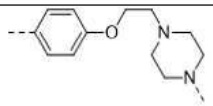
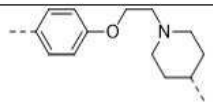
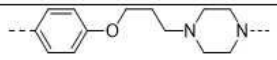
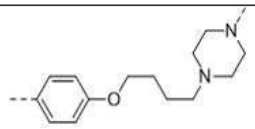
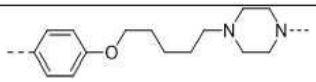
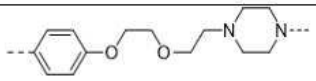
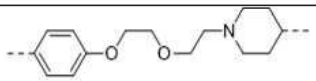
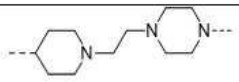
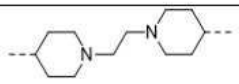
PROTAC-IV-13		666		
PROTAC-IV-14		652		
PROTAC-IV-15		652		
PROTAC-IV-16		636		
PROTAC-IV-17		696		
PROTAC-IV-18		696		
PROTAC-IV-19		696		
PROTAC-IV-20		710		
PROTAC-IV-21		710		
PROTAC-IV-22		710		
PROTAC-IV-23		710		
PROTAC-IV-24		710		
PROTAC-IV-25		710		
PROTAC-IV-26		638		
PROTAC-IV-27		650		
PROTAC-IV-28		664		
PROTAC-IV-29		680		
PROTAC-IV-30		680		

[2461]

[2462]

PROTAC-IV-31		678		
PROTAC-IV-32		694		
PROTAC-IV-33		694		
PROTAC-IV-34		694		
PROTAC-IV-35		694		
PROTAC-IV-36		694		
PROTAC-IV-37		692		
PROTAC-IV-38		740		
PROTAC-IV-39		740		
PROTAC-IV-40		738		
PROTAC-IV-41		754		
PROTAC-IV-42		754		
PROTAC-IV-43		754		
PROTAC-IV-44		673		
PROTAC-IV-45		687		
PROTAC-IV-46		701		
PROTAC-IV-47		715		
PROTAC-IV-48		717		

[2463]

PROTAC-IV-49		731		
PROTAC-IV-50		745		
PROTAC-IV-51		759		
PROTAC-IV-52		775		
PROTAC-IV-53		750		
PROTAC-IV-54		749		
PROTAC-IV-55		754		
PROTAC-IV-56		768		
PROTAC-IV-57		782		
PROTAC-IV-58		784		
PROTAC-IV-59		783		
PROTAC-IV-60		741		
PROTAC-IV-61		740		

[2464]

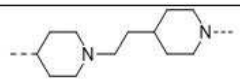
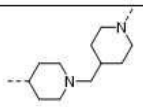
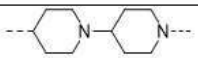
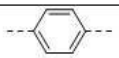
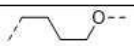
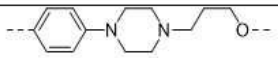
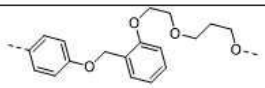
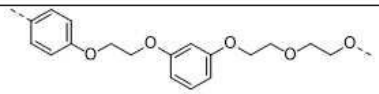
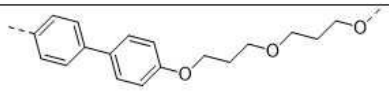
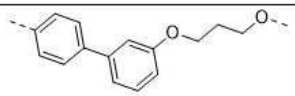
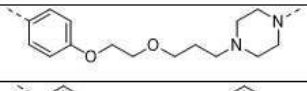
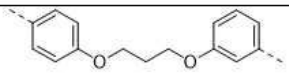
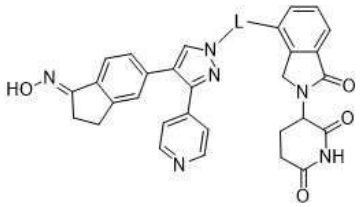
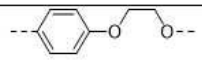
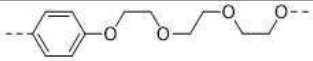
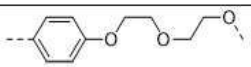
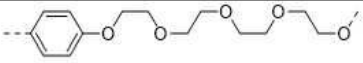
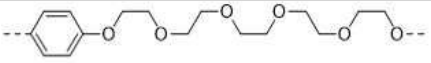
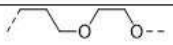
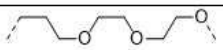
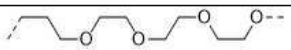
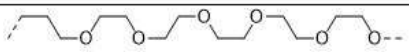
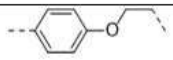
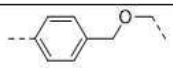
PROTAC-IV-62		740		
PROTAC-IV-63		726		
PROTAC-IV-64		712		
PROTAC-IV-65		622		
PROTAC-IV-66		632		
PROTAC-IV-67		618		
PROTAC-IV-68		604		
PROTAC-IV-69		602		
PROTAC-IV-70		588		
PROTAC-IV-71		590		
PROTAC-IV-72		764		
PROTAC-IV-73		846		
PROTAC-IV-74		862		
PROTAC-IV-75		830		
PROTAC-IV-76		772		
PROTAC-IV-77		808		
PROTAC-IV-78		772		

표 5



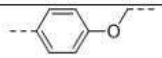
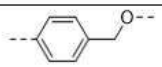
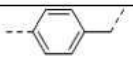
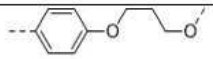
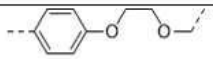
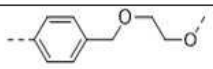
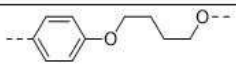
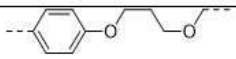
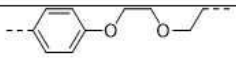
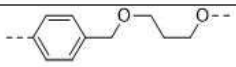
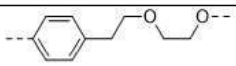
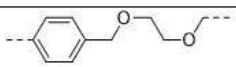
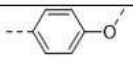
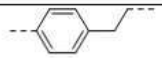
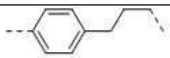
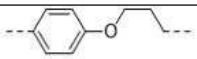
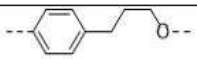
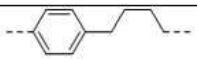
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-V)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

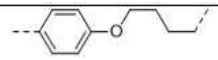
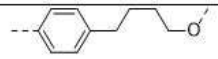
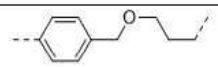
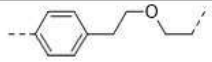
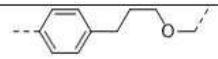
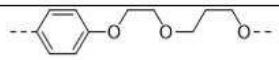
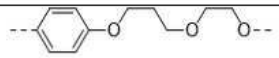
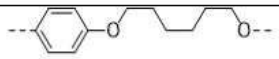
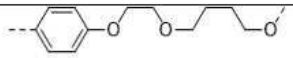
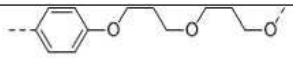
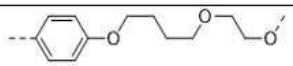
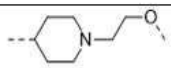
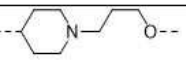
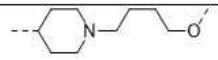
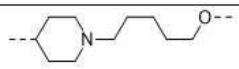
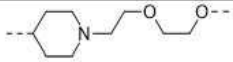
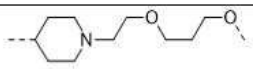
PROTAC-V 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-V-1		668		
PROTAC-V-2		756		
PROTAC-V-3		712		
PROTAC-V-4		800		
PROTAC-V-5		844		
PROTAC-V-6		634		
PROTAC-V-7		678		
PROTAC-V-8		722		
PROTAC-V-9		766		
PROTAC-V-10		810		
PROTAC-V-11		652		
PROTAC-V-12		652		
PROTAC-V-13		652		

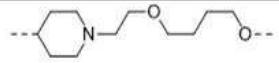
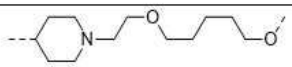
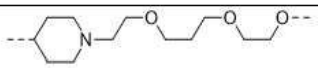
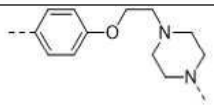
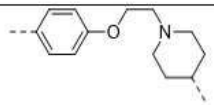
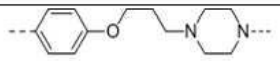
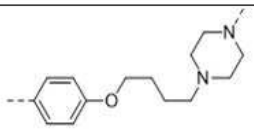
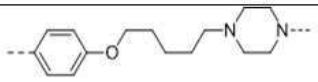
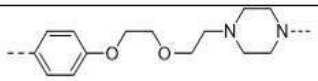
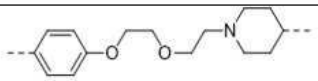
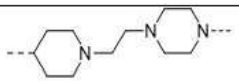
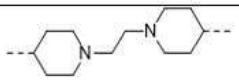
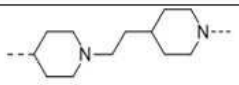
[2465]

[2466]

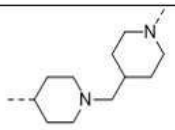
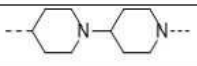
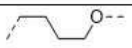
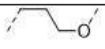
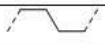
PROTAC-V-14		638		
PROTAC-V-15		638		
PROTAC-V-16		622		
PROTAC-V-17		682		
PROTAC-V-18		682		
PROTAC-V-19		682		
PROTAC-V-20		696		
PROTAC-V-21		696		
PROTAC-V-22		696		
PROTAC-V-23		696		
PROTAC-V-24		696		
PROTAC-V-25		696		
PROTAC-V-26		624		
PROTAC-V-27		636		
PROTAC-V-28		650		
PROTAC-V-29		666		
PROTAC-V-30		666		
PROTAC-V-31		664		

[2467]

PROTAC-V-32		680		
PROTAC-V-33		680		
PROTAC-V-34		680		
PROTAC-V-35		680		
PROTAC-V-36		680		
PROTAC-V-37		678		
PROTAC-V-38		726		
PROTAC-V-39		726		
PROTAC-V-40		724		
PROTAC-V-41		740		
PROTAC-V-42		740		
PROTAC-V-43		740		
PROTAC-V-44		659		
PROTAC-V-45		673		
PROTAC-V-46		687		
PROTAC-V-47		701		
PROTAC-V-48		703		
PROTAC-V-49		717		

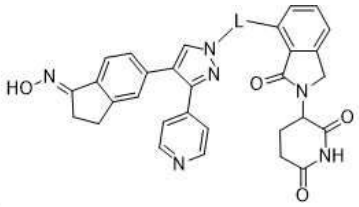
PROTAC-V-50		731		
PROTAC-V-51		745		
PROTAC-V-52		761		
PROTAC-V-53		736		
PROTAC-V-54		735		
PROTAC-V-55		750		
PROTAC-V-56		764		
PROTAC-V-57		778		
PROTAC-V-58		780		
PROTAC-V-59		779		
PROTAC-V-60		727		
PROTAC-V-61		726		
PROTAC-V-62		726		

[2468]

PROTAC-V-63		712		
PROTAC-V-64		698		
PROTAC-V-65		608		
PROTAC-V-66		618		
PROTAC-V-67		604		
PROTAC-V-68		590		
PROTAC-V-69		588		
PROTAC-V-70		574		
PROTAC-V-71		576		

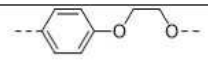
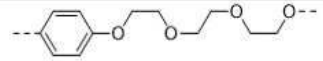
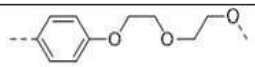
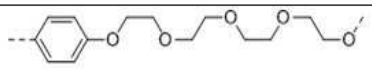
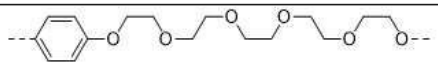
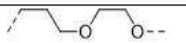
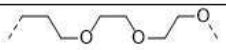
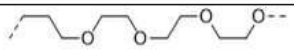
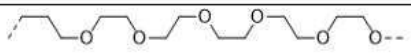
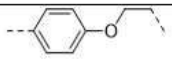
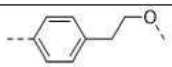
[2469]

표 6



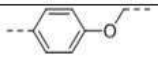
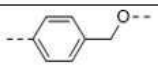
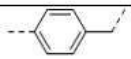
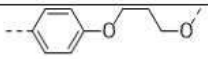
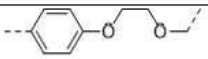
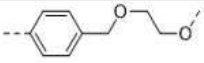
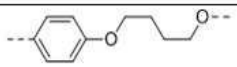
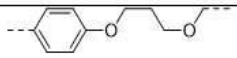
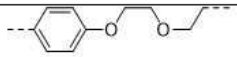
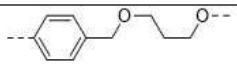
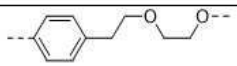
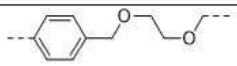
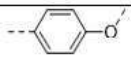
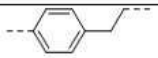
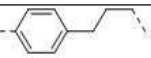
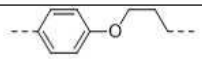
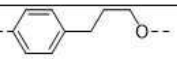
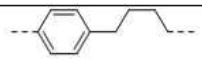
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-VI)를 가진 7-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

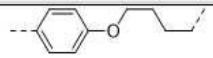
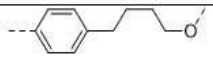
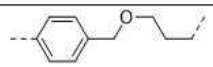
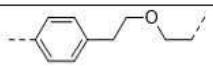
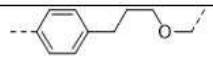
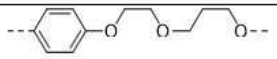
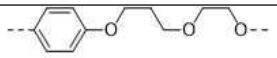
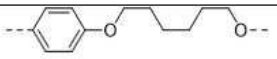
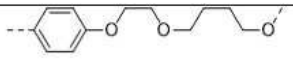
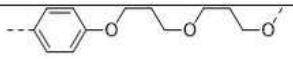
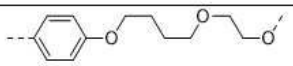
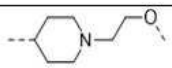
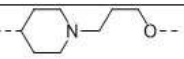
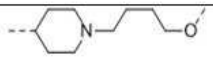
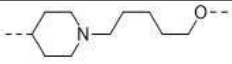
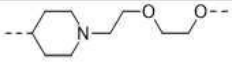
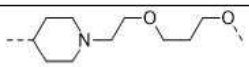
PROTAC-VI 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-VI-1		668		
PROTAC-VI-2		756		
PROTAC-VI-3		712		
PROTAC-VI-4		800		
PROTAC-VI-5		844		
PROTAC-VI-6		634		
PROTAC-VI-7		678		
PROTAC-VI-8		722		
PROTAC-VI-9		766		
PROTAC-VI-10		810		
PROTAC-VI-11		652		
PROTAC-VI-12		652		
PROTAC-VI-13		652		

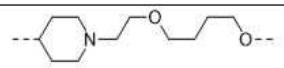
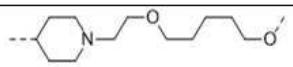
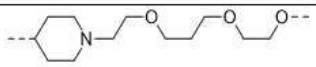
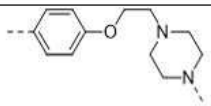
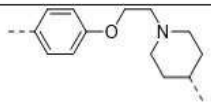
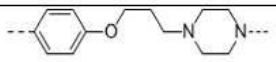
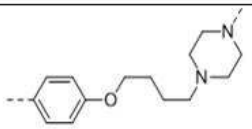
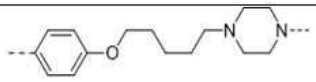
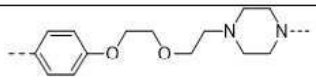
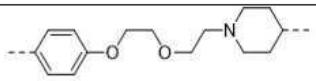
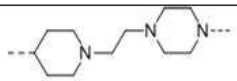
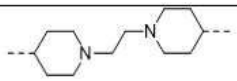
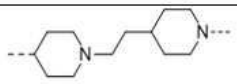
[2470]

[2471]

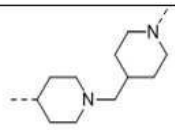
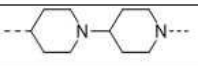
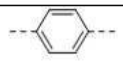
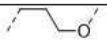
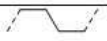
PROTAC-VI-14		638		
PROTAC-VI-15		638		
PROTAC-VI-16		622		
PROTAC-VI-17		682		
PROTAC-VI-18		682		
PROTAC-VI-19		682		
PROTAC-VI-20		696		
PROTAC-VI-21		696		
PROTAC-VI-22		696		
PROTAC-VI-23		696		
PROTAC-VI-24		696		
PROTAC-VI-25		696		
PROTAC-VI-26		624		
PROTAC-VI-27		636		
PROTAC-VI-28		650		
PROTAC-VI-29		666		
PROTAC-VI-30		666		
PROTAC-VI-31		664		

[2472]

PROTAC-VI-32		680		
PROTAC-VI-33		680		
PROTAC-VI-34		680		
PROTAC-VI-35		680		
PROTAC-VI-36		680		
PROTAC-VI-37		678		
PROTAC-VI-38		726		
PROTAC-VI-39		726		
PROTAC-VI-40		724		
PROTAC-VI-41		740		
PROTAC-VI-42		740		
PROTAC-VI-43		740		
PROTAC-VI-44		659		
PROTAC-VI-45		673		
PROTAC-VI-46		687		
PROTAC-VI-47		701		
PROTAC-VI-48		703		
PROTAC-VI-49		717		

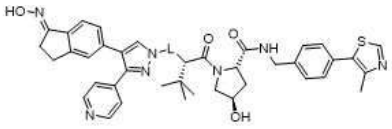
PROTAC-VI-50		731		
PROTAC-VI-51		745		
PROTAC-VI-52		761		
PROTAC-VI-53		736		
PROTAC-VI-54		735		
PROTAC-VI-55		750		
PROTAC-VI-56		764		
PROTAC-VI-57		778		
PROTAC-VI-58		780		
PROTAC-VI-59		779		
PROTAC-VI-60		727		
PROTAC-VI-61		726		
PROTAC-VI-62		726		

[2473]

PROTAC-VI-63		712		
PROTAC-VI-64		698		
PROTAC-VI-65		608		
PROTAC-VI-66		618		
PROTAC-VI-67		604		
PROTAC-VI-68		590		
PROTAC-VI-69		588		
PROTAC-VI-70		574		
PROTAC-VI-71		576		

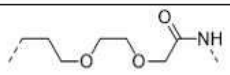
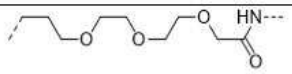
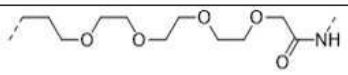
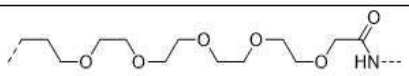
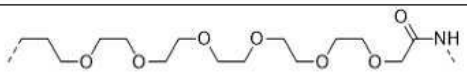
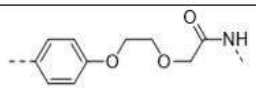
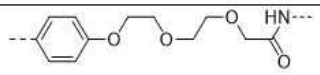
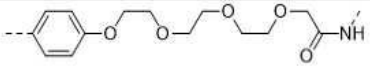
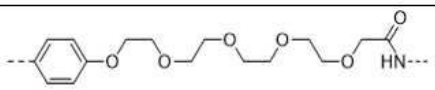
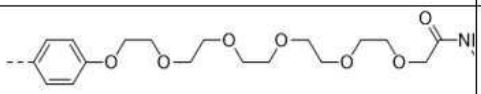
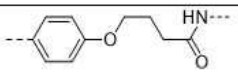
[2474]

표 7



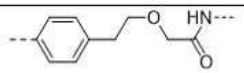
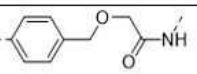
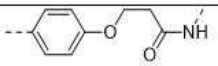
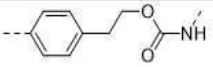
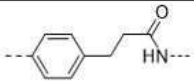
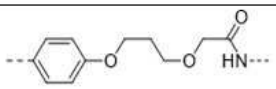
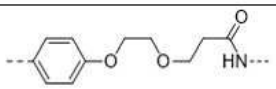
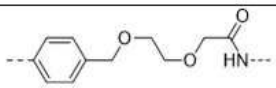
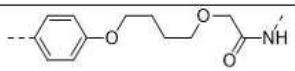
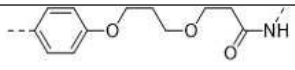
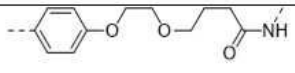
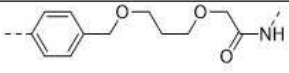
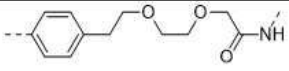
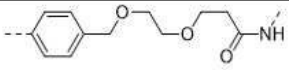
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-VII)를 가진 좌측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

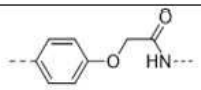
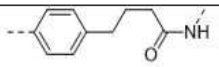
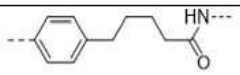
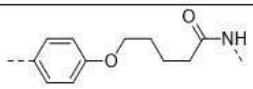
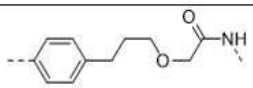
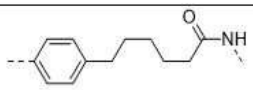
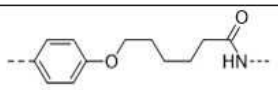
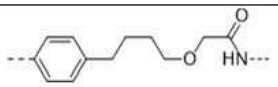
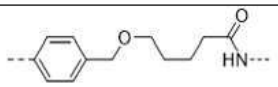
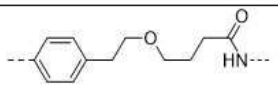
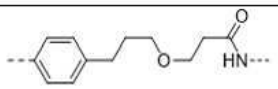
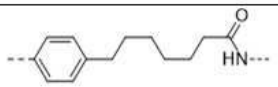
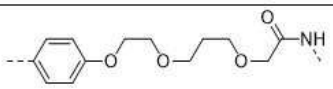
PROTAC-VII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D최대 (%)
PROTAC-VII-1		862	>1	<10
PROTAC-VII-2		906	>1	<10
PROTAC-VII-3		950	>1	<10
PROTAC-VII-4		994	>1	<10
PROTAC-VII-5		1038	>1	<10
PROTAC-VII-6		896		
PROTAC-VII-7		940		
PROTAC-VII-8		984		
PROTAC-VII-9		1028		
PROTAC-VII-10		1072		
PROTAC-VII-11		880		

[2475]

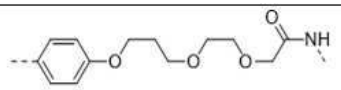
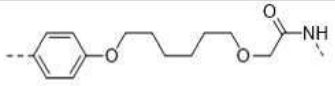
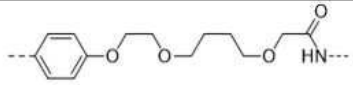
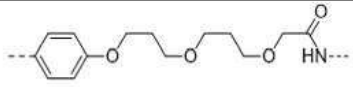
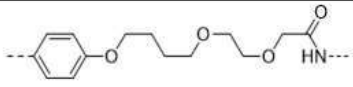
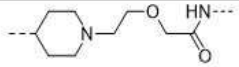
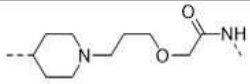
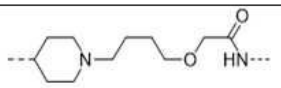
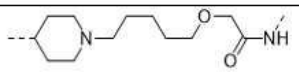
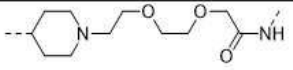
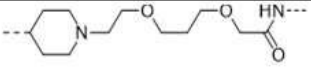
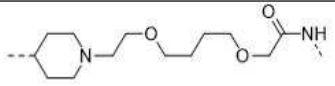
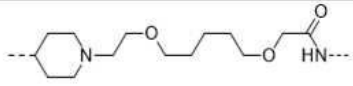
[2476]

PROTAC-VII-12		880		
PROTAC-VII-13		866		
PROTAC-VII-14		866		
PROTAC-VII-15		866		
PROTAC-VII-16		850		
PROTAC-VII-17		910		
PROTAC-VII-18		910		
PROTAC-VII-19		910		
PROTAC-VII-20		924		
PROTAC-VII-21		924		
PROTAC-VII-22		924		
PROTAC-VII-23		924		
PROTAC-VII-24		924		
PROTAC-VII-25		924		

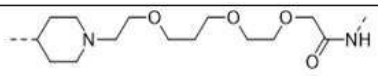
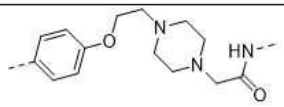
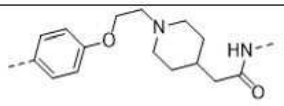
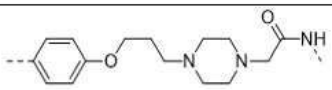
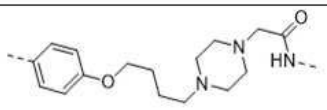
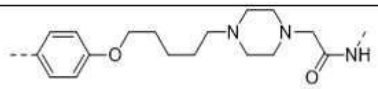
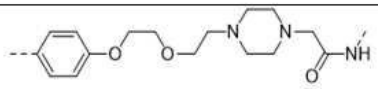
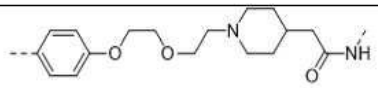
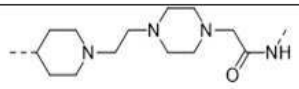
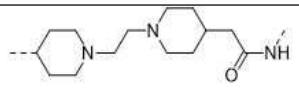
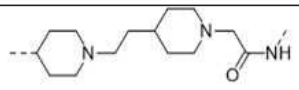
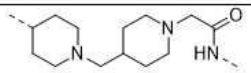
[2477]

PROTAC-VII-26		852		
PROTAC-VII-27		864		
PROTAC-VII-28		850		
PROTAC-VII-29		866		
PROTAC-VII-30		866		
PROTAC-VII-31		864		
PROTAC-VII-32		880		
PROTAC-VII-33		880		
PROTAC-VII-34		880		
PROTAC-VII-35		880		
PROTAC-VII-36		880		
PROTAC-VII-37		878		
PROTAC-VII-38		954		

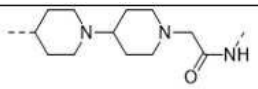
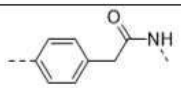
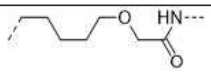
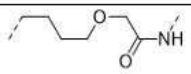
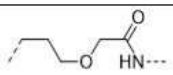
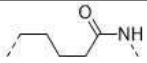
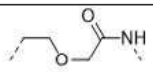
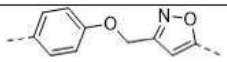
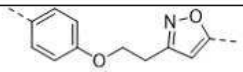
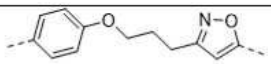
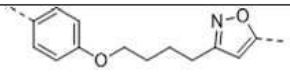
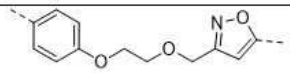
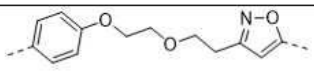
[2478]

PROTAC-VII-39		954		
PROTAC-VII-40		952		
PROTAC-VII-41		968		
PROTAC-VII-42		968		
PROTAC-VII-43		968		
PROTAC-VII-44		887		
PROTAC-VII-45		901		
PROTAC-VII-46		915		
PROTAC-VII-47		929		
PROTAC-VII-48		931		
PROTAC-VII-49		945		
PROTAC-VII-50		959		
PROTAC-VII-51		973		

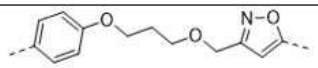
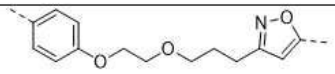
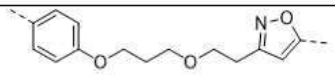
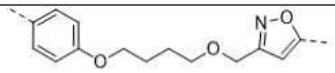
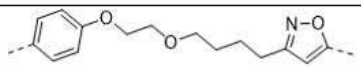
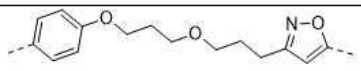
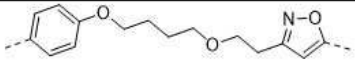
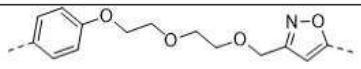
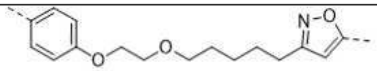
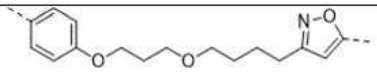
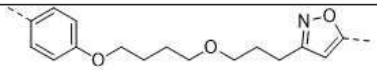
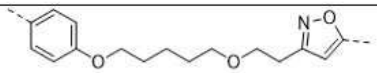
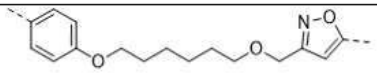
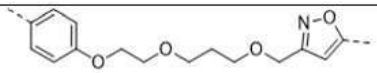
[2479]

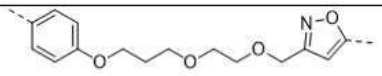
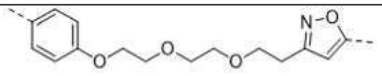
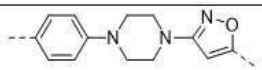
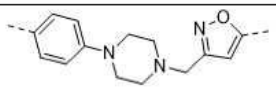
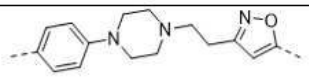
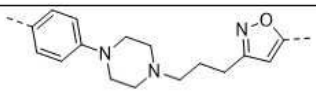
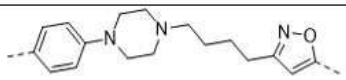
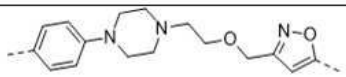
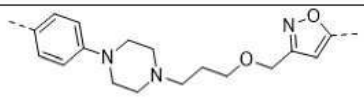
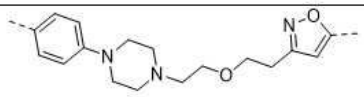
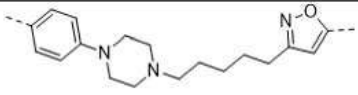
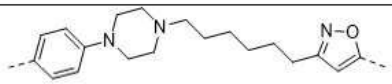
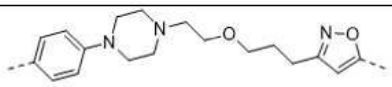
PROTAC-VII-52		989		
PROTAC-VII-53		964		
PROTAC-VII-54		963		
PROTAC-VII-55		978		
PROTAC-VII-56		992		
PROTAC-VII-57		1006		
PROTAC-VII-58		1008		
PROTAC-VII-59		1007		
PROTAC-VII-60		955		
PROTAC-VII-61		954		
PROTAC-VII-62		954		
PROTAC-VII-63		940		

[2480]

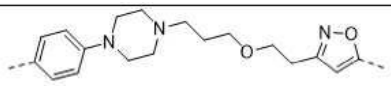
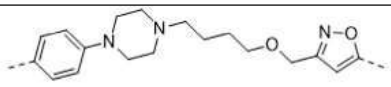
PROTAC-VII-64		926		
PROTAC-VII-65		836		
PROTAC-VII-66		846		
PROTAC-VII-67		832		
PROTAC-VII-68		818		
PROTAC-VII-69		816		
PROTAC-VII-70		802		
PROTAC-VII-71		804		
PROTAC-VII-72		876		
PROTAC-VII-73		890		
PROTAC-VII-74		904		
PROTAC-VII-75		918		
PROTAC-VII-76		920		
PROTAC-VII-77		932		
PROTAC-VII-78		934		

[2481]

PROTAC-VII-79		934		
PROTAC-VII-80		948		
PROTAC-VII-81		948		
PROTAC-VII-82		948		
PROTAC-VII-83		962		
PROTAC-VII-84		962		
PROTAC-VII-85		962		
PROTAC-VII-86		962		
PROTAC-VII-87		964		
PROTAC-VII-88		976		
PROTAC-VII-89		976		
PROTAC-VII-90		976		
PROTAC-VII-91		976		
PROTAC-VII-92		976		
PROTAC-VII-93		978		

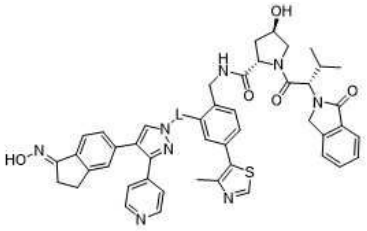
PROTAC-VII-94		978		
PROTAC-VII-95		978		
PROTAC-VII-96		930		
PROTAC-VII-97		944		
PROTAC-VII-98		958		
PROTAC-VII-99		972		
PROTAC-VII-100		986		
PROTAC-VII-101		988		
PROTAC-VII-102		1002		
PROTAC-VII-103		1002		
PROTAC-VII-104		1004		
PROTAC-VII-105		1018		
PROTAC-VII-106		1020		

[2482]

PROTAC-VII-107		1020		
PROTAC-VII-108		1020		

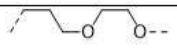
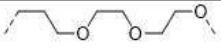
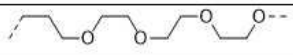
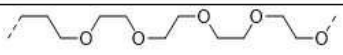
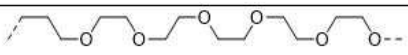
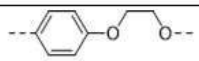
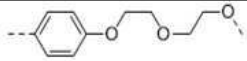
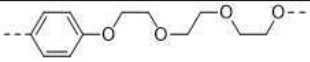
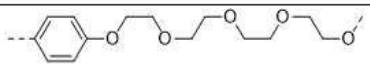
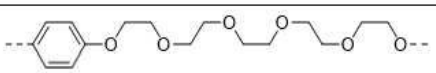
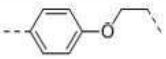
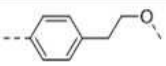
[2483]

표 8



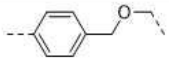
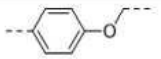
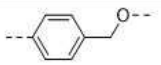
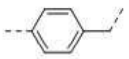
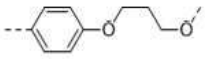
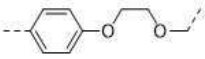
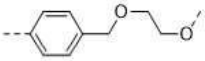
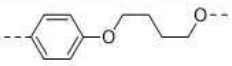
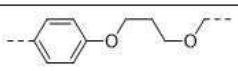
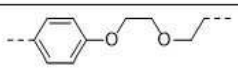
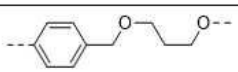
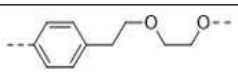
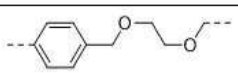
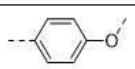
타입-I Raf 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-VIII)를 가진 우측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

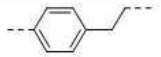
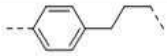
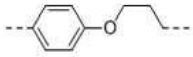
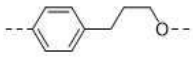
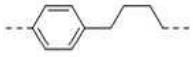
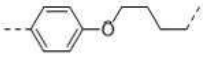
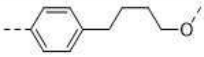
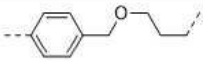
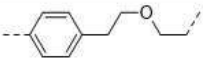
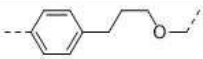
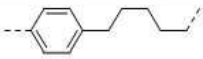
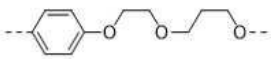
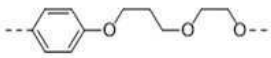
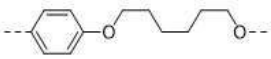
PROTAC-VIII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-VIII-1		922	>1	<10
PROTAC-VIII-2		966	>1	<10
PROTAC-VIII-3		1010	>1	<10
PROTAC-VIII-4		1054	>1	<10
PROTAC-VIII-5		1098	>1	<10
PROTAC-VIII-6		956		
PROTAC-VIII-7		1000		
PROTAC-VIII-8		1044		
PROTAC-VIII-9		1088		
PROTAC-VIII-10		1132		
PROTAC-VIII-11		940		
PROTAC-VIII-12		940		

[2484]

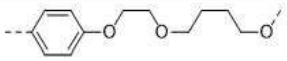
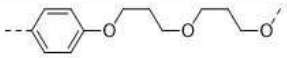
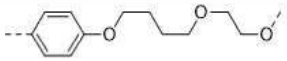
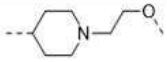
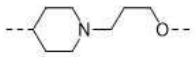
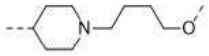
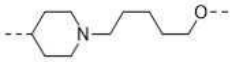
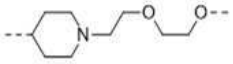
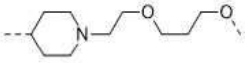
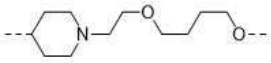
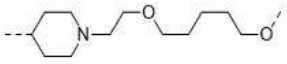
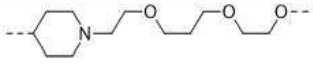
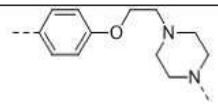
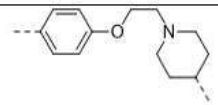
[2485]

PROTAC-VIII-13		940		
PROTAC-VIII-14		926		
PROTAC-VIII-15		926		
PROTAC-VIII-16		910		
PROTAC-VIII-17		970		
PROTAC-VIII-18		970		
PROTAC-VIII-19		970		
PROTAC-VIII-20		984		
PROTAC-VIII-21		984		
PROTAC-VIII-22		984		
PROTAC-VIII-23		984		
PROTAC-VIII-24		984		
PROTAC-VIII-25		984		
PROTAC-VIII-26		912		

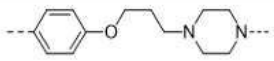
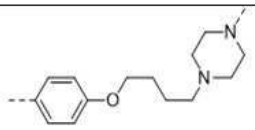
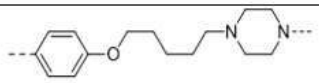
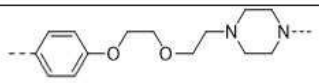
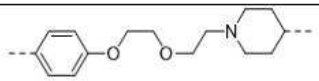
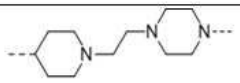
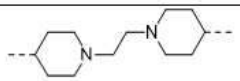
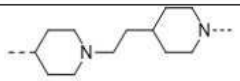
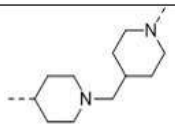
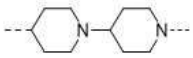
[2486]

PROTAC-VIII-27		924		
PROTAC-VIII-28		938		
PROTAC-VIII-29		954		
PROTAC-VIII-30		954		
PROTAC-VIII-31		956		
PROTAC-VIII-32		972		
PROTAC-VIII-33		972		
PROTAC-VIII-34		972		
PROTAC-VIII-35		972		
PROTAC-VIII-36		972		
PROTAC-VIII-37		970		
PROTAC-VIII-38		1014		
PROTAC-VIII-39		1014		
PROTAC-VIII-40		1012		

[2487]

PROTAC-VIII-41		1028		
PROTAC-VIII-42		1028		
PROTAC-VIII-43		1028		
PROTAC-VIII-44		947		
PROTAC-VIII-45		961		
PROTAC-VIII-46		975		
PROTAC-VIII-47		989		
PROTAC-VIII-48		991		
PROTAC-VIII-49		1005		
PROTAC-VIII-50		1019		
PROTAC-VIII-51		1033		
PROTAC-VIII-52		1049		
PROTAC-VIII-53		1024		
PROTAC-VIII-54		1023		

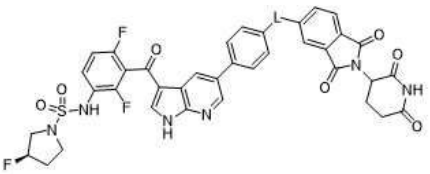
[2488]

PROTAC-VIII-55		1038		
PROTAC-VIII-56		1052		
PROTAC-VIII-57		1066		
PROTAC-VIII-58		1068		
PROTAC-VIII-59		1067		
PROTAC-VIII-60		1015		
PROTAC-VIII-61		1014		
PROTAC-VIII-62		1014		
PROTAC-VIII-63		1000		
PROTAC-VIII-64		986		
PROTAC-VIII-65		896		
PROTAC-VIII-66		906		
PROTAC-VIII-67		892		

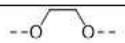
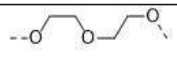
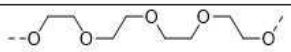
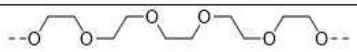
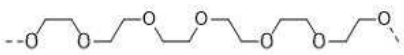
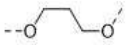
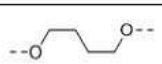
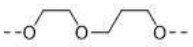
[2489]

PROTAC-VIII-68		878		
PROTAC-VIII-69		876		
PROTAC-VIII-70		862		
PROTAC-VIII-71		864		

표 9

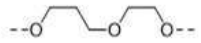
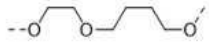
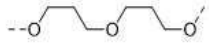
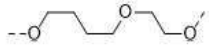
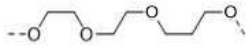
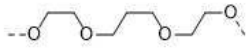
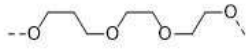
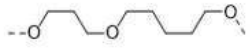
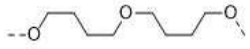
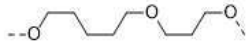
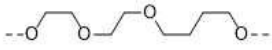
RAF 리간드 및 화학적 구조 

(PROTAC-IX)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

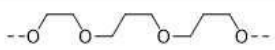
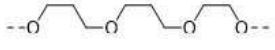
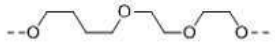
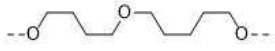
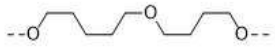
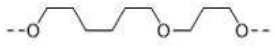
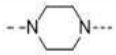
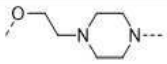
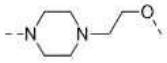
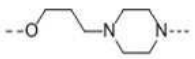
PROTAC-IX 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-IX-1		816		
PROTAC-IX-2		860	<3	≥10
PROTAC-IX-3		904	<1	≥10
PROTAC-IX-4		948	<1	≥10
PROTAC-IX-5		992		
PROTAC-IX-6		1036		
PROTAC-IX-7		800		
PROTAC-IX-8		786		
PROTAC-IX-9		800		
PROTAC-IX-10		786		
PROTAC-IX-11		830		
PROTAC-IX-12		844		
PROTAC-IX-13		874		

[2490]

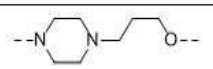
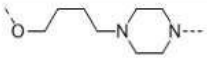
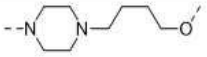
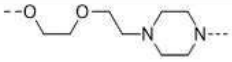
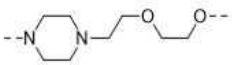
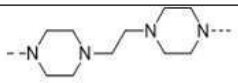
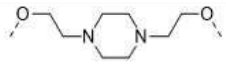
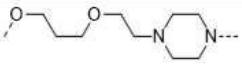
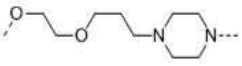
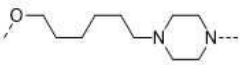
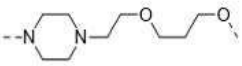
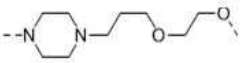
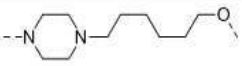
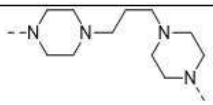
[2491]

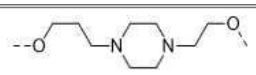
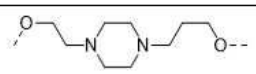
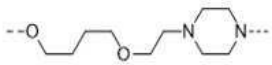
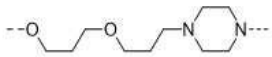
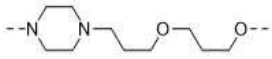
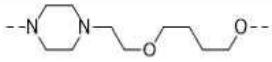
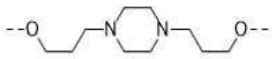
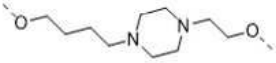
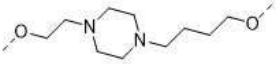
PROTAC-IX-14		874		
PROTAC-IX-15		872		
PROTAC-IX-16		888		
PROTAC-IX-17		888		
PROTAC-IX-18		888		
PROTAC-IX-19		918		
PROTAC-IX-20		918		
PROTAC-IX-21		918		
PROTAC-IX-22		916		
PROTAC-IX-23		916		
PROTAC-IX-24		916		
PROTAC-IX-25		916		
PROTAC-IX-26		916		
PROTAC-IX-27		932		

[2492]

PROTAC-IX-28		932		
PROTAC-IX-29		932		
PROTAC-IX-30		932		
PROTAC-IX-31		932		
PROTAC-IX-32		930		
PROTAC-IX-33		930		
PROTAC-IX-34		930		
PROTAC-IX-35		930		
PROTAC-IX-36		930		
PROTAC-IX-37		930		
PROTAC-IX-38		840		
PROTAC-IX-39		884		
PROTAC-IX-40		884		
PROTAC-IX-41		898		

[2493]

PROTAC-IX-42		898		
PROTAC-IX-43		912		
PROTAC-IX-44		912		
PROTAC-IX-45		928		
PROTAC-IX-46		928		
PROTAC-IX-47		952		
PROTAC-IX-48		928		
PROTAC-IX-49		942		
PROTAC-IX-50		942		
PROTAC-IX-51		940		
PROTAC-IX-52		942		
PROTAC-IX-53		942		
PROTAC-IX-54		940		
PROTAC-IX-55		966		

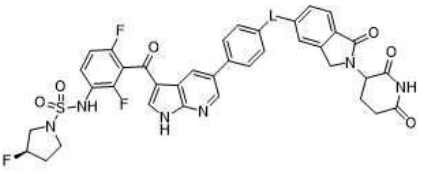
PROTAC-IX-56		942		
PROTAC-IX-57		942		
PROTAC-IX-58		956		
PROTAC-IX-59		956		
PROTAC-IX-60		956		
PROTAC-IX-61		954		
PROTAC-IX-62		956		
PROTAC-IX-63		956		
PROTAC-IX-64		956		
PROTAC-IX-65		954		
PROTAC-IX-66		980		
PROTAC-IX-67		956		
PROTAC-IX-68		956		
PROTAC-IX-69		956		

[2494]

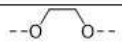
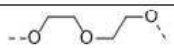
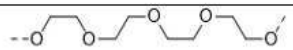
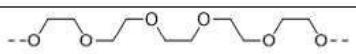
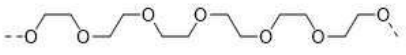
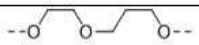
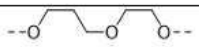
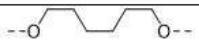
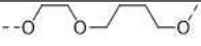
PROTAC-IX-70		772		

[2495]

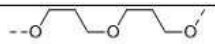
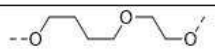
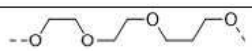
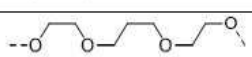
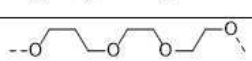
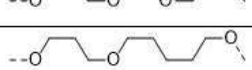
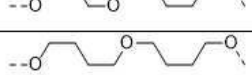
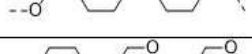
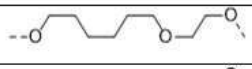
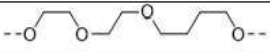
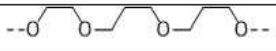
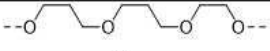
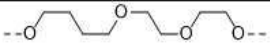
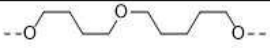
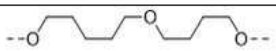
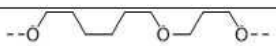
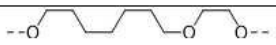
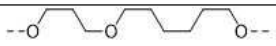
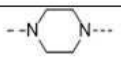
표 10

RAF 리간드 및 화학적 구조 

(PROTAC-X)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

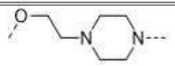
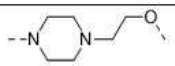
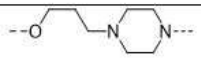
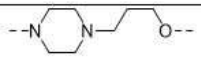
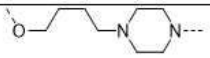
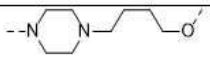
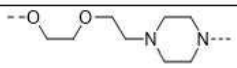
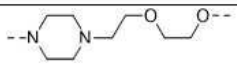
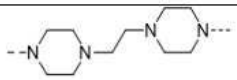
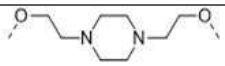
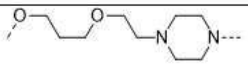
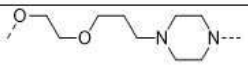
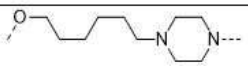
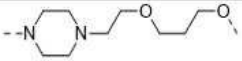
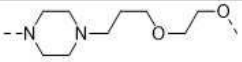
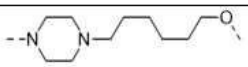
PROTAC-X 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-X-1		802		
PROTAC-X-2		846		
PROTAC-X-3		890		
PROTAC-X-4		934		
PROTAC-X-5		978		
PROTAC-X-6		1022		
PROTAC-X-7		786		
PROTAC-X-8		772		
PROTAC-X-9		786		
PROTAC-X-10		772		
PROTAC-X-11		816		
PROTAC-X-12		830		
PROTAC-X-13		860		
PROTAC-X-14		860		
PROTAC-X-15		858		
PROTAC-X-16		874		

[2496]

PROTAC-X-17		874		
PROTAC-X-18		874		
PROTAC-X-19		904		
PROTAC-X-20		904		
PROTAC-X-21		904		
PROTAC-X-22		902		
PROTAC-X-23		902		
PROTAC-X-24		902		
PROTAC-X-25		902		
PROTAC-X-26		902		
PROTAC-X-27		918		
PROTAC-X-28		918		
PROTAC-X-29		918		
PROTAC-X-30		918		
PROTAC-X-31		918		
PROTAC-X-32		916		
PROTAC-X-33		916		
PROTAC-X-34		916		
PROTAC-X-35		916		
PROTAC-X-36		916		
PROTAC-X-37		916		
PROTAC-X-38		826		

[2497]

[2498]

PROTAC-X-39		870		
PROTAC-X-40		870		
PROTAC-X-41		884		
PROTAC-X-42		884		
PROTAC-X-43		898		
PROTAC-X-44		898		
PROTAC-X-45		914		
PROTAC-X-46		914		
PROTAC-X-47		938		
PROTAC-X-48		914		
PROTAC-X-49		928		
PROTAC-X-50		928		
PROTAC-X-51		926		
PROTAC-X-52		928		
PROTAC-X-53		928		
PROTAC-X-54		926		

[2499]

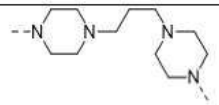
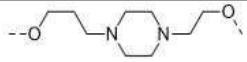
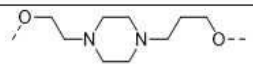
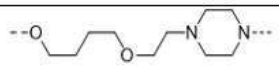
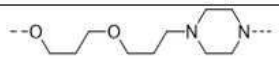
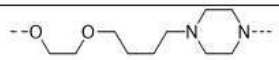
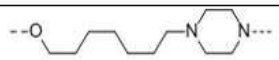
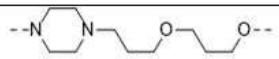
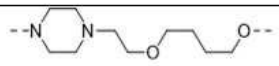
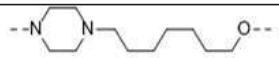
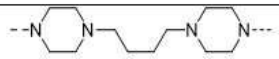
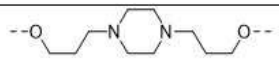
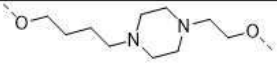
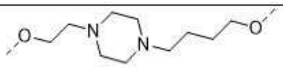
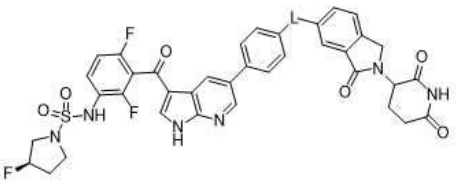
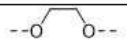
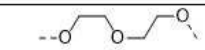
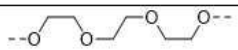
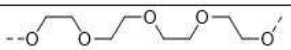
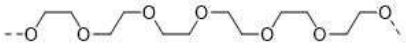
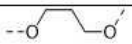
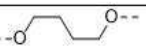
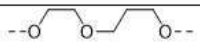
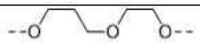
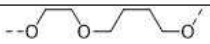
PROTAC-X-55		952		
PROTAC-X-56		928		
PROTAC-X-57		928		
PROTAC-X-58		942		
PROTAC-X-59		942		
PROTAC-X-60		942		
PROTAC-X-61		940		
PROTAC-X-62		942		
PROTAC-X-63		942		
PROTAC-X-64		942		
PROTAC-X-65		940		
PROTAC-X-66		966		
PROTAC-X-67		942		
PROTAC-X-68		942		
PROTAC-X-69		942		
PROTAC-X-70		758		

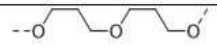
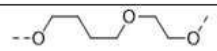
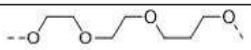
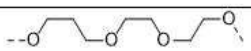
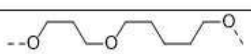
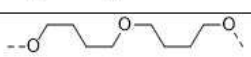
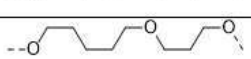
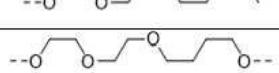
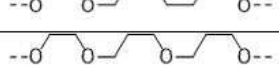
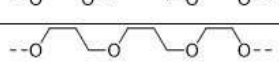
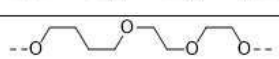
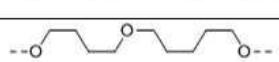
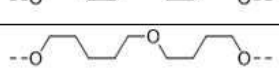
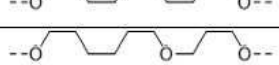
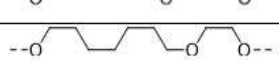
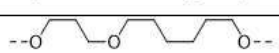
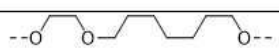
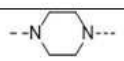
표 11

RAF 리간드 및 화학적 구조 

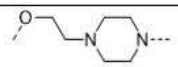
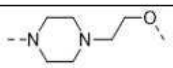
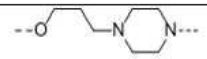
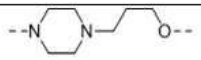
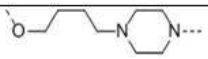
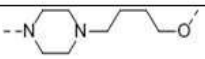
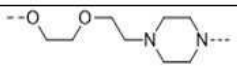
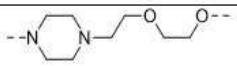
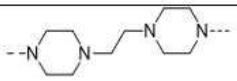
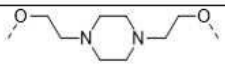
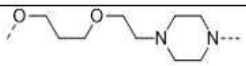
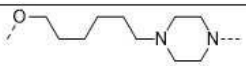
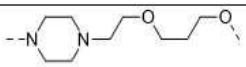
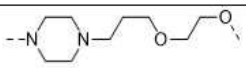
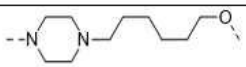
(PROTAC-XI)를 가진 6-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XI 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-XI-1		802		
PROTAC-XI-2		846		
PROTAC-XI-3		890		
PROTAC-XI-4		934		
PROTAC-XI-5		978		
PROTAC-XI-6		1022		
PROTAC-XI-7		786		
PROTAC-XI-8		772		
PROTAC-XI-9		786		
PROTAC-XI-10		772		
PROTAC-XI-11		816		
PROTAC-XI-12		830		
PROTAC-XI-13		860		
PROTAC-XI-14		860		
PROTAC-XI-15		858		
PROTAC-XI-16		874		

[2500]

PROTAC-XI-17		874		
PROTAC-XI-18		874		
PROTAC-XI-19		904		
PROTAC-XI-20		904		
PROTAC-XI-21		904		
PROTAC-XI-22		902		
PROTAC-XI-23		902		
PROTAC-XI-24		902		
PROTAC-XI-25		902		
PROTAC-XI-26		902		
PROTAC-XI-27		918		
PROTAC-XI-28		918		
PROTAC-XI-29		918		
PROTAC-XI-30		918		
PROTAC-XI-31		918		
PROTAC-XI-32		916		
PROTAC-XI-33		916		
PROTAC-XI-34		916		
PROTAC-XI-35		916		
PROTAC-XI-36		916		
PROTAC-XI-37		916		
PROTAC-XI-38		826		

[2501]

PROTAC-XI-39		870		
PROTAC-XI-40		870		
PROTAC-XI-41		884		
PROTAC-XI-42		884		
PROTAC-XI-43		898		
PROTAC-XI-44		898		
PROTAC-XI-45		914		
PROTAC-XI-46		914		
PROTAC-XI-47		938		
PROTAC-XI-48		914		
PROTAC-XI-49		928		
PROTAC-XI-50		928		
PROTAC-XI-51		926		
PROTAC-XI-52		928		
PROTAC-XI-53		928		
PROTAC-XI-54		926		

[2502]

[2503]

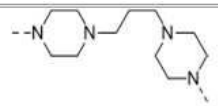
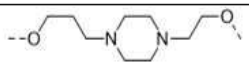
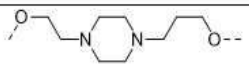
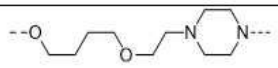
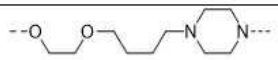
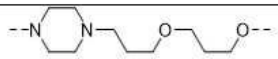
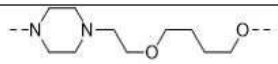
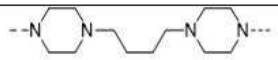
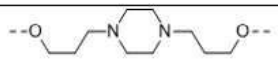
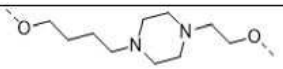
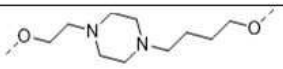
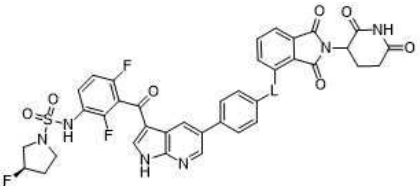
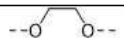
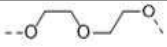
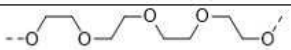
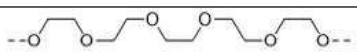
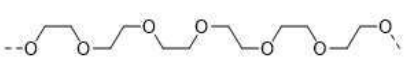
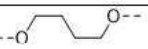
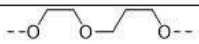
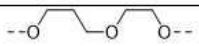
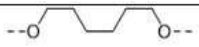
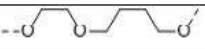
PROTAC-XI-55		952		
PROTAC-XI-56		928		
PROTAC-XI-57		928		
PROTAC-XI-58		942		
PROTAC-XI-59		942		
PROTAC-XI-60		942		
PROTAC-XI-61		940		
PROTAC-XI-62		942		
PROTAC-XI-63		942		
PROTAC-XI-64		942		
PROTAC-XI-65		940		
PROTAC-XI-66		966		
PROTAC-XI-67		942		
PROTAC-XI-68		942		
PROTAC-XI-69		942		
PROTAC-XI-70		758		

표 12

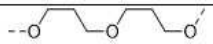
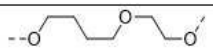
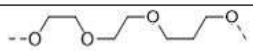
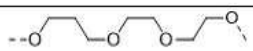
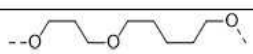
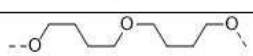
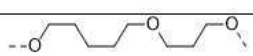
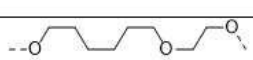
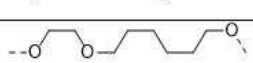
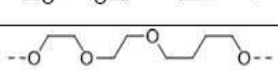
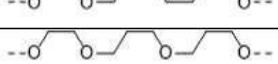
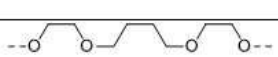
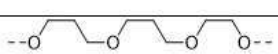
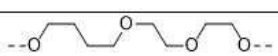
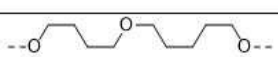
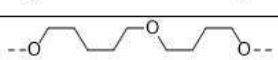
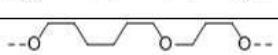
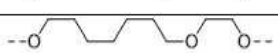
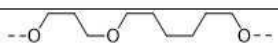
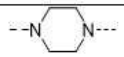
RAF 리간드 및 화학적 구조 

(PROTAC-XII)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

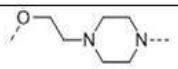
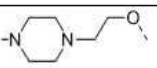
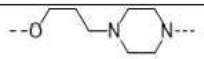
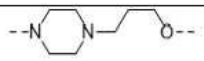
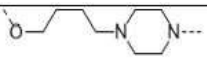
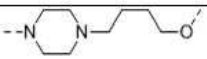
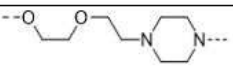
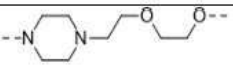
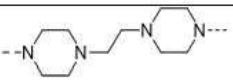
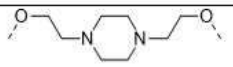
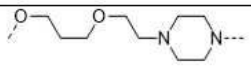
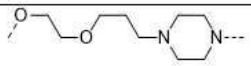
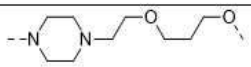
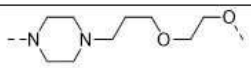
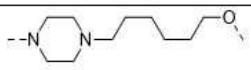
PROTAC-XII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XII-1		816		
PROTAC-XII-2		860		
PROTAC-XII-3		904	<3	≥10
PROTAC-XII-4		948	<1	≥10
PROTAC-XII-5		992	<1	≥10
PROTAC-XII-6		1036	<1	≥10
PROTAC-XII-7		800		
PROTAC-XII-8		786		
PROTAC-XII-9		800		
PROTAC-XII-10		786		
PROTAC-XII-11		830		
PROTAC-XII-12		844		
PROTAC-XII-13		874		
PROTAC-XII-14		874		
PROTAC-XII-15		872		
PROTAC-XII-16		888		

[2504]

[2505]

PROTAC-XII-17		888		
PROTAC-XII-18		888		
PROTAC-XII-19		918		
PROTAC-XII-20		918		
PROTAC-XII-21		918		
PROTAC-XII-22		916		
PROTAC-XII-23		916		
PROTAC-XII-24		916		
PROTAC-XII-25		916		
PROTAC-XII-26		916		
PROTAC-XII-27		932		
PROTAC-XII-28		932		
PROTAC-XII-29		932		
PROTAC-XII-30		932		
PROTAC-XII-31		932		
PROTAC-XII-32		930		
PROTAC-XII-33		930		
PROTAC-XII-34		930		
PROTAC-XII-35		930		
PROTAC-XII-36		930		
PROTAC-XII-37		930		
PROTAC-XII-38		840		

[2506]

PROTAC-XII-39		884		
PROTAC-XII-40		884		
PROTAC-XII-41		898		
PROTAC-XII-42		898		
PROTAC-XII-43		912		
PROTAC-XII-44		912		
PROTAC-XII-45		928		
PROTAC-XII-46		928		
PROTAC-XII-47		952		
PROTAC-XII-48		928		
PROTAC-XII-49		942		
PROTAC-XII-50		942		
PROTAC-XII-51		940		
PROTAC-XII-52		942		
PROTAC-XII-53		942		
PROTAC-XII-54		940		

[2507]

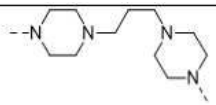
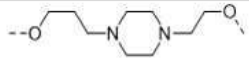
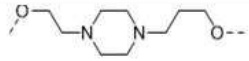
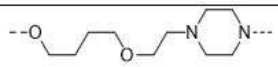
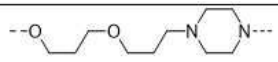
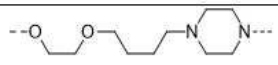
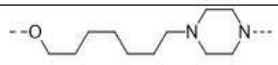
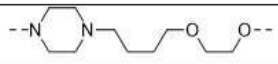
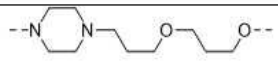
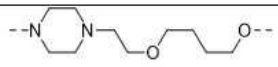
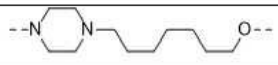
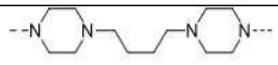
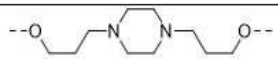
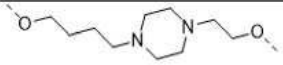
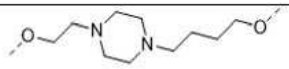
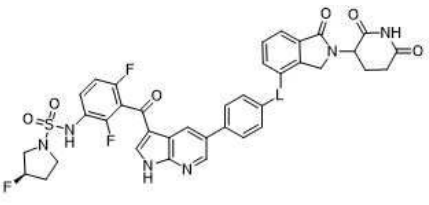
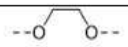
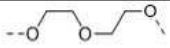
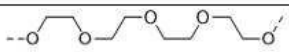
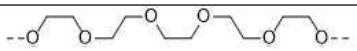
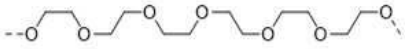
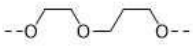
PROTAC-XII-55		966		
PROTAC-XII-56		942		
PROTAC-XII-57		942		
PROTAC-XII-58		956		
PROTAC-XII-59		956		
PROTAC-XII-60		956		
PROTAC-XII-61		954		
PROTAC-XII-62		956		
PROTAC-XII-63		956		
PROTAC-XII-64		956		
PROTAC-XII-65		954		
PROTAC-XII-66		980		
PROTAC-XII-67		956		
PROTAC-XII-68		956		
PROTAC-XII-69		956		
PROTAC-XII-70		772		

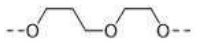
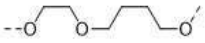
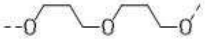
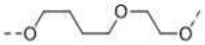
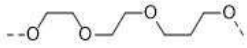
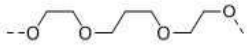
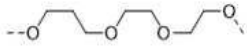
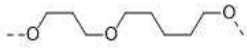
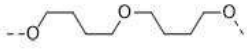
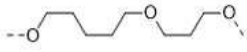
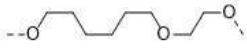
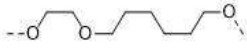
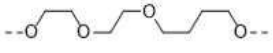
표 13

RAF 리간드 및 화학적 구조 
(PROTAC-XIII)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

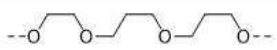
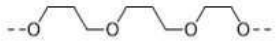
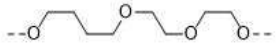
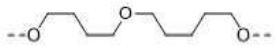
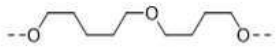
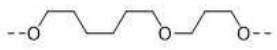
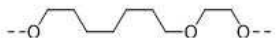
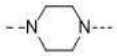
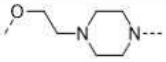
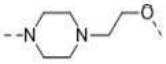
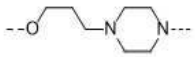
PROTAC-XIII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XIII-1		802		
PROTAC-XIII-2		846		
PROTAC-XIII-3		890		
PROTAC-XIII-4		934		
PROTAC-XIII-5		978		
PROTAC-XIII-6		1022		
PROTAC-XIII-7		786		
PROTAC-XIII-8		772		
PROTAC-XIII-9		786		
PROTAC-XIII-10		772		
PROTAC-XIII-11		816		
PROTAC-XIII-12		830		
PROTAC-XIII-13		860		

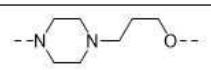
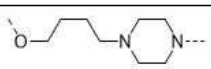
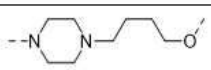
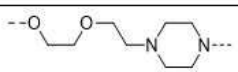
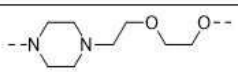
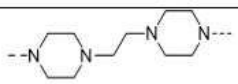
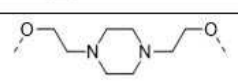
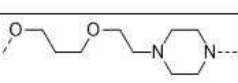
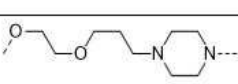
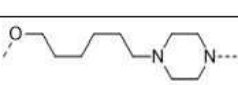
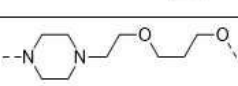
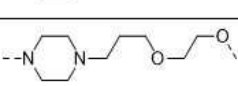
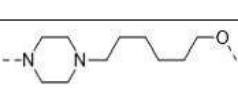
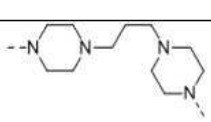
[2508]

[2509]

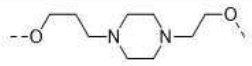
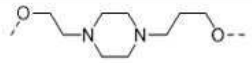
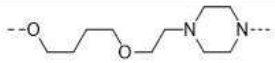
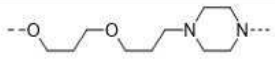
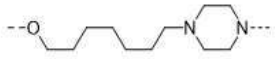
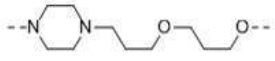
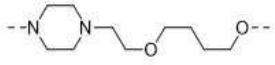
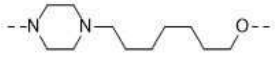
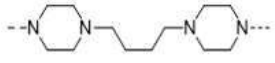
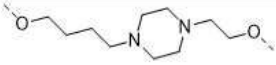
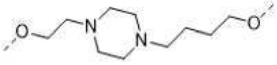
PROTAC-XIII-14		860		
PROTAC-XIII-15		858		
PROTAC-XIII-16		874		
PROTAC-XIII-17		874		
PROTAC-XIII-18		874		
PROTAC-XIII-19		904		
PROTAC-XIII-20		904		
PROTAC-XIII-21		904		
PROTAC-XIII-22		902		
PROTAC-XIII-23		902		
PROTAC-XIII-24		902		
PROTAC-XIII-25		902		
PROTAC-XIII-26		902		
PROTAC-XIII-27		918		

[2510]

PROTAC-XIII-28		918		
PROTAC-XIII-29		918		
PROTAC-XIII-30		918		
PROTAC-XIII-31		918		
PROTAC-XIII-32		916		
PROTAC-XIII-33		916		
PROTAC-XIII-34		916		
PROTAC-XIII-35		916		
PROTAC-XIII-36		916		
PROTAC-XIII-37		916		
PROTAC-XIII-38		826		
PROTAC-XIII-39		870		
PROTAC-XIII-40		870		
PROTAC-XIII-41		884		

PROTAC-XIII-42		884		
PROTAC-XIII-43		898		
PROTAC-XIII-44		898		
PROTAC-XIII-45		914		
PROTAC-XIII-46		914		
PROTAC-XIII-47		938		
PROTAC-XIII-48		914		
PROTAC-XIII-49		928		
PROTAC-XIII-50		928		
PROTAC-XIII-51		926		
PROTAC-XIII-52		928		
PROTAC-XIII-53		928		
PROTAC-XIII-54		926		
PROTAC-XIII-55		952		

[2511]

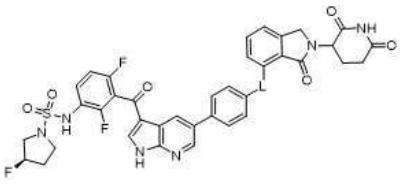
PROTAC-XIII-56		928		
PROTAC-XIII-57		928		
PROTAC-XIII-58		942		
PROTAC-XIII-59		942		
PROTAC-XIII-60		942		
PROTAC-XIII-61		940		
PROTAC-XIII-62		942		
PROTAC-XIII-63		942		
PROTAC-XIII-64		942		
PROTAC-XIII-65		940		
PROTAC-XIII-66		966		
PROTAC-XIII-67		942		
PROTAC-XIII-68		942		
PROTAC-XIII-69		942		

[2512]

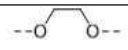
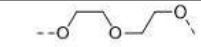
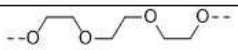
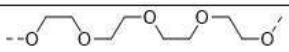
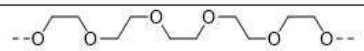
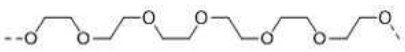
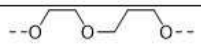
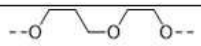
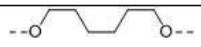
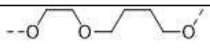
PROTAC-XIII-70		758		

[2513]

표 14

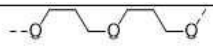
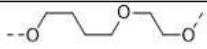
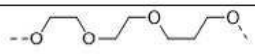
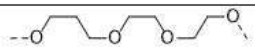
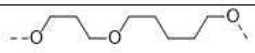
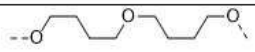
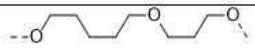
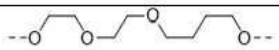
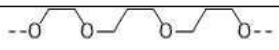
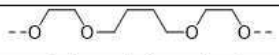
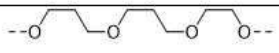
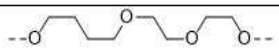
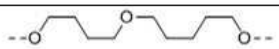
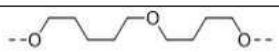
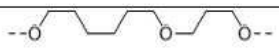
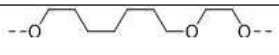
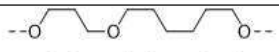
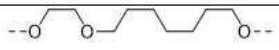
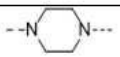
RAF 리간드 및 화학적 구조 

(PROTAC-XIV)를 가진 7-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

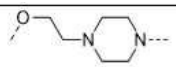
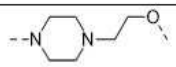
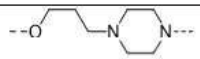
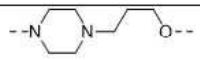
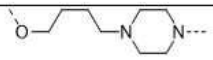
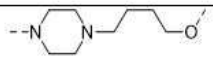
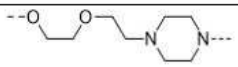
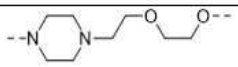
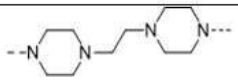
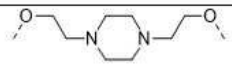
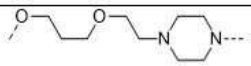
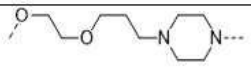
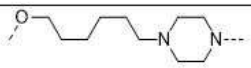
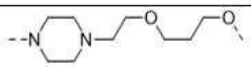
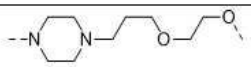
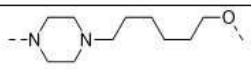
PROTAC-XIV 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XIV-1		802		
PROTAC-XIV-2		846		
PROTAC-XIV-3		890		
PROTAC-XIV-4		934		
PROTAC-XIV-5		978		
PROTAC-XIV-6		1022		
PROTAC-XIV-7		786		
PROTAC-XIV-8		772		
PROTAC-XIV-9		786		
PROTAC-XIV-10		772		
PROTAC-XIV-11		816		
PROTAC-XIV-12		830		
PROTAC-XIV-13		860		
PROTAC-XIV-14		860		
PROTAC-XIV-15		858		
PROTAC-XIV-16		874		

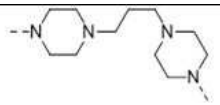
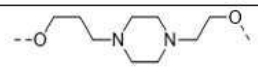
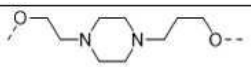
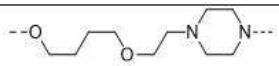
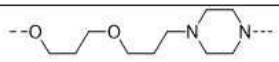
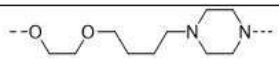
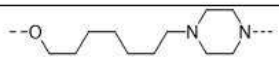
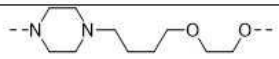
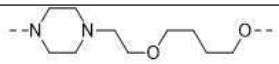
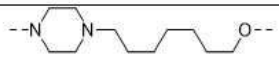
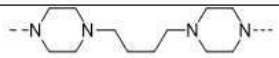
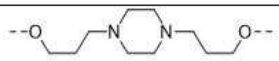
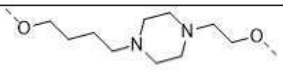
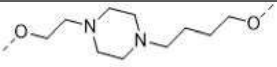
[2514]

[2515]

PROTAC-XIV-17		874		
PROTAC-XIV-18		874		
PROTAC-XIV-19		904		
PROTAC-XIV-20		904		
PROTAC-XIV-21		904		
PROTAC-XIV-22		902		
PROTAC-XIV-23		902		
PROTAC-XIV-24		902		
PROTAC-XIV-25		902		
PROTAC-XIV-26		902		
PROTAC-XIV-27		918		
PROTAC-XIV-28		918		
PROTAC-XIV-29		918		
PROTAC-XIV-30		918		
PROTAC-XIV-31		918		
PROTAC-XIV-32		916		
PROTAC-XIV-33		916		
PROTAC-XIV-34		916		
PROTAC-XIV-35		916		
PROTAC-XIV-36		916		
PROTAC-XIV-37		916		
PROTAC-XIV-38		826		

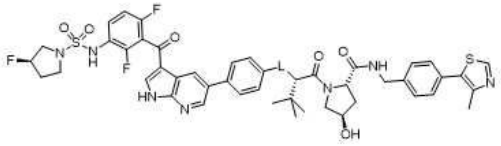
[2516]

PROTAC-XIV-39		870		
PROTAC-XIV-40		870		
PROTAC-XIV-41		884		
PROTAC-XIV-42		884		
PROTAC-XIV-43		898		
PROTAC-XIV-44		898		
PROTAC-XIV-45		914		
PROTAC-XIV-46		914		
PROTAC-XIV-47		938		
PROTAC-XIV-48		914		
PROTAC-XIV-49		928		
PROTAC-XIV-50		928		
PROTAC-XIV-51		926		
PROTAC-XIV-52		928		
PROTAC-XIV-53		928		
PROTAC-XIV-54		926		

PROTAC-XIV-55		952		
PROTAC-XIV-56		928		
PROTAC-XIV-57		928		
PROTAC-XIV-58		942		
PROTAC-XIV-59		942		
PROTAC-XIV-60		942		
PROTAC-XIV-61		940		
PROTAC-XIV-62		942		
PROTAC-XIV-63		942		
PROTAC-XIV-64		942		
PROTAC-XIV-65		940		
PROTAC-XIV-66		966		
PROTAC-XIV-67		942		
PROTAC-XIV-68		942		
PROTAC-XIV-69		942		
PROTAC-XIV-70		758		

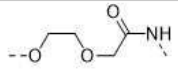
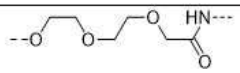
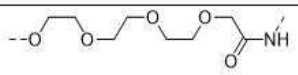
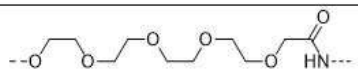
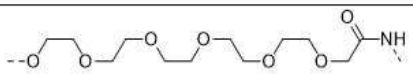
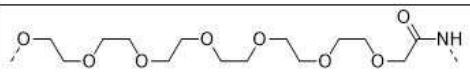
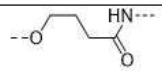
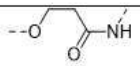
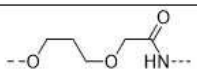
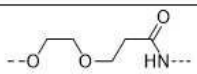
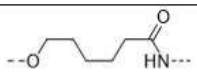
[2517]

표 15



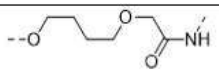
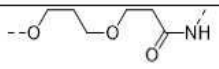
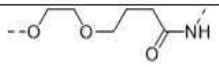
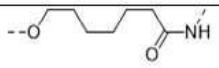
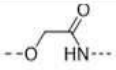
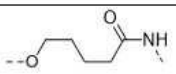
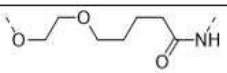
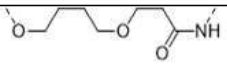
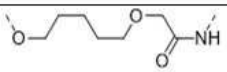
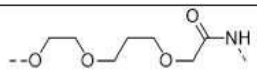
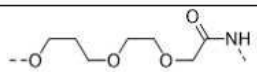
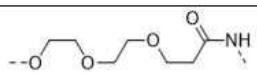
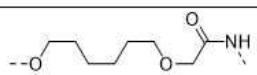
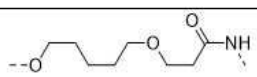
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XV)를 가진 좌측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

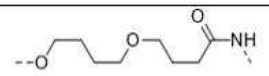
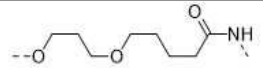
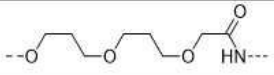
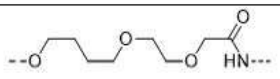
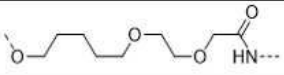
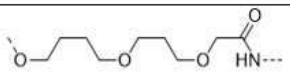
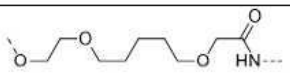
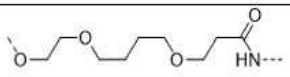
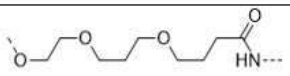
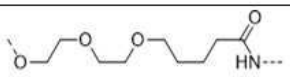
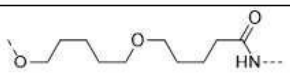
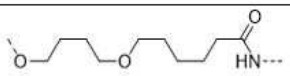
PROTAC-XV 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-XV-1		1030		
PROTAC-XV-2		1074	<1	≥10
PROTAC-XV-3		1118	<3	≥10
PROTAC-XV-4		1162	<1	≥10
PROTAC-XV-5		1206	<1	≥10
PROTAC-XV-6		1250	<1	≥10
PROTAC-XV-7		1014		
PROTAC-XV-8		1000		
PROTAC-XV-9		1044		
PROTAC-XV-10		1044		
PROTAC-XV-11		1042		

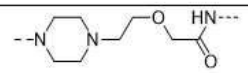
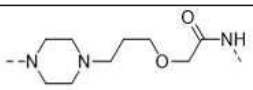
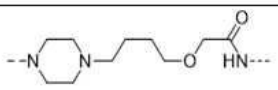
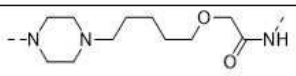
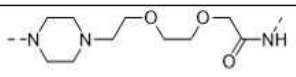
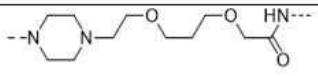
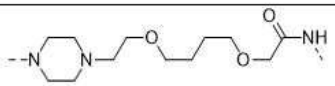
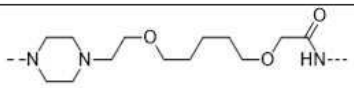
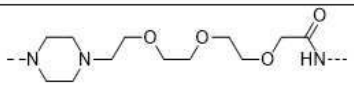
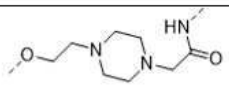
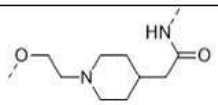
[2518]

[2519]

PROTAC-XV-12		1058		
PROTAC-XV-13		1058		
PROTAC-XV-14		1058		
PROTAC-XV-15		1056		
PROTAC-XV-16		986		
PROTAC-XV-17		1028		
PROTAC-XV-18		1072		
PROTAC-XV-19		1072		
PROTAC-XV-20		1072		
PROTAC-XV-21		1072		
PROTAC-XV-22		1088		
PROTAC-XV-23		1088		
PROTAC-XV-24		1088		
PROTAC-XV-25		1086		
PROTAC-XV-26		1086		

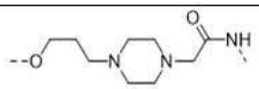
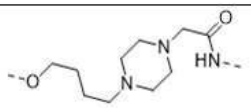
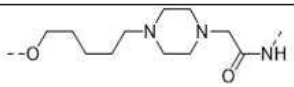
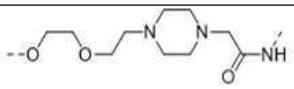
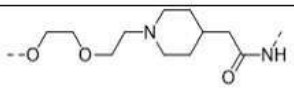
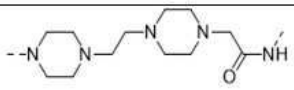
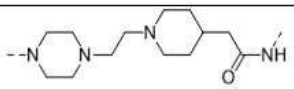
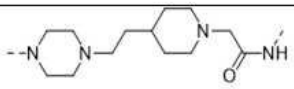
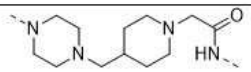
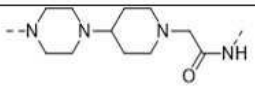
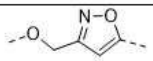
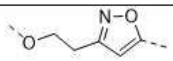
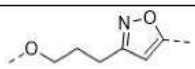
[2520]

PROTAC-XV-27		1086		
PROTAC-XV-28		1086		
PROTAC-XV-29		1086		
PROTAC-XV-30		1102		
PROTAC-XV-31		1102	<1	≥10
PROTAC-XV-32		1102		
PROTAC-XV-33		1116		
PROTAC-XV-34		1116		
PROTAC-XV-35		1116		
PROTAC-XV-36		1116		
PROTAC-XV-37		1116		
PROTAC-XV-38		1116		
PROTAC-XV-39		1116		
PROTAC-XV-40		1114		
PROTAC-XV-41		1114		

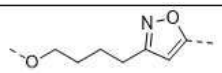
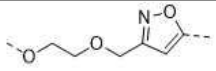
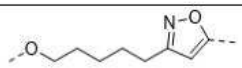
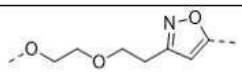
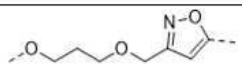
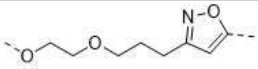
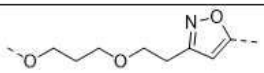
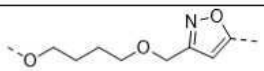
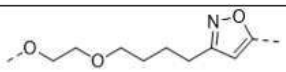
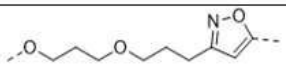
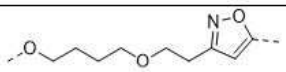
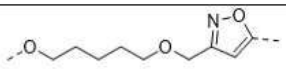
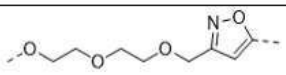
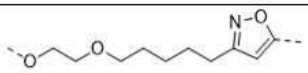
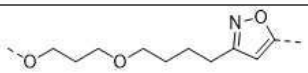
PROTAC-XV-42		1114		
PROTAC-XV-43		1114		
PROTAC-XV-44		1098		
PROTAC-XV-45		1112		
PROTAC-XV-46		1126		
PROTAC-XV-47		1140		
PROTAC-XV-48		1142		
PROTAC-XV-49		1156		
PROTAC-XV-50		1170		
PROTAC-XV-51		1184		
PROTAC-XV-52		1186		
PROTAC-XV-53		1098		
PROTAC-XV-54		1097		

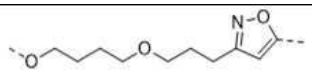
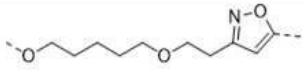
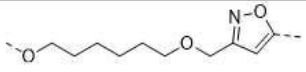
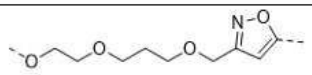
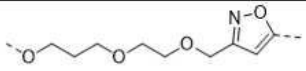
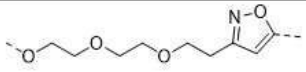
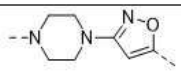
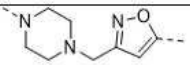
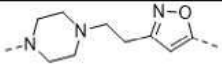
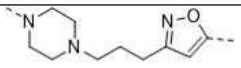
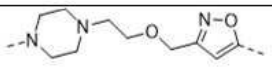
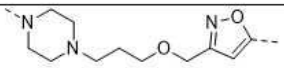
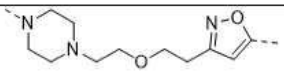
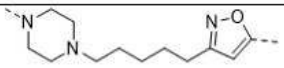
[2521]

[2522]

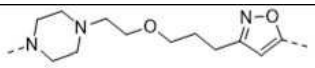
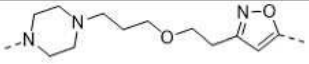
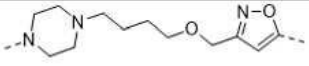
PROTAC-XV-55		1112		
PROTAC-XV-56		1126		
PROTAC-XV-57		1140		
PROTAC-XV-58		1142		
PROTAC-XV-59		1141		
PROTAC-XV-60		1166		
PROTAC-XV-61		1165		
PROTAC-XV-62		1165		
PROTAC-XV-63		1151		
PROTAC-XV-64		1137		
PROTAC-XV-65		1010		
PROTAC-XV-66		1024		
PROTAC-XV-67		1038		

[2523]

PROTAC-XV-68		1052		
PROTAC-XV-69		1054		
PROTAC-XV-70		1066		
PROTAC-XV-71		1068		
PROTAC-XV-72		1068		
PROTAC-XV-73		1082		
PROTAC-XV-74		1082		
PROTAC-XV-75		1082		
PROTAC-XV-76		1096		
PROTAC-XV-77		1096		
PROTAC-XV-78		1096		
PROTAC-XV-79		1096		
PROTAC-XV-80		1098		
PROTAC-XV-81		1110		
PROTAC-XV-82		1110		

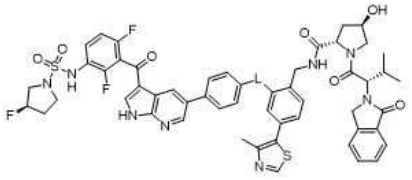
PROTAC-XV-83		1110		
PROTAC-XV-84		1110		
PROTAC-XV-85		1110		
PROTAC-XV-86		1112		
PROTAC-XV-87		1112		
PROTAC-XV-88		1112		
PROTAC-XV-89		1064		
PROTAC-XV-90		1078		
PROTAC-XV-91		1092		
PROTAC-XV-92		1106		
PROTAC-XV-93		1120		
PROTAC-XV-94		1122		
PROTAC-XV-95		1136		
PROTAC-XV-96		1136		
PROTAC-XV-97		1134		
PROTAC-XV-98		1148		

[2524]

PROTAC-XV-99		1150		
PROTAC-XV-100		1150		
PROTAC-XV-101		1150		

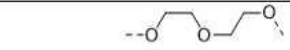
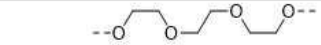
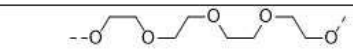
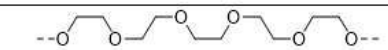
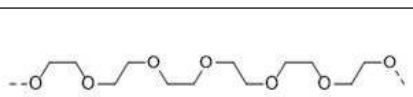
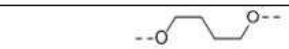
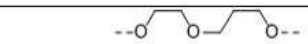
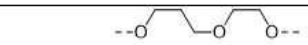
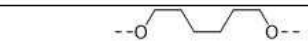
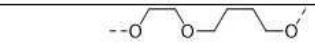
[2525]

표 16



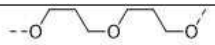
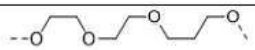
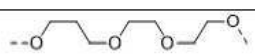
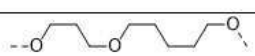
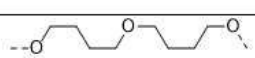
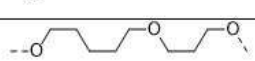
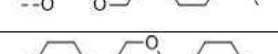
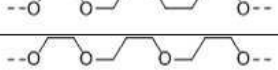
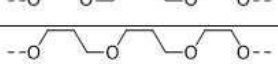
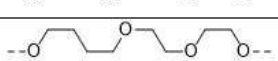
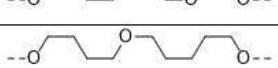
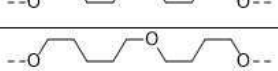
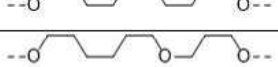
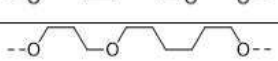
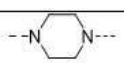
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XVI)를 가진 우측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

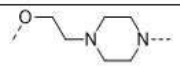
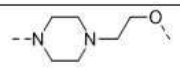
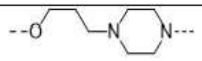
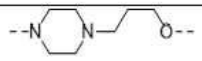
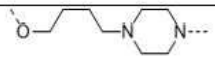
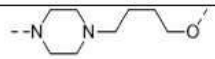
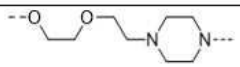
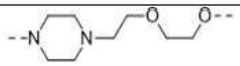
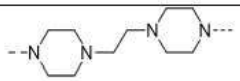
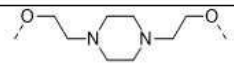
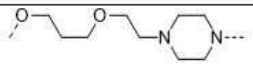
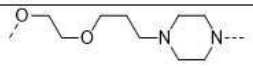
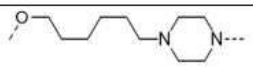
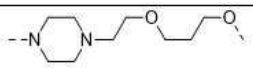
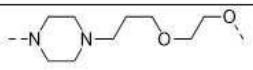
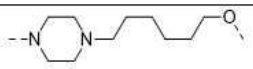
PROTAC-XVI 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XVI-1		1090		
PROTAC-XVI-2		1134	>1	<10
PROTAC-XVI-3		1178	<1	≥10
PROTAC-XVI-4		1222	<1	≥10
PROTAC-XVI-5		1266	<3	≥10
PROTAC-XVI-6		1310	<3	≥10
PROTAC-XVI-7		1074		
PROTAC-XVI-8		1060		
PROTAC-XVI-9		1074		
PROTAC-XVI-10		1060		
PROTAC-XVI-11		1104		
PROTAC-XVI-12		1118		
PROTAC-XVI-13		1148		
PROTAC-XVI-14		1148		
PROTAC-XVI-15		1146		
PROTAC-XVI-16		1162		

[2526]

[2527]

PROTAC-XVI-17		1162		
PROTAC-XVI-18		1162		
PROTAC-XVI-19		1192		
PROTAC-XVI-20		1192		
PROTAC-XVI-21		1192		
PROTAC-XVI-22		1190		
PROTAC-XVI-23		1190		
PROTAC-XVI-24		1190		
PROTAC-XVI-25		1190		
PROTAC-XVI-26		1190		
PROTAC-XVI-27		1206		
PROTAC-XVI-28		1206		
PROTAC-XVI-29		1206		
PROTAC-XVI-30		1206		
PROTAC-XVI-31		1206		
PROTAC-XVI-32		1204		
PROTAC-XVI-33		1204		
PROTAC-XVI-34		1204		
PROTAC-XVI-35		1204		
PROTAC-XVI-36		1204		
PROTAC-XVI-37		1204		
PROTAC-XVI-38		1114		

[2528]

PROTAC-XVI-39		1158		
PROTAC-XVI-40		1158		
PROTAC-XVI-41		1172		
PROTAC-XVI-42		1172		
PROTAC-XVI-43		1186		
PROTAC-XVI-44		1186		
PROTAC-XVI-45		1202		
PROTAC-XVI-46		1202		
PROTAC-XVI-47		1226		
PROTAC-XVI-48		1202		
PROTAC-XVI-49		1216		
PROTAC-XVI-50		1216		
PROTAC-XVI-51		1214		
PROTAC-XVI-52		1216		
PROTAC-XVI-53		1216		
PROTAC-XVI-54		1214		

[2529]

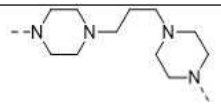
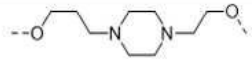
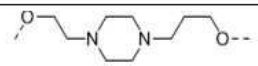
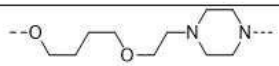
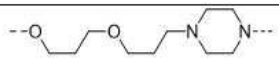
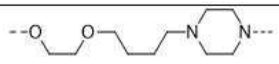
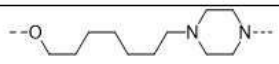
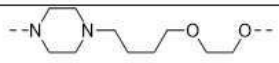
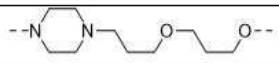
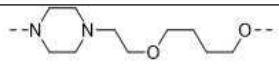
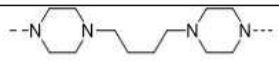
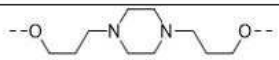
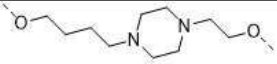
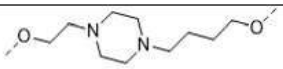
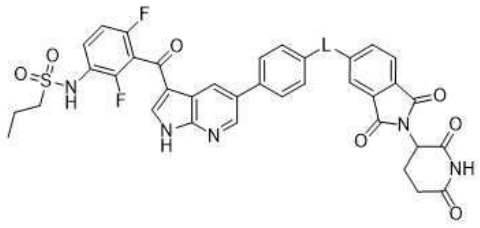
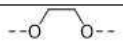
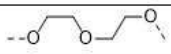
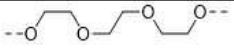
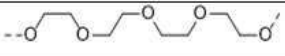
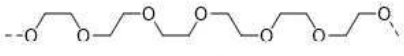
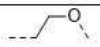
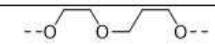
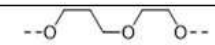
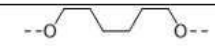
PROTAC-XVI-55		1240		
PROTAC-XVI-56		1216		
PROTAC-XVI-57		1216		
PROTAC-XVI-58		1230		
PROTAC-XVI-59		1230		
PROTAC-XVI-60		1230		
PROTAC-XVI-61		1228		
PROTAC-XVI-62		1230		
PROTAC-XVI-63		1230		
PROTAC-XVI-64		1230		
PROTAC-XVI-65		1228		
PROTAC-XVI-66		1254		
PROTAC-XVI-67		1230		
PROTAC-XVI-68		1230		
PROTAC-XVI-69		1230		
PROTAC-XVI-70		1046		

표 17



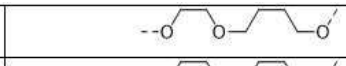
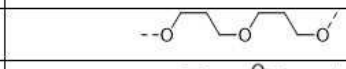
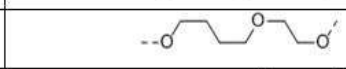
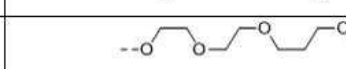
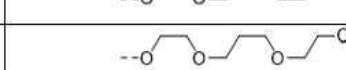
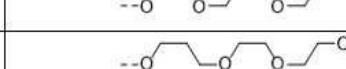
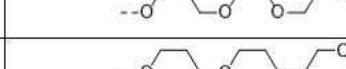
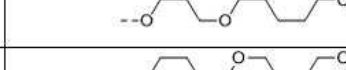
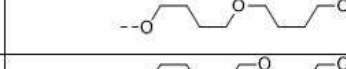
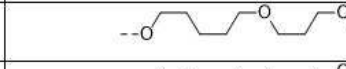
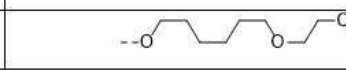
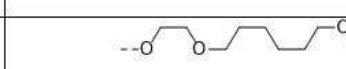
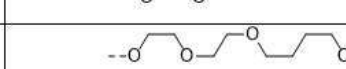
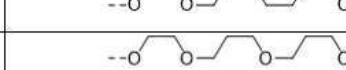
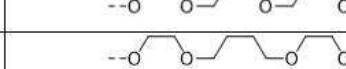
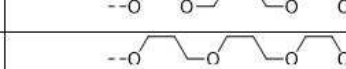
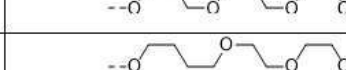
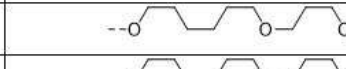
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XVII)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

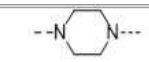
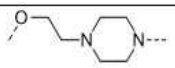
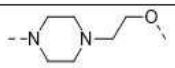
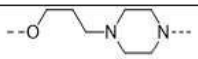
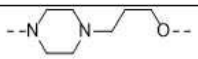
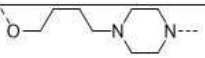
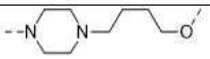
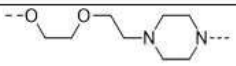
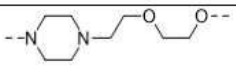
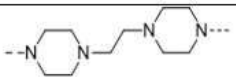
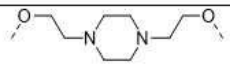
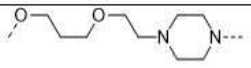
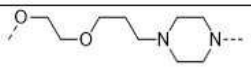
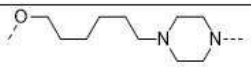
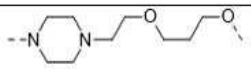
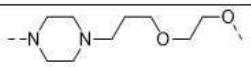
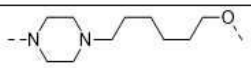
PROTAC-XVII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XVII-1		771		
PROTAC-XVII-2		815		
PROTAC-XVII-3		859		
PROTAC-XVII-4		903		
PROTAC-XVII-5		947		
PROTAC-XVII-6		991		
PROTAC-XVII-7		755		
PROTAC-XVII-8		741		
PROTAC-XVII-9		755		
PROTAC-XVII-10		741		
PROTAC-XVII-11		785		
PROTAC-XVII-12		799		
PROTAC-XVII-13		829		
PROTAC-XVII-14		829		
PROTAC-XVII-15		827		

[2530]

[2531]

PROTAC-XVII-16		843		
PROTAC-XVII-17		843		
PROTAC-XVII-18		843		
PROTAC-XVII-19		873		
PROTAC-XVII-20		873		
PROTAC-XVII-21		873		
PROTAC-XVII-22		871		
PROTAC-XVII-23		871		
PROTAC-XVII-24		871		
PROTAC-XVII-25		871		
PROTAC-XVII-26		871		
PROTAC-XVII-27		887		
PROTAC-XVII-28		887		
PROTAC-XVII-29		887		
PROTAC-XVII-30		887		
PROTAC-XVII-31		887		
PROTAC-XVII-32		885		
PROTAC-XVII-33		885		
PROTAC-XVII-34		885		
PROTAC-XVII-35		885		
PROTAC-XVII-36		885		
PROTAC-XVII-37		885		

[2532]

PROTAC-XVII-38		795		
PROTAC-XVII-39		839		
PROTAC-XVII-40		839		
PROTAC-XVII-41		853		
PROTAC-XVII-42		853		
PROTAC-XVII-43		867		
PROTAC-XVII-44		867		
PROTAC-XVII-45		883		
PROTAC-XVII-46		883		
PROTAC-XVII-47		907		
PROTAC-XVII-48		883		
PROTAC-XVII-49		897		
PROTAC-XVII-50		897		
PROTAC-XVII-51		895		
PROTAC-XVII-52		897		
PROTAC-XVII-53		897		
PROTAC-XVII-54		895		

[2533]

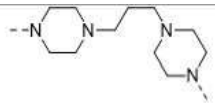
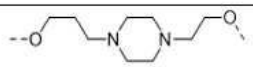
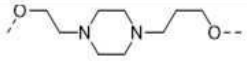
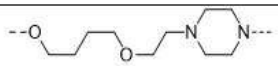
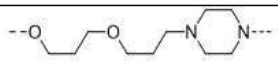
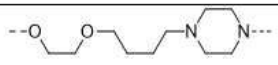
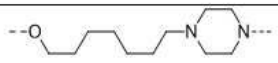
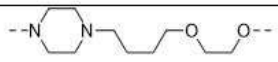
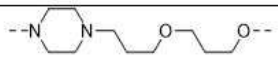
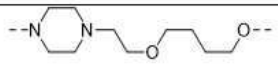
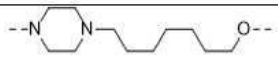
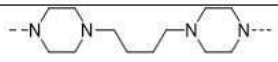
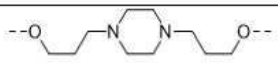
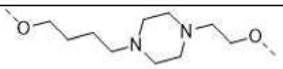
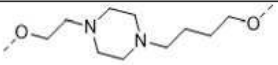
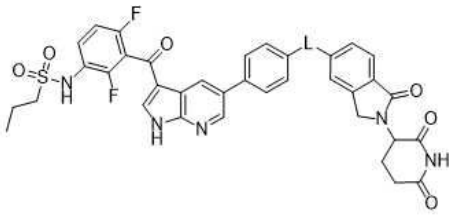
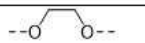
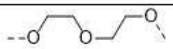
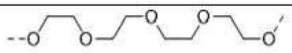
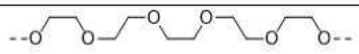
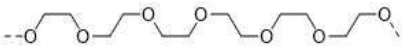
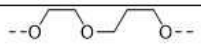
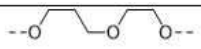
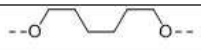
PROTAC-XVII-55		921		
PROTAC-XVII-56		897		
PROTAC-XVII-57		897		
PROTAC-XVII-58		911		
PROTAC-XVII-59		911		
PROTAC-XVII-60		911		
PROTAC-XVII-61		909		
PROTAC-XVII-62		911		
PROTAC-XVII-63		911		
PROTAC-XVII-64		911		
PROTAC-XVII-65		909		
PROTAC-XVII-66		935		
PROTAC-XVII-67		911		
PROTAC-XVII-68		911		
PROTAC-XVII-69		911		
PROTAC-XVII-70		727		

표 18



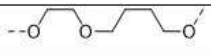
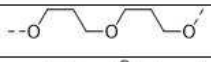
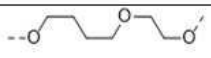
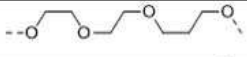
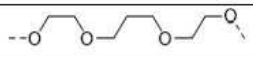
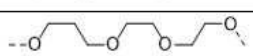
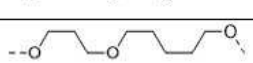
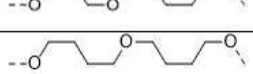
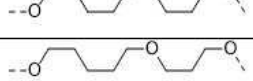
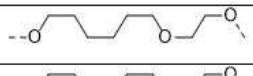
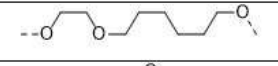
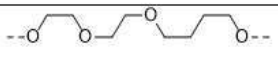
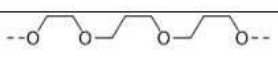
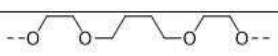
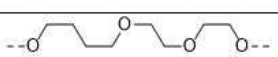
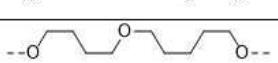
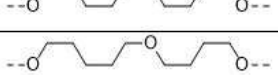
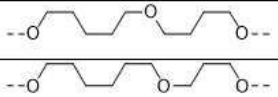
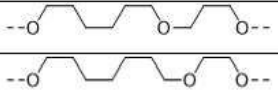
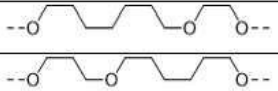
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XVIII)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

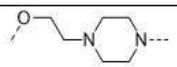
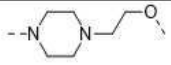
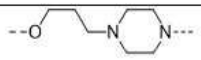
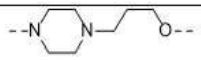
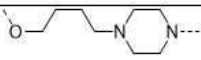
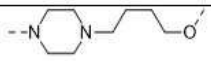
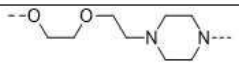
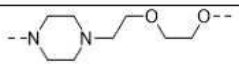
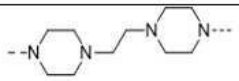
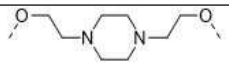
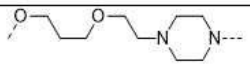
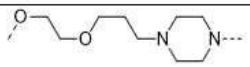
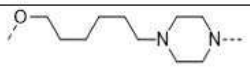
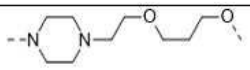
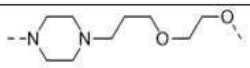
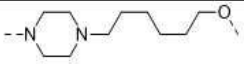
PROTAC-XVIII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-XVIII-1		757		
PROTAC-XVIII-2		801		
PROTAC-XVIII-3		845		
PROTAC-XVIII-4		889		
PROTAC-XVIII-5		933		
PROTAC-XVIII-6		977		
PROTAC-XVIII-7		741		
PROTAC-XVIII-8		727		
PROTAC-XVIII-9		741		
PROTAC-XVIII-10		727		
PROTAC-XVIII-11		771		
PROTAC-XVIII-12		785		
PROTAC-XVIII-13		815		
PROTAC-XVIII-14		815		
PROTAC-XVIII-15		813		

[2534]

[2535]

PROTAC-XVIII-16		829		
PROTAC-XVIII-17		829		
PROTAC-XVIII-18		829		
PROTAC-XVIII-19		859		
PROTAC-XVIII-20		859		
PROTAC-XVIII-21		859		
PROTAC-XVIII-22		857		
PROTAC-XVIII-23		857		
PROTAC-XVIII-24		857		
PROTAC-XVIII-25		857		
PROTAC-XVIII-26		857		
PROTAC-XVIII-27		873		
PROTAC-XVIII-28		873		
PROTAC-XVIII-29		873		
PROTAC-XVIII-30		873		
PROTAC-XVIII-31		873		
PROTAC-XVIII-32		871		
PROTAC-XVIII-33		871		
PROTAC-XVIII-34		871		
PROTAC-XVIII-35		871		
PROTAC-XVIII-36		871		
PROTAC-XVIII-37		871		

[2536]

PROTAC-XVIII-38		781		
PROTAC-XVIII-39		825		
PROTAC-XVIII-40		825		
PROTAC-XVIII-41		839		
PROTAC-XVIII-42		839		
PROTAC-XVIII-43		853		
PROTAC-XVIII-44		853		
PROTAC-XVIII-45		869		
PROTAC-XVIII-46		869		
PROTAC-XVIII-47		893		
PROTAC-XVIII-48		869		
PROTAC-XVIII-49		883		
PROTAC-XVIII-50		883		
PROTAC-XVIII-51		881		
PROTAC-XVIII-52		883		
PROTAC-XVIII-53		883		
PROTAC-XVIII-54		881		

[2537]

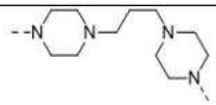
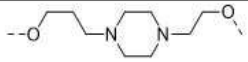
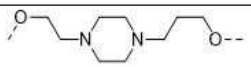
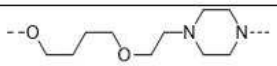
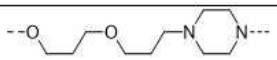
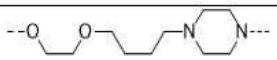
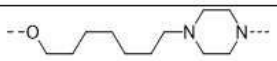
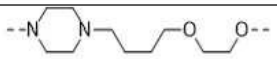
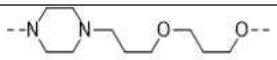
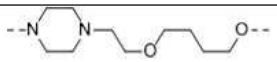
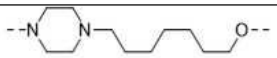
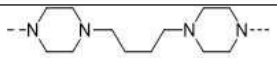
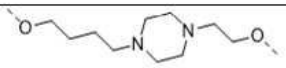
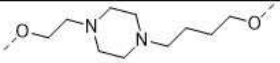
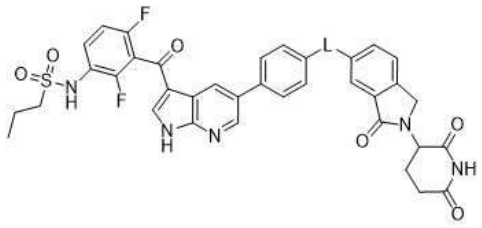
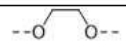
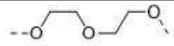
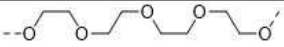
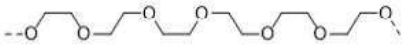
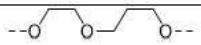
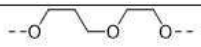
PROTAC-XVIII-55		907		
PROTAC-XVIII-56		883		
PROTAC-XVIII-57		883		
PROTAC-XVIII-58		897		
PROTAC-XVIII-59		897		
PROTAC-XVIII-60		897		
PROTAC-XVIII-61		895		
PROTAC-XVIII-62		897		
PROTAC-XVIII-63		897		
PROTAC-XVIII-64		897		
PROTAC-XVIII-65		895		
PROTAC-XVIII-66		921		
PROTAC-XVIII-67		897		
PROTAC-XVIII-68		897		
PROTAC-XVIII-69		897		
PROTAC-XVIII-70		713		

표 19



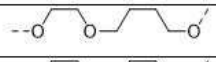
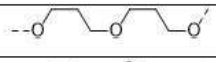
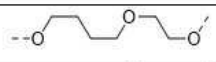
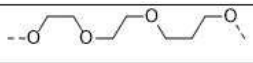
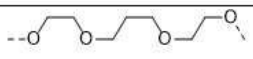
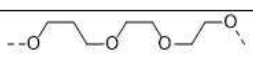
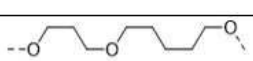
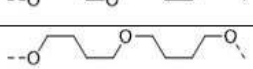
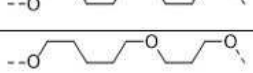
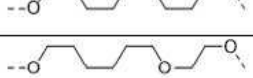
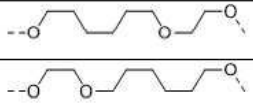
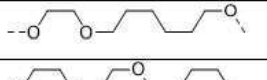
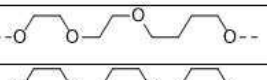
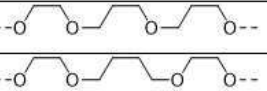
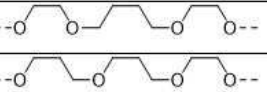
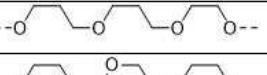
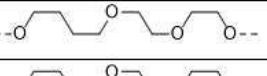
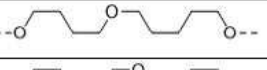
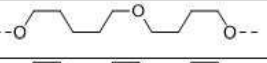
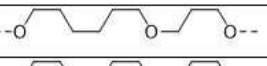
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XIX)를 가진 6-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

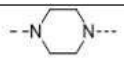
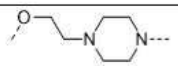
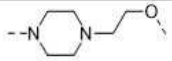
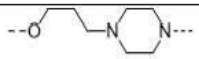
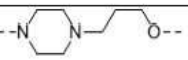
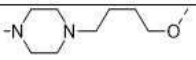
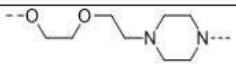
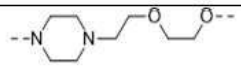
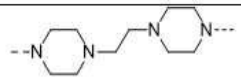
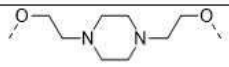
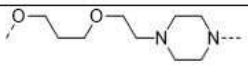
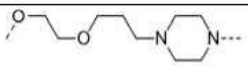
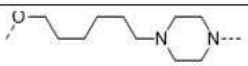
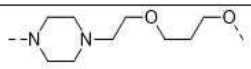
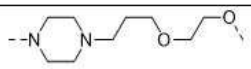
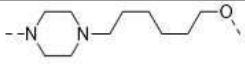
PROTAC-XIX 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XIX-1		757		
PROTAC-XIX-2		801		
PROTAC-XIX-3		845		
PROTAC-XIX-4		889		
PROTAC-XIX-5		933		
PROTAC-XIX-6		977		
PROTAC-XIX-7		741		
PROTAC-XIX-8		727		
PROTAC-XIX-9		741		
PROTAC-XIX-10		727		
PROTAC-XIX-11		771		
PROTAC-XIX-12		785		
PROTAC-XIX-13		815		
PROTAC-XIX-14		815		
PROTAC-XIX-15		813		

[2538]

[2539]

PROTAC-XIX-16		829		
PROTAC-XIX-17		829		
PROTAC-XIX-18		829		
PROTAC-XIX-19		859		
PROTAC-XIX-20		859		
PROTAC-XIX-21		859		
PROTAC-XIX-22		857		
PROTAC-XIX-23		857		
PROTAC-XIX-24		857		
PROTAC-XIX-25		857		
PROTAC-XIX-26		857		
PROTAC-XIX-27		873		
PROTAC-XIX-28		873		
PROTAC-XIX-29		873		
PROTAC-XIX-30		873		
PROTAC-XIX-31		873		
PROTAC-XIX-32		871		
PROTAC-XIX-33		871		
PROTAC-XIX-34		871		
PROTAC-XIX-35		871		
PROTAC-XIX-36		871		
PROTAC-XIX-37		871		

[2540]

PROTAC-XIX-38		781		
PROTAC-XIX-39		825		
PROTAC-XIX-40		825		
PROTAC-XIX-41		839		
PROTAC-XIX-42		839		
PROTAC-XIX-43		853		
PROTAC-XIX-44		853		
PROTAC-XIX-45		869		
PROTAC-XIX-46		869		
PROTAC-XIX-47		893		
PROTAC-XIX-48		869		
PROTAC-XIX-49		883		
PROTAC-XIX-50		883		
PROTAC-XIX-51		881		
PROTAC-XIX-52		883		
PROTAC-XIX-53		883		
PROTAC-XIX-54		881		

[2541]

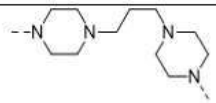
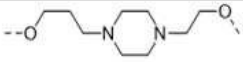
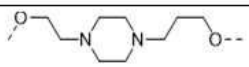
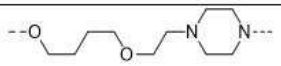
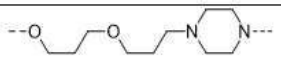
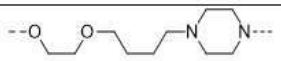
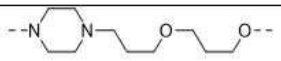
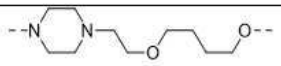
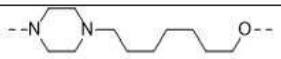
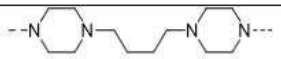
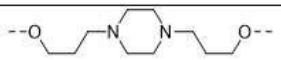
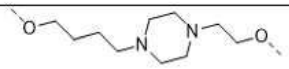
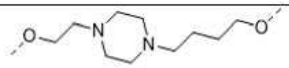
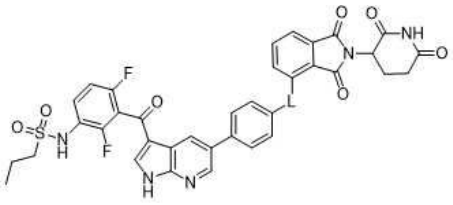
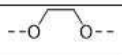
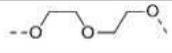
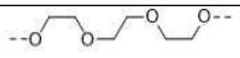
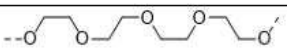
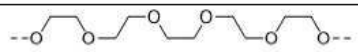
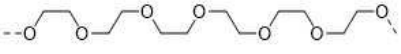
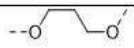
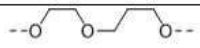
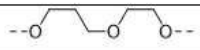
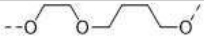
PROTAC-XIX-55		907		
PROTAC-XIX-56		883		
PROTAC-XIX-57		883		
PROTAC-XIX-58		897		
PROTAC-XIX-59		897		
PROTAC-XIX-60		897		
PROTAC-XIX-61		895		
PROTAC-XIX-62		897		
PROTAC-XIX-63		897		
PROTAC-XIX-64		897		
PROTAC-XIX-65		895		
PROTAC-XIX-66		921		
PROTAC-XIX-67		897		
PROTAC-XIX-68		897		
PROTAC-XIX-69		897		
PROTAC-XIX-70		713		

표 20

RAF 리간드 및 화학적 구조

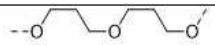
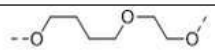
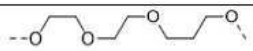
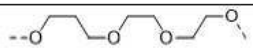
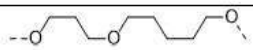
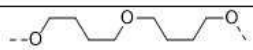
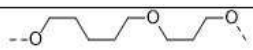
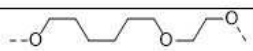
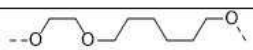
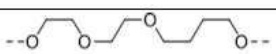
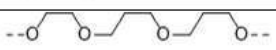
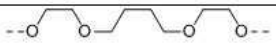
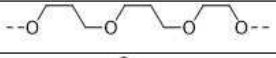
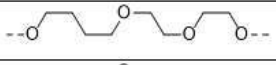
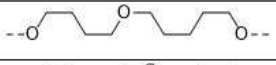
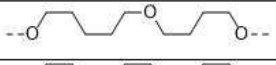
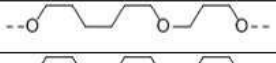
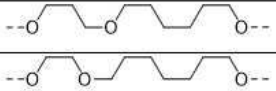
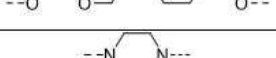
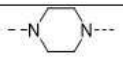


(PROTAC-XX)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

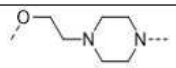
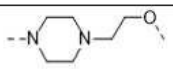
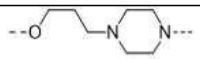
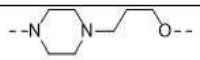
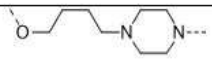
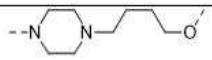
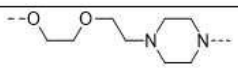
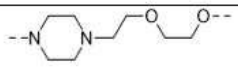
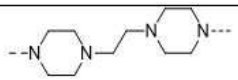
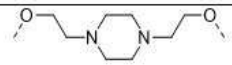
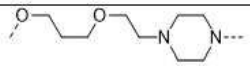
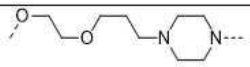
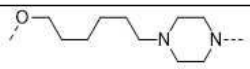
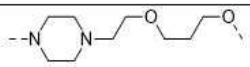
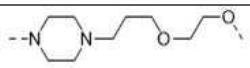
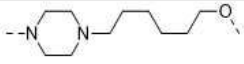
PROTAC-XX 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XX-1		771		
PROTAC-XX-2		815		
PROTAC-XX-3		859		
PROTAC-XX-4		903		
PROTAC-XX-5		947		
PROTAC-XX-6		991		
PROTAC-XX-7		755		
PROTAC-XX-8		741		
PROTAC-XX-9		755		
PROTAC-XX-10		741		
PROTAC-XX-11		785		
PROTAC-XX-12		799		
PROTAC-XX-13		829		
PROTAC-XX-14		829		
PROTAC-XX-15		827		
PROTAC-XX-16		843		

[2542]

[2543]

PROTAC-XX-17		843		
PROTAC-XX-18		843		
PROTAC-XX-19		873		
PROTAC-XX-20		873		
PROTAC-XX-21		873		
PROTAC-XX-22		871		
PROTAC-XX-23		871		
PROTAC-XX-24		871		
PROTAC-XX-25		871		
PROTAC-XX-26		871		
PROTAC-XX-27		887		
PROTAC-XX-28		887		
PROTAC-XX-29		887		
PROTAC-XX-30		887		
PROTAC-XX-31		887		
PROTAC-XX-32		885		
PROTAC-XX-33		885		
PROTAC-XX-34		885		
PROTAC-XX-35		885		
PROTAC-XX-36		885		
PROTAC-XX-37		885		
PROTAC-XX-38		795		

[2544]

PROTAC-XX-39		839		
PROTAC-XX-40		839		
PROTAC-XX-41		853		
PROTAC-XX-42		853		
PROTAC-XX-43		867		
PROTAC-XX-44		867		
PROTAC-XX-45		883		
PROTAC-XX-46		883		
PROTAC-XX-47		907		
PROTAC-XX-48		883		
PROTAC-XX-49		897		
PROTAC-XX-50		897		
PROTAC-XX-51		895		
PROTAC-XX-52		897		
PROTAC-XX-53		897		
PROTAC-XX-54		895		

[2545]

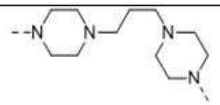
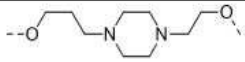
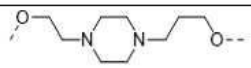
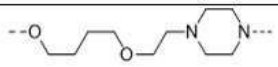
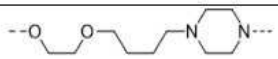
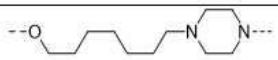
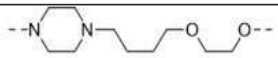
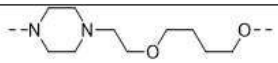
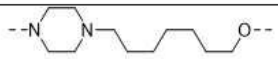
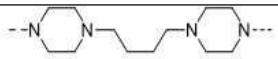
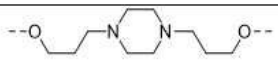
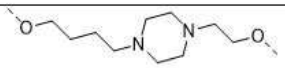
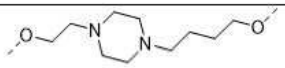
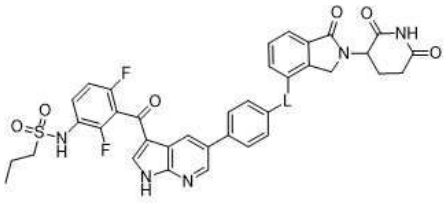
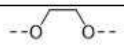
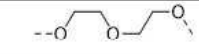
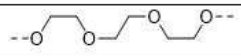
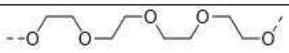
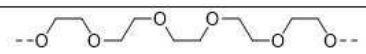
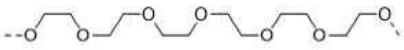
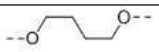
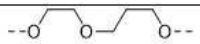
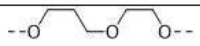
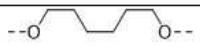
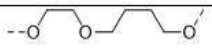
PROTAC-XX-55		921		
PROTAC-XX-56		897		
PROTAC-XX-57		897		
PROTAC-XX-58		911		
PROTAC-XX-59		911		
PROTAC-XX-60		911		
PROTAC-XX-61		909		
PROTAC-XX-62		911		
PROTAC-XX-63		911		
PROTAC-XX-64		911		
PROTAC-XX-65		909		
PROTAC-XX-66		935		
PROTAC-XX-67		911		
PROTAC-XX-68		911		
PROTAC-XX-69		911		
PROTAC-XX-70		727		

표 21

RAF 리간드 및 화학적 구조

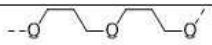
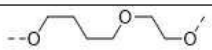
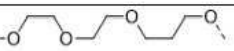
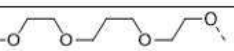
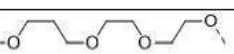
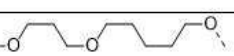
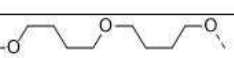
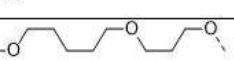
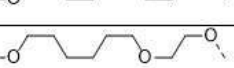
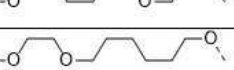
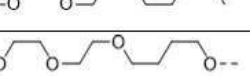
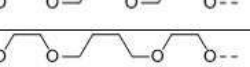
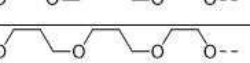
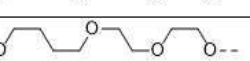
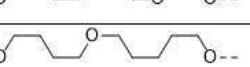
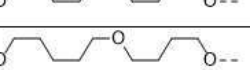
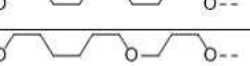
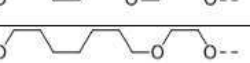
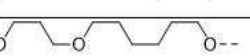
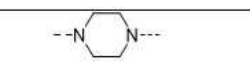


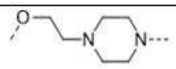
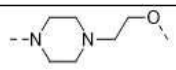
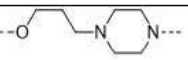
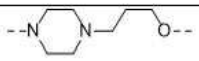
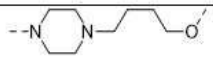
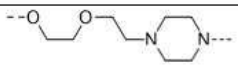
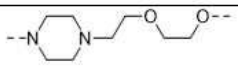
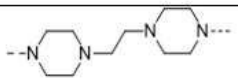
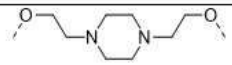
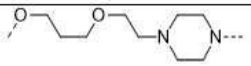
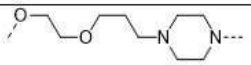
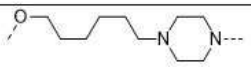
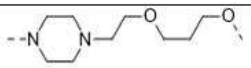
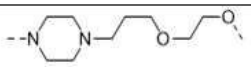
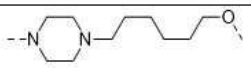
(PROTAC-XXI)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XXI 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXI-1		757		
PROTAC-XXI-2		801		
PROTAC-XXI-3		845		
PROTAC-XXI-4		889		
PROTAC-XXI-5		933		
PROTAC-XXI-6		977		
PROTAC-XXI-7		741		
PROTAC-XXI-8		727		
PROTAC-XXI-9		741		
PROTAC-XXI-10		727		
PROTAC-XXI-11		771		
PROTAC-XXI-12		785		
PROTAC-XXI-13		815		
PROTAC-XXI-14		815		
PROTAC-XXI-15		813		
PROTAC-XXI-16		829		

[2546]

[2547]

PROTAC-XXI-17		829		
PROTAC-XXI-18		829		
PROTAC-XXI-19		859		
PROTAC-XXI-20		859		
PROTAC-XXI-21		859		
PROTAC-XXI-22		857		
PROTAC-XXI-23		857		
PROTAC-XXI-24		857		
PROTAC-XXI-25		857		
PROTAC-XXI-26		857		
PROTAC-XXI-27		873		
PROTAC-XXI-28		873		
PROTAC-XXI-29		873		
PROTAC-XXI-30		873		
PROTAC-XXI-31		873		
PROTAC-XXI-32		871		
PROTAC-XXI-33		871		
PROTAC-XXI-34		871		
PROTAC-XXI-35		871		
PROTAC-XXI-36		871		
PROTAC-XXI-37		871		
PROTAC-XXI-38		781		

PROTAC-XXI-39		825		
PROTAC-XXI-40		825		
PROTAC-XXI-41		839		
PROTAC-XXI-42		839		
PROTAC-XXI-43		853		
PROTAC-XXI-44		853		
PROTAC-XXI-45		869		
PROTAC-XXI-46		869		
PROTAC-XXI-47		893		
PROTAC-XXI-48		869		
PROTAC-XXI-49		883		
PROTAC-XXI-50		883		
PROTAC-XXI-51		881		
PROTAC-XXI-52		883		
PROTAC-XXI-53		883		
PROTAC-XXI-54		881		

[2548]

[2549]

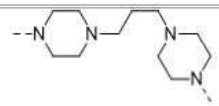
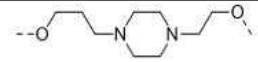
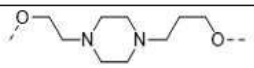
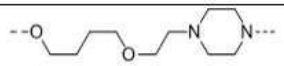
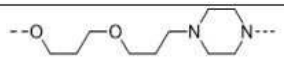
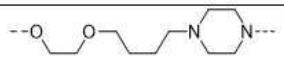
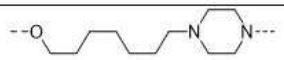
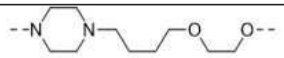
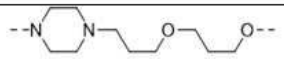
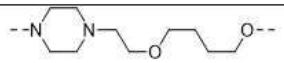
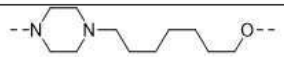
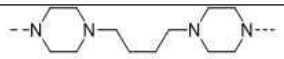
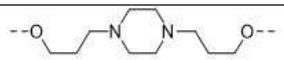
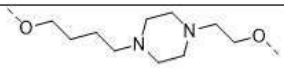
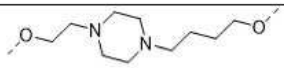
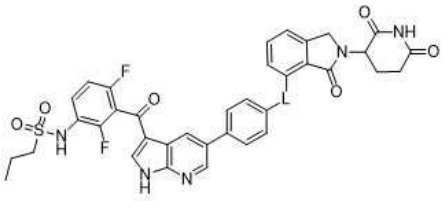
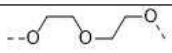
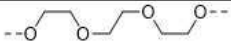
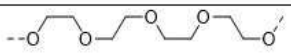
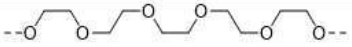
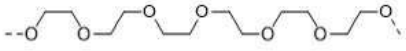
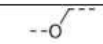
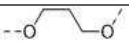
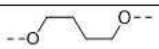
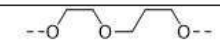
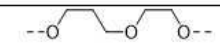
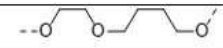
PROTAC-XXI-55		907		
PROTAC-XXI-56		883		
PROTAC-XXI-57		883		
PROTAC-XXI-58		897		
PROTAC-XXI-59		897		
PROTAC-XXI-60		897		
PROTAC-XXI-61		895		
PROTAC-XXI-62		897		
PROTAC-XXI-63		897		
PROTAC-XXI-64		897		
PROTAC-XXI-65		895		
PROTAC-XXI-66		921		
PROTAC-XXI-67		897		
PROTAC-XXI-68		897		
PROTAC-XXI-69		897		
PROTAC-XXI-70		713		

표 22

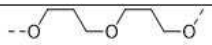
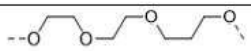
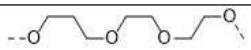
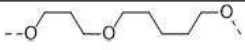
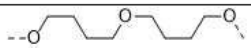
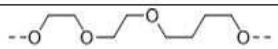
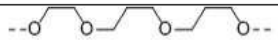
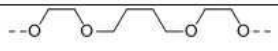
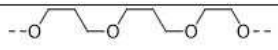
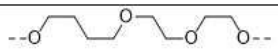
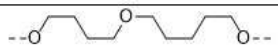
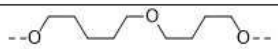
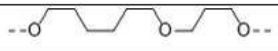
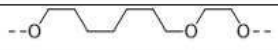
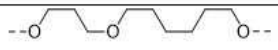
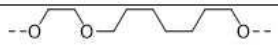
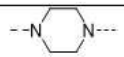
RAF 리간드 및 화학적 구조 

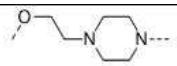
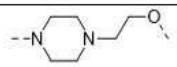
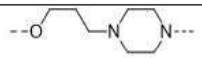
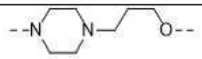
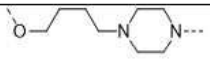
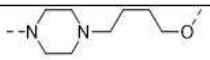
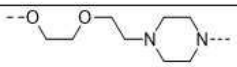
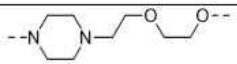
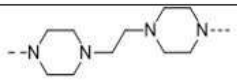
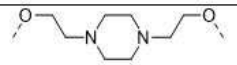
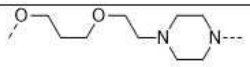
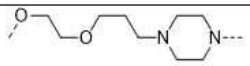
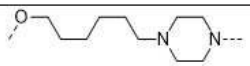
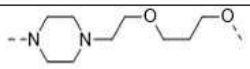
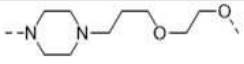
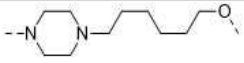
(PROTAC-XXII)를 가진 7-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XXII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXII-1		757		
PROTAC-XXII-2		801		
PROTAC-XXII-3		845		
PROTAC-XXII-4		889		
PROTAC-XXII-5		933		
PROTAC-XXII-6		977		
PROTAC-XXII-7		741		
PROTAC-XXII-8		727		
PROTAC-XXII-9		741		
PROTAC-XXII-10		727		
PROTAC-XXII-11		771		
PROTAC-XXII-12		785		
PROTAC-XXII-13		815		
PROTAC-XXII-14		815		
PROTAC-XXII-15		813		
PROTAC-XXII-16		829		

[2550]

[2551]

PROTAC-XXII-17		829		
PROTAC-XXII-18		829		
PROTAC-XXII-19		859		
PROTAC-XXII-20		859		
PROTAC-XXII-21		859		
PROTAC-XXII-22		857		
PROTAC-XXII-23		857		
PROTAC-XXII-24		857		
PROTAC-XXII-25		857		
PROTAC-XXII-26		857		
PROTAC-XXII-27		873		
PROTAC-XXII-28		873		
PROTAC-XXII-29		873		
PROTAC-XXII-30		873		
PROTAC-XXII-31		873		
PROTAC-XXII-32		871		
PROTAC-XXII-33		871		
PROTAC-XXII-34		871		
PROTAC-XXII-35		871		
PROTAC-XXII-36		871		
PROTAC-XXII-37		871		
PROTAC-XXII-38		781		

PROTAC-XXII-39		825		
PROTAC-XXII-40		825		
PROTAC-XXII-41		839		
PROTAC-XXII-42		839		
PROTAC-XXII-43		853		
PROTAC-XXII-44		853		
PROTAC-XXII-45		869		
PROTAC-XXII-46		869		
PROTAC-XXII-47		893		
PROTAC-XXII-48		869		
PROTAC-XXII-49		883		
PROTAC-XXII-50		883		
PROTAC-XXII-51		881		
PROTAC-XXII-52		883		
PROTAC-XXII-53		883		
PROTAC-XXII-54		881		

[2552]

[2553]

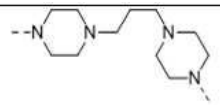
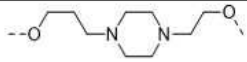
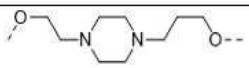
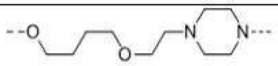
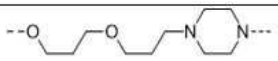
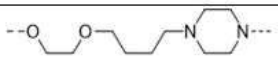
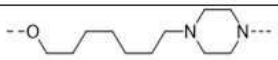
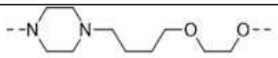
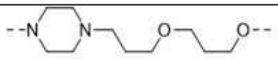
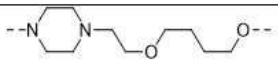
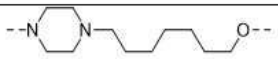
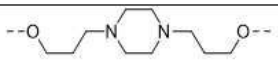
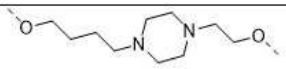
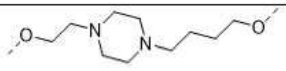
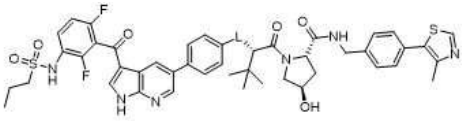
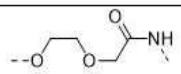
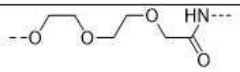
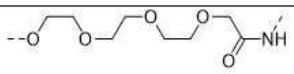
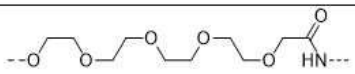
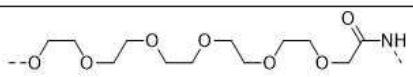
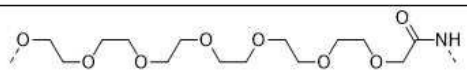
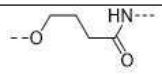
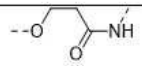
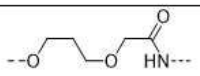
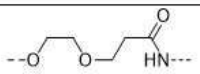
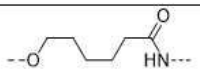
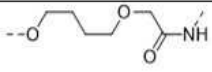
PROTAC-XXII-55		907		
PROTAC-XXII-56		883		
PROTAC-XXII-57		883		
PROTAC-XXII-58		897		
PROTAC-XXII-59		897		
PROTAC-XXII-60		897		
PROTAC-XXII-61		895		
PROTAC-XXII-62		897		
PROTAC-XXII-63		897		
PROTAC-XXII-64		897		
PROTAC-XXII-65		895		
PROTAC-XXII-66		921		
PROTAC-XXII-67		897		
PROTAC-XXII-68		897		
PROTAC-XXII-69		897		
PROTAC-XXII-70		713		

표 23

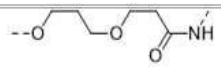
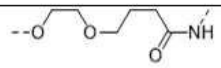
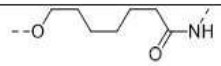
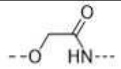
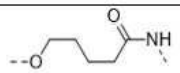
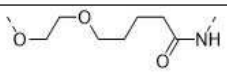
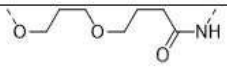
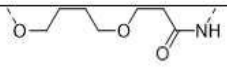
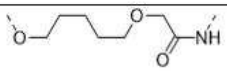
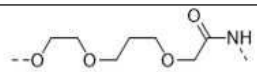
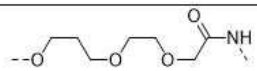
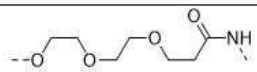
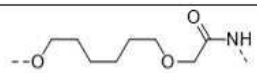
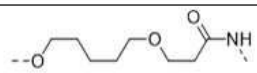
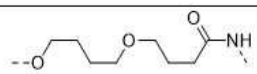
RAF 리간드 및 화학적 구조 

(PROTAC-XXIII)를 가진 좌측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

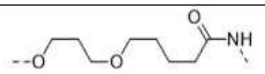
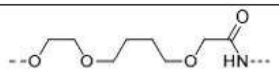
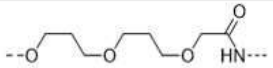
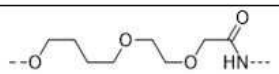
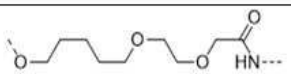
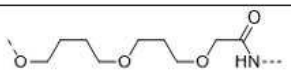
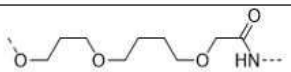
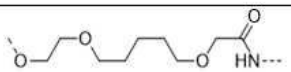
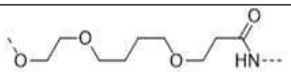
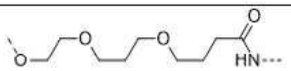
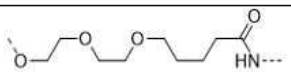
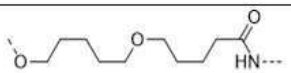
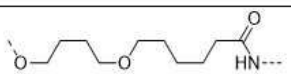
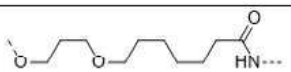
PROTAC-XXIII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXIII-1		985		
PROTAC-XXIII-2		1029		
PROTAC-XXIII-3		1073		
PROTAC-XXIII-4		1117		
PROTAC-XXIII-5		1161		
PROTAC-XXIII-6		1205		
PROTAC-XXIII-7		969		
PROTAC-XXIII-8		955		
PROTAC-XXIII-9		999		
PROTAC-XXIII-10		999		
PROTAC-XXIII-11		997		
PROTAC-XXIII-12		1013		

[2554]

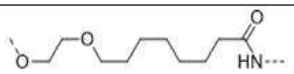
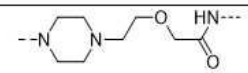
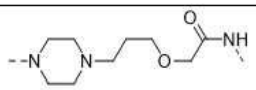
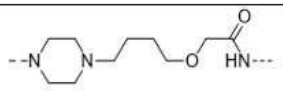
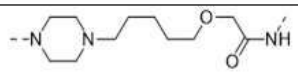
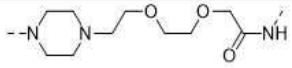
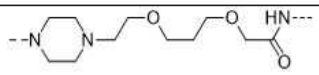
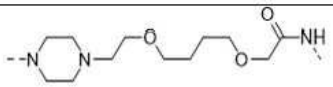
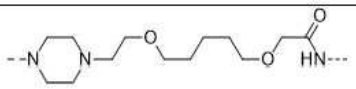
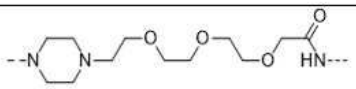
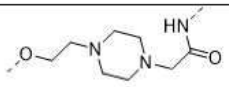
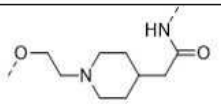
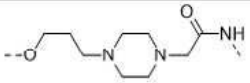
[2555]

PROTAC-XXIII-13		1013		
PROTAC-XXIII-14		1013		
PROTAC-XXIII-15		1011		
PROTAC-XXIII-16		941		
PROTAC-XXIII-17		983		
PROTAC-XXIII-18		1027		
PROTAC-XXIII-19		1027		
PROTAC-XXIII-20		1027		
PROTAC-XXIII-21		1027		
PROTAC-XXIII-22		1043		
PROTAC-XXIII-23		1043		
PROTAC-XXIII-24		1043		
PROTAC-XXIII-25		1041		
PROTAC-XXIII-26		1041		
PROTAC-XXIII-27		1041		

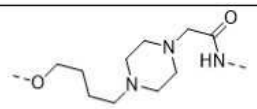
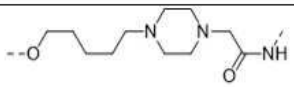
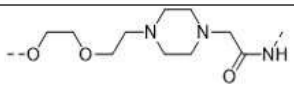
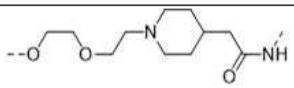
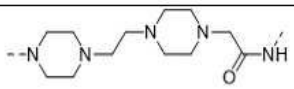
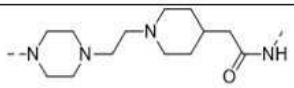
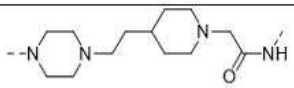
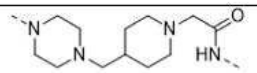
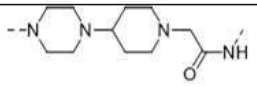
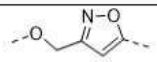
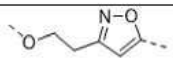
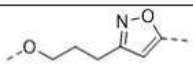
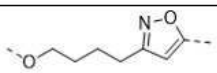
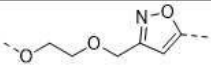
[2556]

PROTAC-XXIII-28		1041		
PROTAC-XXIII-29		1041		
PROTAC-XXIII-30		1057		
PROTAC-XXIII-31		1057		
PROTAC-XXIII-32		1057		
PROTAC-XXIII-33		1071		
PROTAC-XXIII-34		1071		
PROTAC-XXIII-35		1071		
PROTAC-XXIII-36		1071		
PROTAC-XXIII-37		1071		
PROTAC-XXIII-38		1071		
PROTAC-XXIII-39		1071		
PROTAC-XXIII-40		1069		
PROTAC-XXIII-41		1069		
PROTAC-XXIII-42		1069		

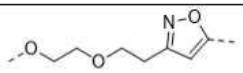
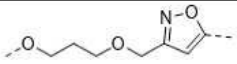
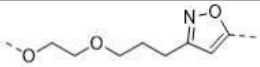
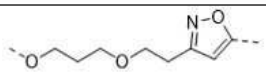
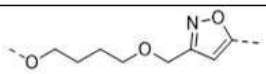
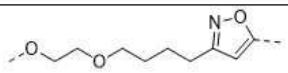
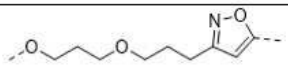
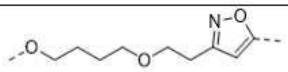
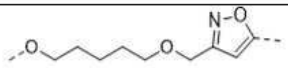
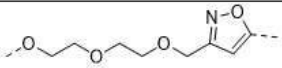
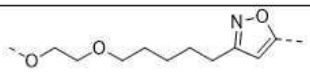
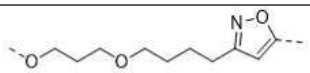
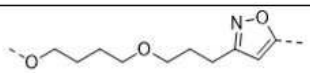
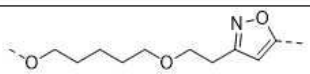
[2557]

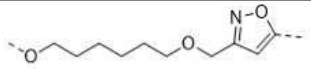
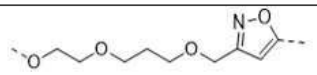
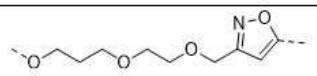
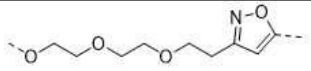
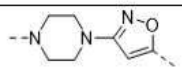
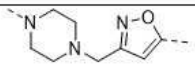
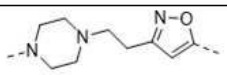
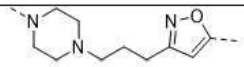
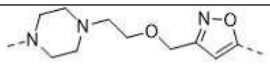
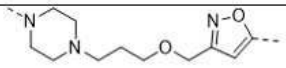
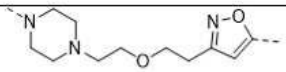
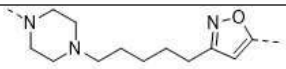
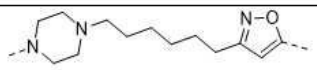
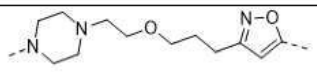
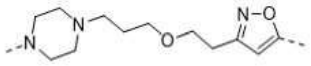
PROTAC-XXIII-43		1069		
PROTAC-XXIII-44		1053		
PROTAC-XXIII-45		1067		
PROTAC-XXIII-46		1081		
PROTAC-XXIII-47		1095		
PROTAC-XXIII-48		1097		
PROTAC-XXIII-49		1111		
PROTAC-XXIII-50		1125		
PROTAC-XXIII-51		1139		
PROTAC-XXIII-52		1141		
PROTAC-XXIII-53		1053		
PROTAC-XXIII-54		1052		
PROTAC-XXIII-55		1067		

[2558]

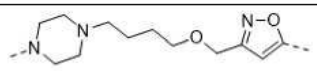
PROTAC-XXIII-56		1081		
PROTAC-XXIII-57		1095		
PROTAC-XXIII-58		1097		
PROTAC-XXIII-59		1096		
PROTAC-XXIII-60		1121		
PROTAC-XXIII-61		1120		
PROTAC-XXIII-62		1120		
PROTAC-XXIII-63		1106		
PROTAC-XXIII-64		1092		
PROTAC-XXIII-65		965		
PROTAC-XXIII-66		979		
PROTAC-XXIII-67		993		
PROTAC-XXIII-68		1007		
PROTAC-XXIII-69		1009		

[2559]

PROTAC-XXIII-70		1021		
PROTAC-XXIII-71		1023		
PROTAC-XXIII-72		1023		
PROTAC-XXIII-73		1037		
PROTAC-XXIII-74		1037		
PROTAC-XXIII-75		1037		
PROTAC-XXIII-76		1051		
PROTAC-XXIII-77		1051		
PROTAC-XXIII-78		1051		
PROTAC-XXIII-79		1051		
PROTAC-XXIII-80		1053		
PROTAC-XXIII-81		1065		
PROTAC-XXIII-82		1065		
PROTAC-XXIII-83		1065		
PROTAC-XXIII-84		1065		

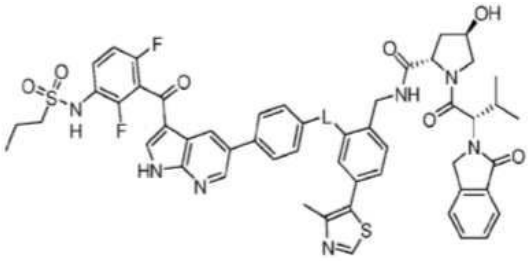
PROTAC-XXIII-85		1065		
PROTAC-XXIII-86		1067		
PROTAC-XXIII-87		1067		
PROTAC-XXIII-88		1067		
PROTAC-XXIII-89		1019		
PROTAC-XXIII-90		1033		
PROTAC-XXIII-91		1047		
PROTAC-XXIII-92		1061		
PROTAC-XXIII-93		1075		
PROTAC-XXIII-94		1077		
PROTAC-XXIII-95		1091		
PROTAC-XXIII-96		1091		
PROTAC-XXIII-97		1089		
PROTAC-XXIII-98		1103		
PROTAC-XXIII-99		1105		
PROTAC-XXIII-100		1105		

[2560]

PROTAC-XXIII-101		1105		

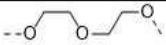
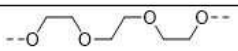
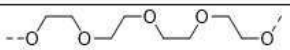
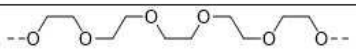
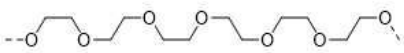
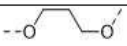
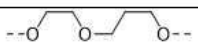
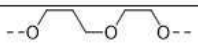
[2561]

표 24



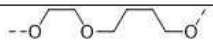
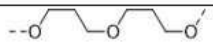
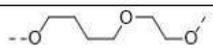
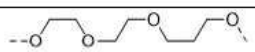
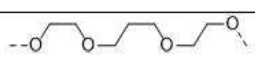
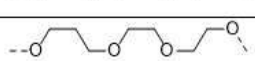
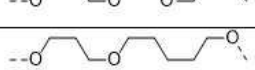
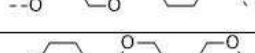
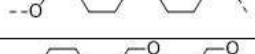
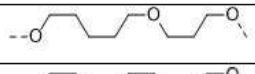
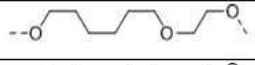
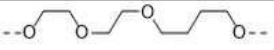
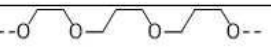
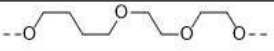
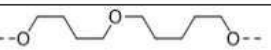
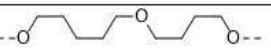
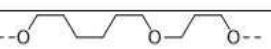
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXIV)를 가진 우측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

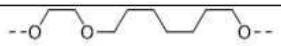
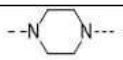
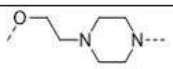
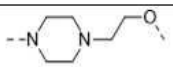
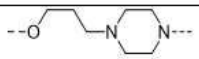
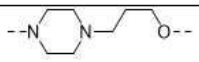
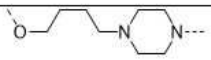
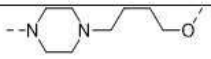
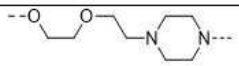
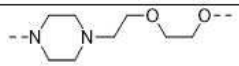
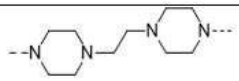
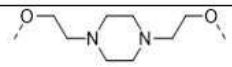
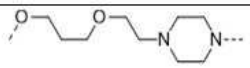
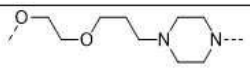
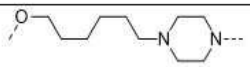
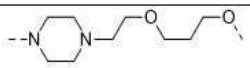
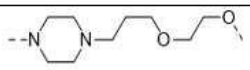
PROTAC-XXIV 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXIV-1		1045		
PROTAC-XXIV-2		1089		
PROTAC-XXIV-3		1133		
PROTAC-XXIV-4		1177		
PROTAC-XXIV-5		1221		
PROTAC-XXIV-6		1265		
PROTAC-XXIV-7		1029		
PROTAC-XXIV-8		1015		
PROTAC-XXIV-9		1029		
PROTAC-XXIV-10		1015		
PROTAC-XXIV-11		1059		
PROTAC-XXIV-12		1073		
PROTAC-XXIV-13		1103		
PROTAC-XXIV-14		1103		

[2562]

[2563]

PROTAC-XXIV-15		1101		
PROTAC-XXIV-16		1117		
PROTAC-XXIV-17		1117		
PROTAC-XXIV-18		1117		
PROTAC-XXIV-19		1147		
PROTAC-XXIV-20		1147		
PROTAC-XXIV-21		1147		
PROTAC-XXIV-22		1145		
PROTAC-XXIV-23		1145		
PROTAC-XXIV-24		1145		
PROTAC-XXIV-25		1145		
PROTAC-XXIV-26		1145		
PROTAC-XXIV-27		1161		
PROTAC-XXIV-28		1161		
PROTAC-XXIV-29		1161		
PROTAC-XXIV-30		1161		
PROTAC-XXIV-31		1161		
PROTAC-XXIV-32		1159		
PROTAC-XXIV-33		1159		
PROTAC-XXIV-34		1159		
PROTAC-XXIV-35		1159		
PROTAC-XXIV-36		1159		

[2564]

PROTAC-XXIV-37		1159		
PROTAC-XXIV-38		1069		
PROTAC-XXIV-39		1113		
PROTAC-XXIV-40		1113		
PROTAC-XXIV-41		1127		
PROTAC-XXIV-42		1127		
PROTAC-XXIV-43		1141		
PROTAC-XXIV-44		1141		
PROTAC-XXIV-45		1157		
PROTAC-XXIV-46		1157		
PROTAC-XXIV-47		1181		
PROTAC-XXIV-48		1157		
PROTAC-XXIV-49		1171		
PROTAC-XXIV-50		1171		
PROTAC-XXIV-51		1169		
PROTAC-XXIV-52		1171		
PROTAC-XXIV-53		1171		

[2565]

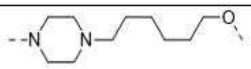
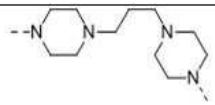
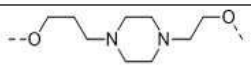
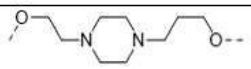
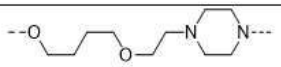
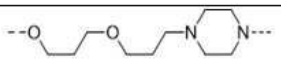
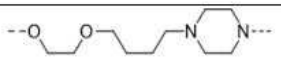
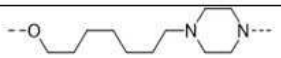
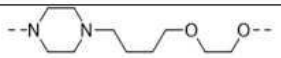
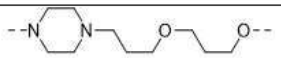
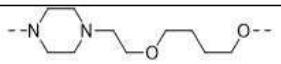
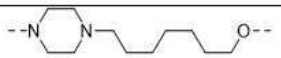
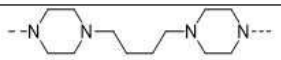
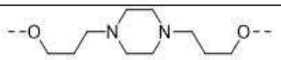
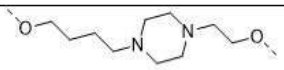
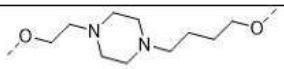
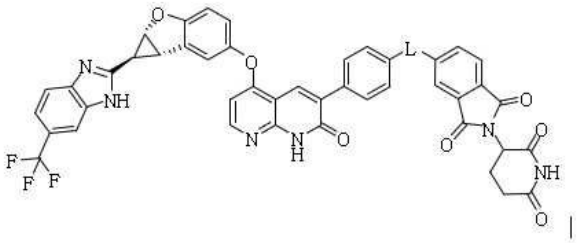
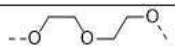
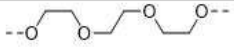
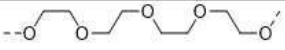
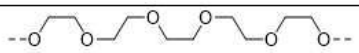
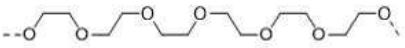
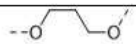
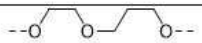
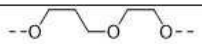
PROTAC-XXIV-54		1169		
PROTAC-XXIV-55		1195		
PROTAC-XXIV-56		1171		
PROTAC-XXIV-57		1171		
PROTAC-XXIV-58		1185		
PROTAC-XXIV-59		1185		
PROTAC-XXIV-60		1185		
PROTAC-XXIV-61		1183		
PROTAC-XXIV-62		1185		
PROTAC-XXIV-63		1185		
PROTAC-XXIV-64		1185		
PROTAC-XXIV-65		1183		
PROTAC-XXIV-66		1209		
PROTAC-XXIV-67		1185		
PROTAC-XXIV-68		1185		
PROTAC-XXIV-69		1185		
PROTAC-XXIV-70		1001		

표 25

RAF 리간드 및 화학적 구조

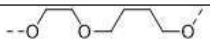
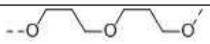
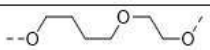
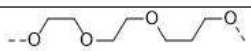
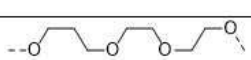
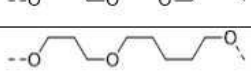
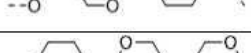
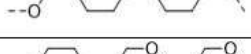
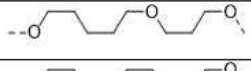
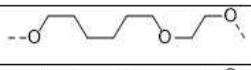
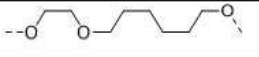
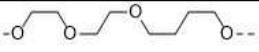
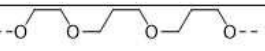
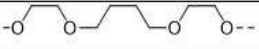
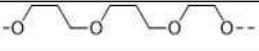
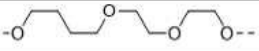
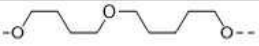
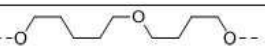
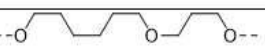
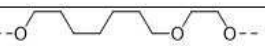


(PROTAC-XXV)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

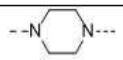
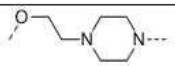
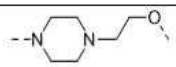
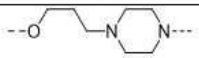
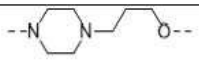
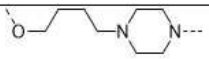
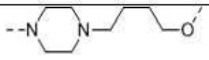
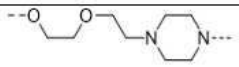
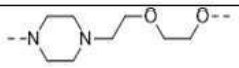
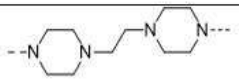
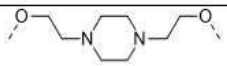
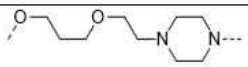
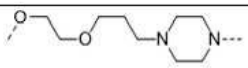
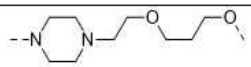
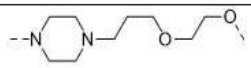
PROTAC-XXV 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXV-1		868		
PROTAC-XXV-2		912		
PROTAC-XXV-3		956		
PROTAC-XXV-4		1000		
PROTAC-XXV-5		1044		
PROTAC-XXV-6		1088		
PROTAC-XXV-7		852		
PROTAC-XXV-8		838		
PROTAC-XXV-9		852		
PROTAC-XXV-10		838		
PROTAC-XXV-11		882		
PROTAC-XXV-12		896		
PROTAC-XXV-13		926		
PROTAC-XXV-14		926		

[2566]

[2567]

PROTAC-XXV-15		924		
PROTAC-XXV-16		940		
PROTAC-XXV-17		940		
PROTAC-XXV-18		940		
PROTAC-XXV-19		970		
PROTAC-XXV-20		970		
PROTAC-XXV-21		970		
PROTAC-XXV-22		968		
PROTAC-XXV-23		968		
PROTAC-XXV-24		968		
PROTAC-XXV-25		968		
PROTAC-XXV-26		968		
PROTAC-XXV-27		984		
PROTAC-XXV-28		984		
PROTAC-XXV-29		984		
PROTAC-XXV-30		984		
PROTAC-XXV-31		984		
PROTAC-XXV-32		982		
PROTAC-XXV-33		982		
PROTAC-XXV-34		982		
PROTAC-XXV-35		982		
PROTAC-XXV-36		982		

[2568]

PROTAC-XXV-37		982		
PROTAC-XXV-38		892		
PROTAC-XXV-39		936		
PROTAC-XXV-40		936		
PROTAC-XXV-41		950		
PROTAC-XXV-42		950		
PROTAC-XXV-43		964		
PROTAC-XXV-44		964		
PROTAC-XXV-45		980		
PROTAC-XXV-46		980		
PROTAC-XXV-47		1004		
PROTAC-XXV-48		980		
PROTAC-XXV-49		994		
PROTAC-XXV-50		994		
PROTAC-XXV-51		992		
PROTAC-XXV-52		994		
PROTAC-XXV-53		994		

[2569]

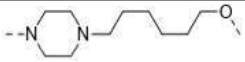
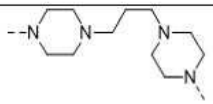
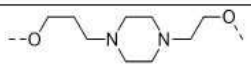
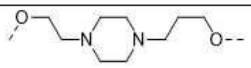
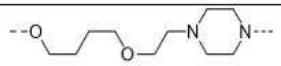
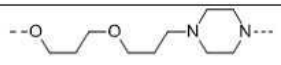
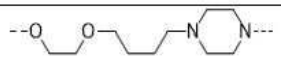
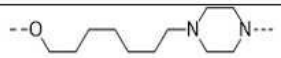
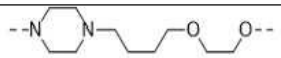
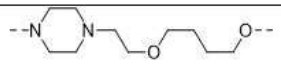
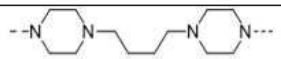
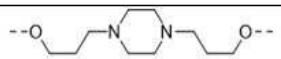
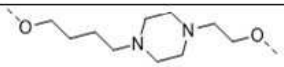
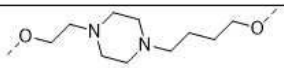
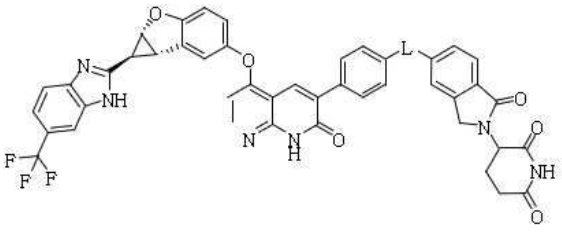
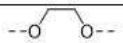
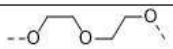
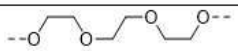
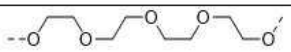
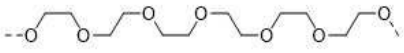
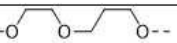
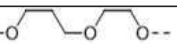
PROTAC-XXV-54		992		
PROTAC-XXV-55		1018		
PROTAC-XXV-56		994		
PROTAC-XXV-57		994		
PROTAC-XXV-58		1008		
PROTAC-XXV-59		1008		
PROTAC-XXV-60		1008		
PROTAC-XXV-61		1006		
PROTAC-XXV-62		1008		
PROTAC-XXV-63		1008		
PROTAC-XXV-64		1008		
PROTAC-XXV-65		1006		
PROTAC-XXV-66		1032		
PROTAC-XXV-67		1008		
PROTAC-XXV-68		1008		
PROTAC-XXV-69		1008		
PROTAC-XXV-70		824		

표 26

RAF 리간드 및 화학적 구조

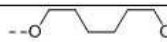
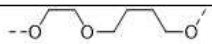
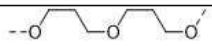
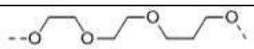
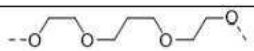
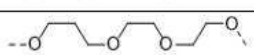
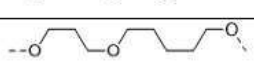
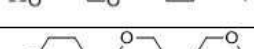
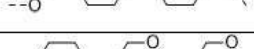
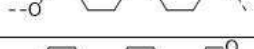
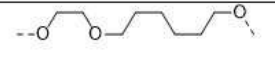
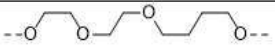
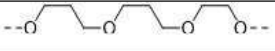
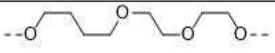
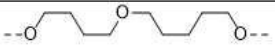
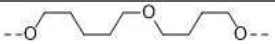
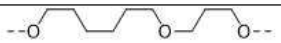


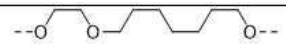
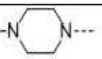
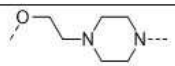
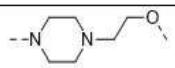
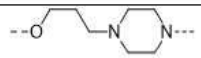
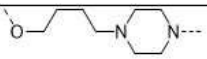
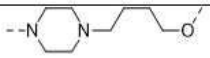
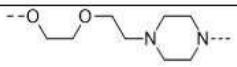
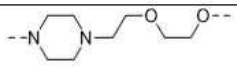
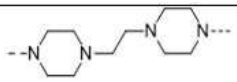
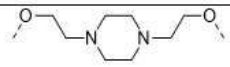
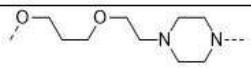
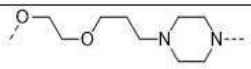
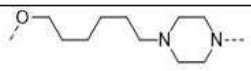
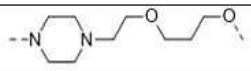
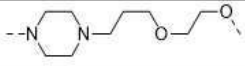
(PROTAC-XXVI)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XXVI 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXVI-1		854		
PROTAC-XXVI-2		898		
PROTAC-XXVI-3		942		
PROTAC-XXVI-4		986		
PROTAC-XXVI-5		1030		
PROTAC-XXVI-6		1074		
PROTAC-XXVI-7		838		
PROTAC-XXVI-8		824		
PROTAC-XXVI-9		838		
PROTAC-XXVI-10		824		
PROTAC-XXVI-11		868		
PROTAC-XXVI-12		882		
PROTAC-XXVI-13		912		
PROTAC-XXVI-14		912		

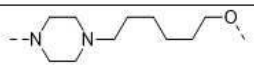
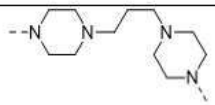
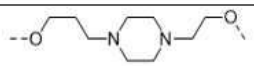
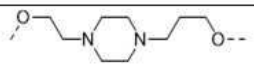
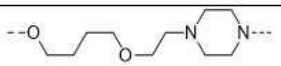
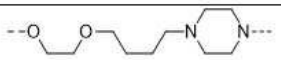
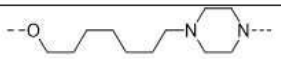
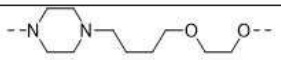
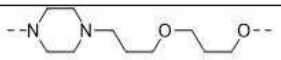
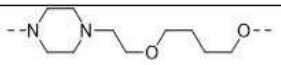
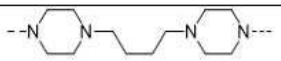
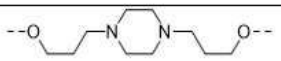
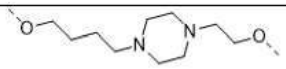
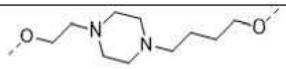
[2570]

[2571]

PROTAC-XXVI-15		910		
PROTAC-XXVI-16		926		
PROTAC-XXVI-17		926		
PROTAC-XXVI-18		926		
PROTAC-XXVI-19		956		
PROTAC-XXVI-20		956		
PROTAC-XXVI-21		956		
PROTAC-XXVI-22		954		
PROTAC-XXVI-23		954		
PROTAC-XXVI-24		954		
PROTAC-XXVI-25		954		
PROTAC-XXVI-26		954		
PROTAC-XXVI-27		970		
PROTAC-XXVI-28		970		
PROTAC-XXVI-29		970		
PROTAC-XXVI-30		970		
PROTAC-XXVI-31		970		
PROTAC-XXVI-32		968		
PROTAC-XXVI-33		968		
PROTAC-XXVI-34		968		
PROTAC-XXVI-35		968		
PROTAC-XXVI-36		968		

PROTAC-XXVI-37		968		
PROTAC-XXVI-38		878		
PROTAC-XXVI-39		922		
PROTAC-XXVI-40		922		
PROTAC-XXVI-41		936		
PROTAC-XXVI-42		936		
PROTAC-XXVI-43		950		
PROTAC-XXVI-44		950		
PROTAC-XXVI-45		966		
PROTAC-XXVI-46		966		
PROTAC-XXVI-47		990		
PROTAC-XXVI-48		966		
PROTAC-XXVI-49		980		
PROTAC-XXVI-50		980		
PROTAC-XXVI-51		978		
PROTAC-XXVI-52		980		
PROTAC-XXVI-53		980		

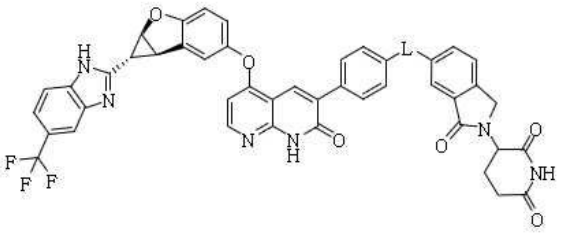
[2572]

PROTAC-XXVI-54		978		
PROTAC-XXVI-55		1004		
PROTAC-XXVI-56		980		
PROTAC-XXVI-57		980		
PROTAC-XXVI-58		994		
PROTAC-XXVI-59		994		
PROTAC-XXVI-60		994		
PROTAC-XXVI-61		992		
PROTAC-XXVI-62		994		
PROTAC-XXVI-63		994		
PROTAC-XXVI-64		994		
PROTAC-XXVI-65		992		
PROTAC-XXVI-66		1018		
PROTAC-XXVI-67		994		
PROTAC-XXVI-68		994		
PROTAC-XXVI-69		994		
PROTAC-XXVI-70		810		

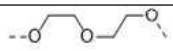
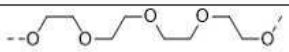
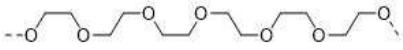
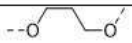
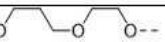
[2573]

표 27

RAF 리간드 및 화학적 구조

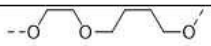
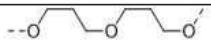
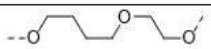
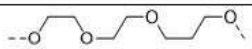
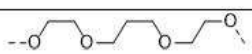
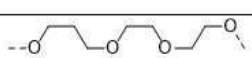
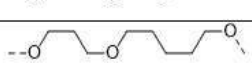
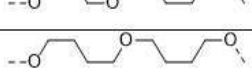
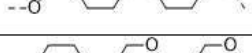
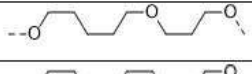
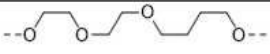
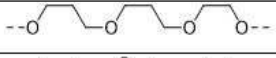
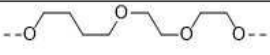
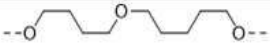
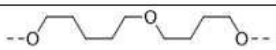
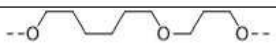
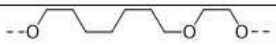


(PROTAC-XXVII)를 가진 6-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

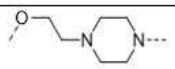
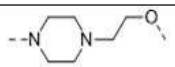
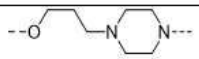
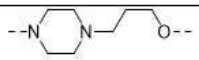
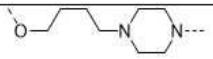
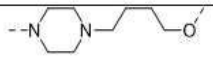
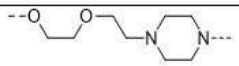
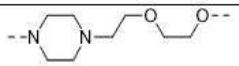
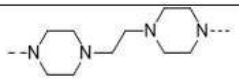
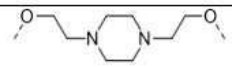
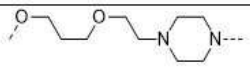
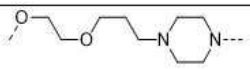
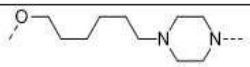
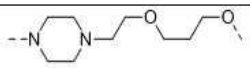
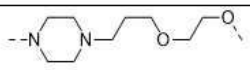
PROTAC-XXVII 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXVII-1		854		
PROTAC-XXVII-2		898		
PROTAC-XXVII-3		942		
PROTAC-XXVII-4		986		
PROTAC-XXVII-5		1030		
PROTAC-XXVII-6		1074		
PROTAC-XXVII-7		838		
PROTAC-XXVII-8		824		
PROTAC-XXVII-9		838		
PROTAC-XXVII-10		824		
PROTAC-XXVII-11		868		
PROTAC-XXVII-12		882		
PROTAC-XXVII-13		912		
PROTAC-XXVII-14		912		

[2574]

[2575]

PROTAC-XXVII-15		910		
PROTAC-XXVII-16		926		
PROTAC-XXVII-17		926		
PROTAC-XXVII-18		926		
PROTAC-XXVII-19		956		
PROTAC-XXVII-20		956		
PROTAC-XXVII-21		956		
PROTAC-XXVII-22		954		
PROTAC-XXVII-23		954		
PROTAC-XXVII-24		954		
PROTAC-XXVII-25		954		
PROTAC-XXVII-26		954		
PROTAC-XXVII-27		970		
PROTAC-XXVII-28		970		
PROTAC-XXVII-29		970		
PROTAC-XXVII-30		970		
PROTAC-XXVII-31		970		
PROTAC-XXVII-32		968		
PROTAC-XXVII-33		968		
PROTAC-XXVII-34		968		
PROTAC-XXVII-35		968		
PROTAC-XXVII-36		968		

[2576]

PROTAC-XXVII-37		968		
PROTAC-XXVII-38		878		
PROTAC-XXVII-39		922		
PROTAC-XXVII-40		922		
PROTAC-XXVII-41		936		
PROTAC-XXVII-42		936		
PROTAC-XXVII-43		950		
PROTAC-XXVII-44		950		
PROTAC-XXVII-45		966		
PROTAC-XXVII-46		966		
PROTAC-XXVII-47		990		
PROTAC-XXVII-48		966		
PROTAC-XXVII-49		980		
PROTAC-XXVII-50		980		
PROTAC-XXVII-51		978		
PROTAC-XXVII-52		980		
PROTAC-XXVII-53		980		

[2577]

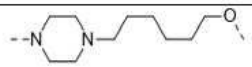
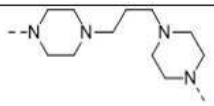
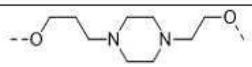
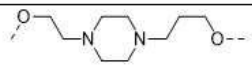
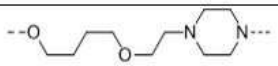
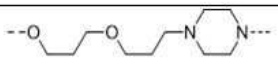
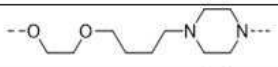
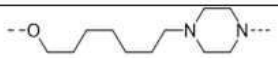
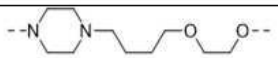
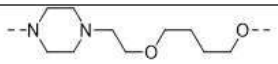
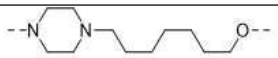
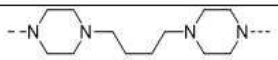
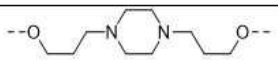
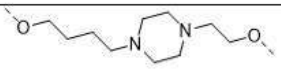
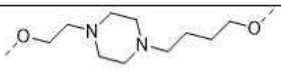
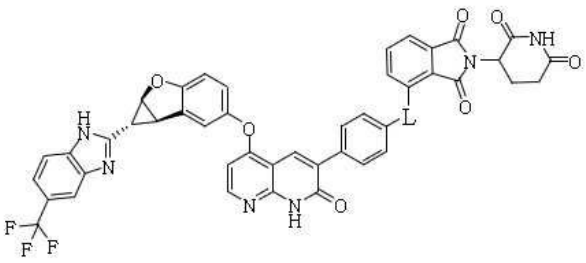
PROTAC-XXVII-54		978		
PROTAC-XXVII-55		1004		
PROTAC-XXVII-56		980		
PROTAC-XXVII-57		980		
PROTAC-XXVII-58		994		
PROTAC-XXVII-59		994		
PROTAC-XXVII-60		994		
PROTAC-XXVII-61		992		
PROTAC-XXVII-62		994		
PROTAC-XXVII-63		994		
PROTAC-XXVII-64		994		
PROTAC-XXVII-65		992		
PROTAC-XXVII-66		1018		
PROTAC-XXVII-67		994		
PROTAC-XXVII-68		994		
PROTAC-XXVII-69		994		
PROTAC-XXVII-70		810		

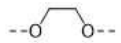
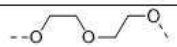
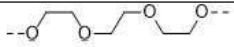
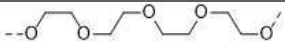
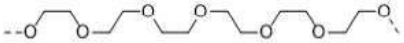
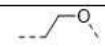
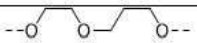
표 28

RAF 리간드 및 화학적 구조

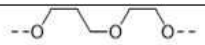
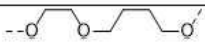
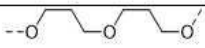
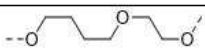
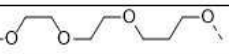
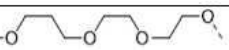
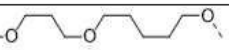
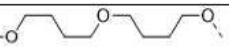
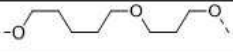
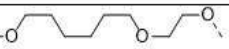
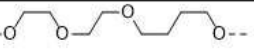
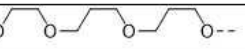
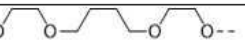
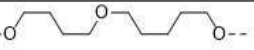
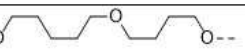
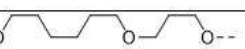


(PROTAC-XXVIII)를

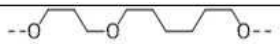
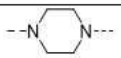
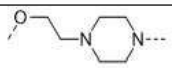
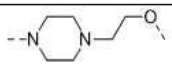
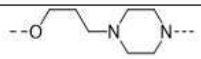
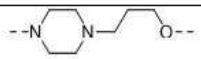
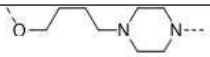
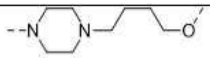
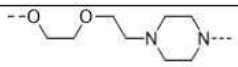
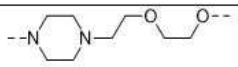
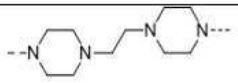
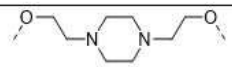
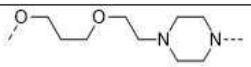
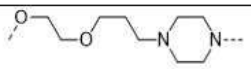
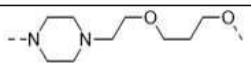
가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XXVIII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXVIII-PROTAC-XXVIII-1		868		
PROTAC-XXVIII-2		912		
PROTAC-XXVIII-3		956		
PROTAC-XXVIII-4		1000		
PROTAC-XXVIII-5		1044		
PROTAC-XXVIII-6		1088		
PROTAC-XXVIII-7		852		
PROTAC-XXVIII-8		838		
PROTAC-XXVIII-9		852		
PROTAC-XXVIII-10		838		
PROTAC-XXVIII-11		882		
PROTAC-XXVIII-12		896		
PROTAC-XXVIII-13		926		

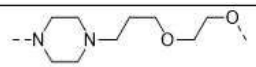
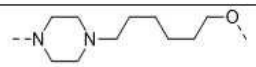
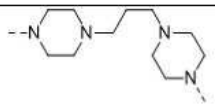
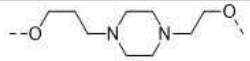
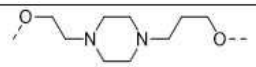
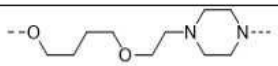
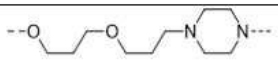
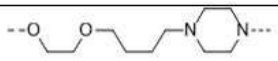
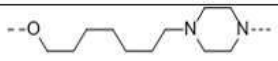
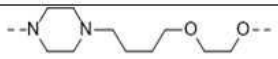
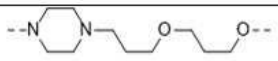
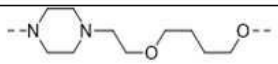
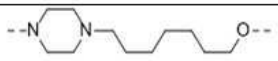
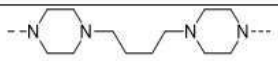
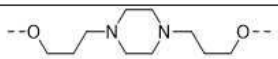
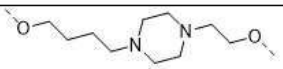
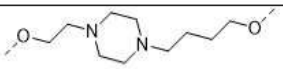
[2578]

PROTAC-XXVIII-14		926		
PROTAC-XXVIII-15		924		
PROTAC-XXVIII-16		940		
PROTAC-XXVIII-17		940		
PROTAC-XXVIII-18		940		
PROTAC-XXVIII-19		970		
PROTAC-XXVIII-20		970		
PROTAC-XXVIII-21		970		
PROTAC-XXVIII-22		968		
PROTAC-XXVIII-23		968		
PROTAC-XXVIII-24		968		
PROTAC-XXVIII-25		968		
PROTAC-XXVIII-26		968		
PROTAC-XXVIII-27		984		
PROTAC-XXVIII-28		984		
PROTAC-XXVIII-29		984		
PROTAC-XXVIII-30		984		
PROTAC-XXVIII-31		984		
PROTAC-XXVIII-32		982		
PROTAC-XXVIII-33		982		
PROTAC-XXVIII-34		982		
PROTAC-XXVIII-35		982		

[2579]

PROTAC-XXVIII-36		982		
PROTAC-XXVIII-37		982		
PROTAC-XXVIII-38		892		
PROTAC-XXVIII-39		936		
PROTAC-XXVIII-40		936		
PROTAC-XXVIII-41		950		
PROTAC-XXVIII-42		950		
PROTAC-XXVIII-43		964		
PROTAC-XXVIII-44		964		
PROTAC-XXVIII-45		980		
PROTAC-XXVIII-46		980		
PROTAC-XXVIII-47		1004		
PROTAC-XXVIII-48		980		
PROTAC-XXVIII-49		994		
PROTAC-XXVIII-50		994		
PROTAC-XXVIII-51		992		
PROTAC-XXVIII-52		994		

[2580]

PROTAC-XXVIII-53		994		
PROTAC-XXVIII-54		992		
PROTAC-XXVIII-55		1018		
PROTAC-XXVIII-56		994		
PROTAC-XXVIII-57		994		
PROTAC-XXVIII-58		1008		
PROTAC-XXVIII-59		1008		
PROTAC-XXVIII-60		1008		
PROTAC-XXVIII-61		1006		
PROTAC-XXVIII-62		1008		
PROTAC-XXVIII-63		1008		
PROTAC-XXVIII-64		1008		
PROTAC-XXVIII-65		1006		
PROTAC-XXVIII-66		1032		
PROTAC-XXVIII-67		1008		
PROTAC-XXVIII-68		1008		
PROTAC-XXVIII-69		1008		

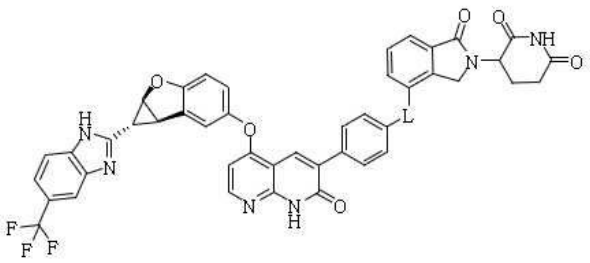
[2581]

PROTAC-XXVIII-70		824		

[2582]

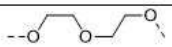
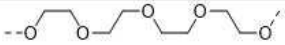
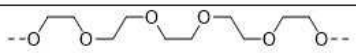
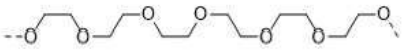
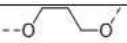
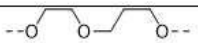
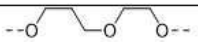
표 29

RAF 리간드 및 화학적 구조



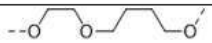
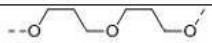
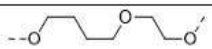
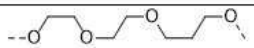
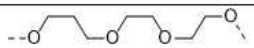
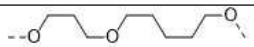
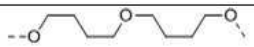
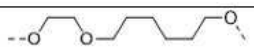
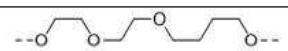
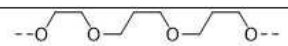
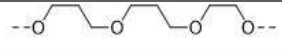
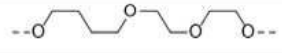
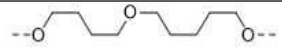
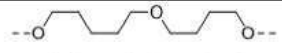
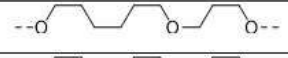
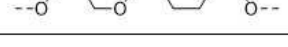
(PROTAC-XXIX)를

가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

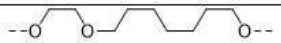
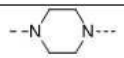
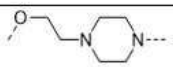
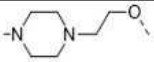
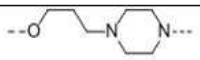
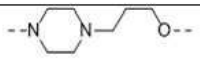
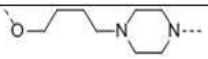
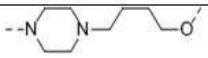
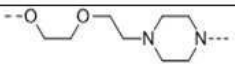
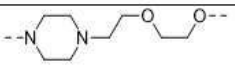
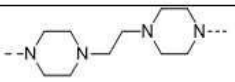
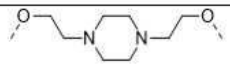
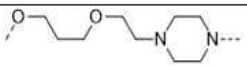
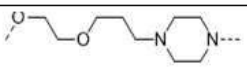
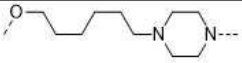
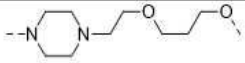
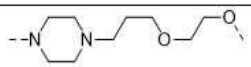
PROTAC-XXIX 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-XXIX-1		854		
PROTAC-XXIX-2		898		
PROTAC-XXIX-3		942		
PROTAC-XXIX-4		986		
PROTAC-XXIX-5		1030		
PROTAC-XXIX-6		1074		
PROTAC-XXIX-7		838		
PROTAC-XXIX-8		824		
PROTAC-XXIX-9		838		
PROTAC-XXIX-10		824		
PROTAC-XXIX-11		868		
PROTAC-XXIX-12		882		
PROTAC-XXIX-13		912		
PROTAC-XXIX-14		912		

[2583]

[2584]

PROTAC-XXIX-15		910		
PROTAC-XXIX-16		926		
PROTAC-XXIX-17		926		
PROTAC-XXIX-18		926		
PROTAC-XXIX-19		956		
PROTAC-XXIX-20		956		
PROTAC-XXIX-21		956		
PROTAC-XXIX-22		954		
PROTAC-XXIX-23		954		
PROTAC-XXIX-24		954		
PROTAC-XXIX-25		954		
PROTAC-XXIX-26		954		
PROTAC-XXIX-27		970		
PROTAC-XXIX-28		970		
PROTAC-XXIX-29		970		
PROTAC-XXIX-30		970		
PROTAC-XXIX-31		970		
PROTAC-XXIX-32		968		
PROTAC-XXIX-33		968		
PROTAC-XXIX-34		968		
PROTAC-XXIX-35		968		
PROTAC-XXIX-36		968		

[2585]

PROTAC-XXIX-37		968		
PROTAC-XXIX-38		878		
PROTAC-XXIX-39		922		
PROTAC-XXIX-40		922		
PROTAC-XXIX-41		936		
PROTAC-XXIX-42		936		
PROTAC-XXIX-43		950		
PROTAC-XXIX-44		950		
PROTAC-XXIX-45		966		
PROTAC-XXIX-46		966		
PROTAC-XXIX-47		990		
PROTAC-XXIX-48		966		
PROTAC-XXIX-49		980		
PROTAC-XXIX-50		980		
PROTAC-XXIX-51		978		
PROTAC-XXIX-52		980		
PROTAC-XXIX-53		980		

[2586]

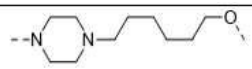
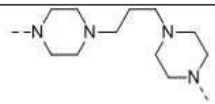
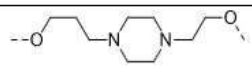
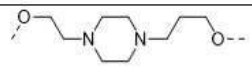
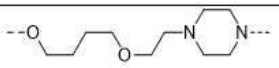
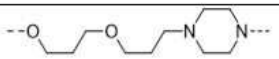
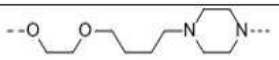
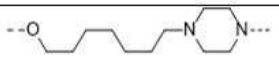
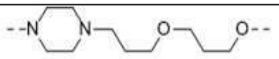
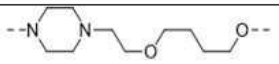
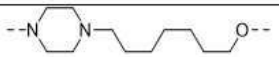
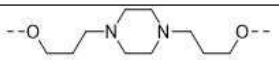
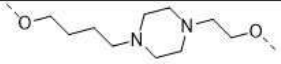
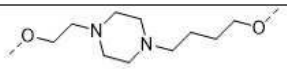
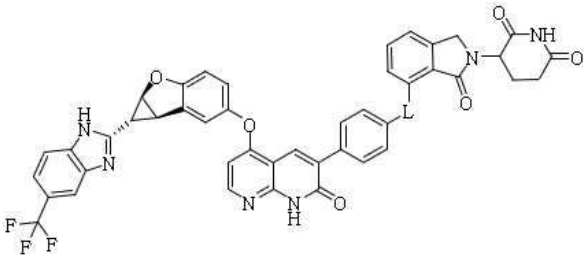
PROTAC-XXIX-54		978		
PROTAC-XXIX-55		1004		
PROTAC-XXIX-56		980		
PROTAC-XXIX-57		980		
PROTAC-XXIX-58		994		
PROTAC-XXIX-59		994		
PROTAC-XXIX-60		994		
PROTAC-XXIX-61		992		
PROTAC-XXIX-62		994		
PROTAC-XXIX-63		994		
PROTAC-XXIX-64		994		
PROTAC-XXIX-65		992		
PROTAC-XXIX-66		1018		
PROTAC-XXIX-67		994		
PROTAC-XXIX-68		994		
PROTAC-XXIX-69		994		
PROTAC-XXIX-70		810		

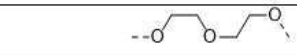
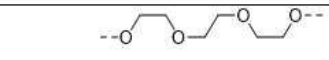
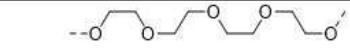
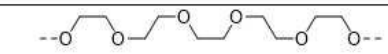
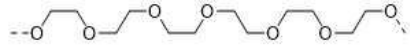
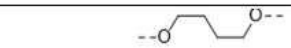
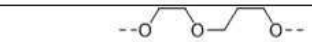
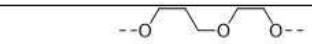
표 30

RAF 리간드 및 화학적 구조



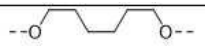
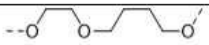
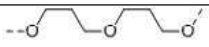
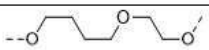
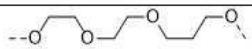
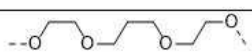
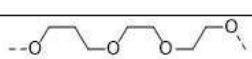
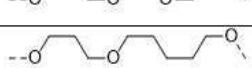
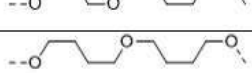
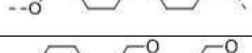
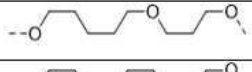
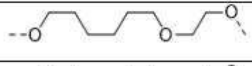
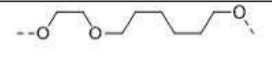
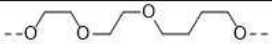
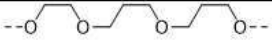
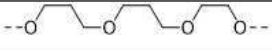
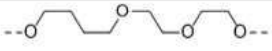
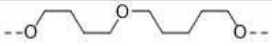
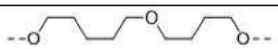
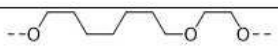
(PROTAC-XXX)를 가진

7-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

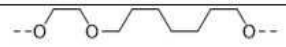
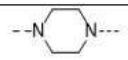
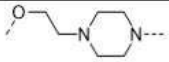
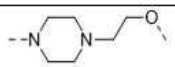
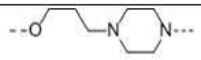
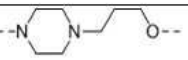
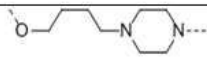
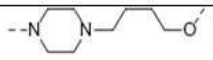
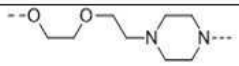
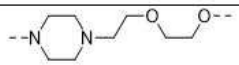
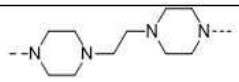
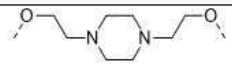
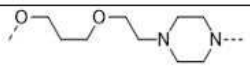
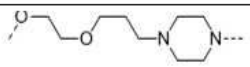
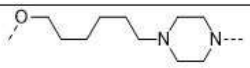
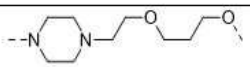
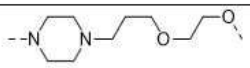
PROTAC-XXX 화합물	L	질량	DC_{50}(μM)	D최대(%)
PROTAC-XXX-1		854		
PROTAC-XXX-2		898		
PROTAC-XXX-3		942		
PROTAC-XXX-4		986		
PROTAC-XXX-5		1030		
PROTAC-XXX-6		1074		
PROTAC-XXX-7		838		
PROTAC-XXX-8		824		
PROTAC-XXX-9		838		
PROTAC-XXX-10		824		
PROTAC-XXX-11		868		
PROTAC-XXX-12		882		
PROTAC-XXX-13		912		
PROTAC-XXX-14		912		

[2587]

[2588]

PROTAC-XXX-15		910		
PROTAC-XXX-16		926		
PROTAC-XXX-17		926		
PROTAC-XXX-18		926		
PROTAC-XXX-19		956		
PROTAC-XXX-20		956		
PROTAC-XXX-21		956		
PROTAC-XXX-22		954		
PROTAC-XXX-23		954		
PROTAC-XXX-24		954		
PROTAC-XXX-25		954		
PROTAC-XXX-26		954		
PROTAC-XXX-27		970		
PROTAC-XXX-28		970		
PROTAC-XXX-29		970		
PROTAC-XXX-30		970		
PROTAC-XXX-31		970		
PROTAC-XXX-32		968		
PROTAC-XXX-33		968		
PROTAC-XXX-34		968		
PROTAC-XXX-35		968		
PROTAC-XXX-36		968		

[2589]

PROTAC-XXX-37		968		
PROTAC-XXX-38		878		
PROTAC-XXX-39		922		
PROTAC-XXX-40		922		
PROTAC-XXX-41		936		
PROTAC-XXX-42		936		
PROTAC-XXX-43		950		
PROTAC-XXX-44		950		
PROTAC-XXX-45		966		
PROTAC-XXX-46		966		
PROTAC-XXX-47		990		
PROTAC-XXX-48		966		
PROTAC-XXX-49		980		
PROTAC-XXX-50		980		
PROTAC-XXX-51		978		
PROTAC-XXX-52		980		
PROTAC-XXX-53		980		

[2590]

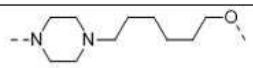
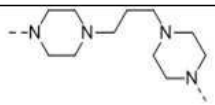
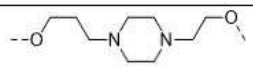
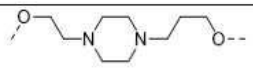
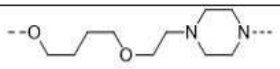
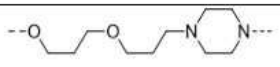
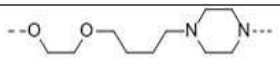
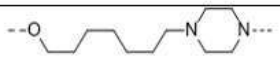
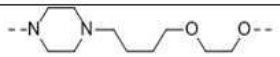
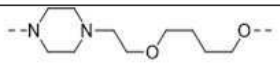
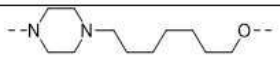
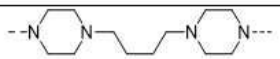
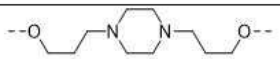
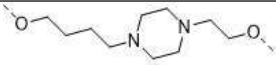
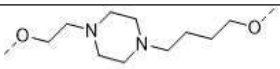
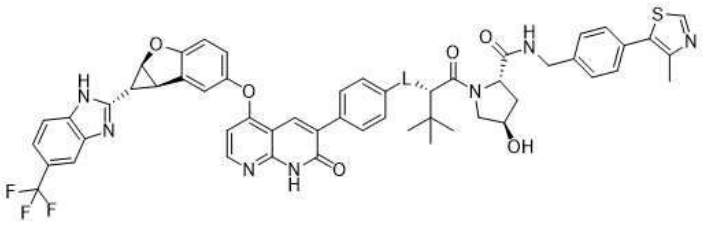
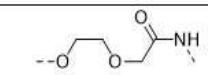
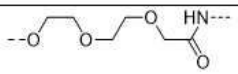
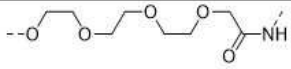
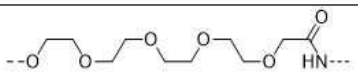
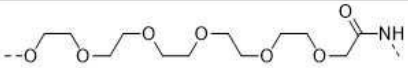
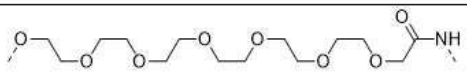
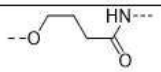
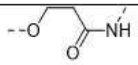
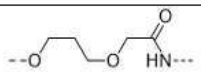
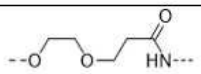
PROTAC-XXX-54		978		
PROTAC-XXX-55		1004		
PROTAC-XXX-56		980		
PROTAC-XXX-57		980		
PROTAC-XXX-58		994		
PROTAC-XXX-59		994		
PROTAC-XXX-60		994		
PROTAC-XXX-61		992		
PROTAC-XXX-62		994		
PROTAC-XXX-63		994		
PROTAC-XXX-64		994		
PROTAC-XXX-65		992		
PROTAC-XXX-66		1018		
PROTAC-XXX-67		994		
PROTAC-XXX-68		994		
PROTAC-XXX-69		994		
PROTAC-XXX-70		810		

표 31

RAF 리간드 및 화학적 구조

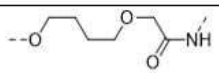
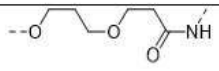
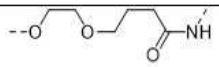
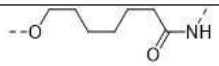
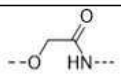
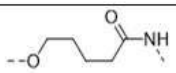
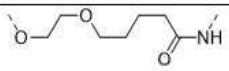
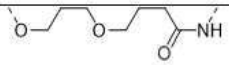
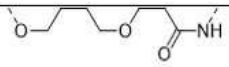
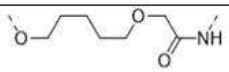
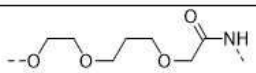
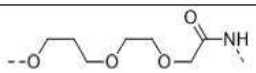
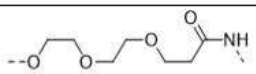
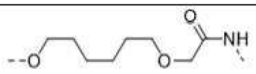


(PROTAC-XXXI)를 가진 좌측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

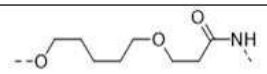
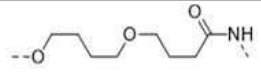
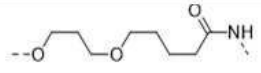
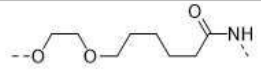
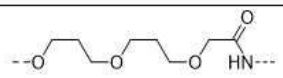
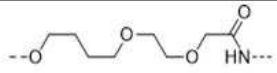
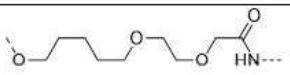
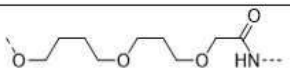
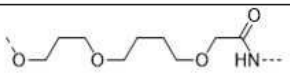
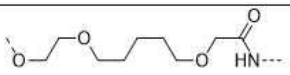
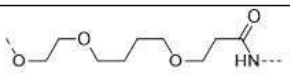
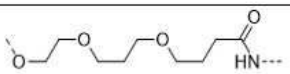
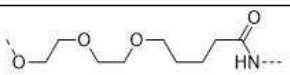
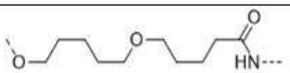
PROTAC-XXXI 화합물	L	질량	DC_{50}(μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXI-1		1082		
PROTAC-XXXI-2		1126		
PROTAC-XXXI-3		1170		
PROTAC-XXXI-4		1214		
PROTAC-XXXI-5		1258		
PROTAC-XXXI-6		1302		
PROTAC-XXXI-7		1066		
PROTAC-XXXI-8		1052		
PROTAC-XXXI-9		1096		
PROTAC-XXXI-10		1096		

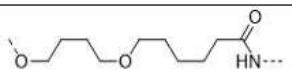
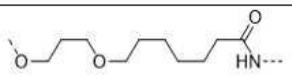
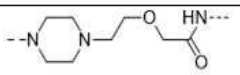
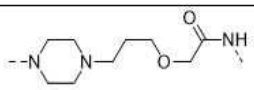
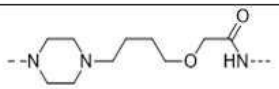
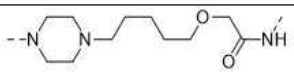
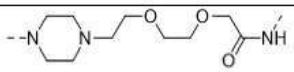
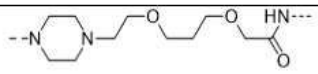
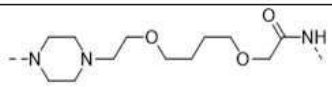
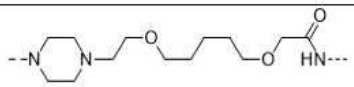
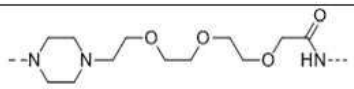
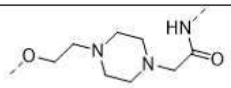
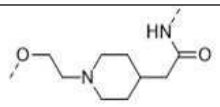
[2591]

[2592]

PROTAC-XXXI-11		1094		
PROTAC-XXXI-12		1110		
PROTAC-XXXI-13		1110		
PROTAC-XXXI-14		1110		
PROTAC-XXXI-15		1108		
PROTAC-XXXI-16		1038		
PROTAC-XXXI-17		1080		
PROTAC-XXXI-18		1124		
PROTAC-XXXI-19		1124		
PROTAC-XXXI-20		1124		
PROTAC-XXXI-21		1124		
PROTAC-XXXI-22		1140		
PROTAC-XXXI-23		1140		
PROTAC-XXXI-24		1140		
PROTAC-XXXI-25		1138		

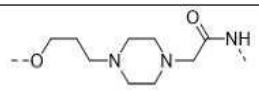
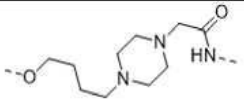
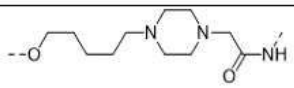
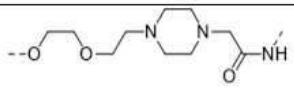
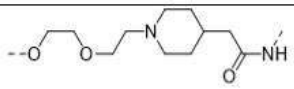
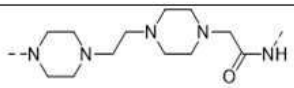
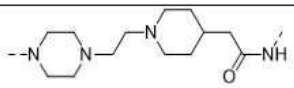
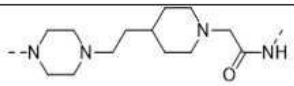
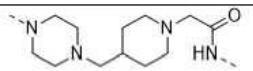
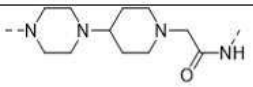
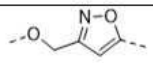
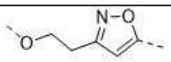
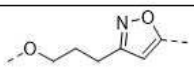
[2593]

PROTAC-XXXI-26		1138		
PROTAC-XXXI-27		1138		
PROTAC-XXXI-28		1138		
PROTAC-XXXI-29		1138		
PROTAC-XXXI-30		1154		
PROTAC-XXXI-31		1154		
PROTAC-XXXI-32		1154		
PROTAC-XXXI-33		1168		
PROTAC-XXXI-34		1168		
PROTAC-XXXI-35		1168		
PROTAC-XXXI-36		1168		
PROTAC-XXXI-37		1168		
PROTAC-XXXI-38		1168		
PROTAC-XXXI-39		1168		
PROTAC-XXXI-40		1166		

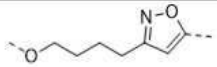
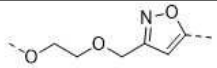
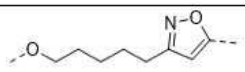
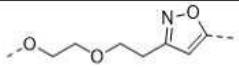
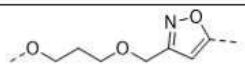
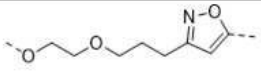
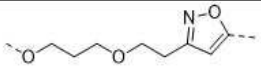
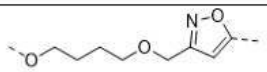
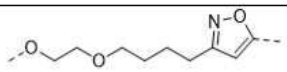
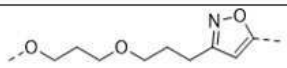
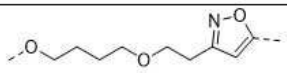
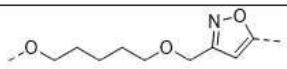
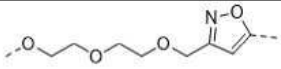
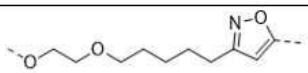
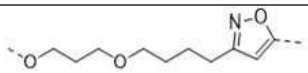
PROTAC-XXXI-41		1166		
PROTAC-XXXI-42		1166		
PROTAC-XXXI-43		1166		
PROTAC-XXXI-44		1150		
PROTAC-XXXI-45		1164		
PROTAC-XXXI-46		1178		
PROTAC-XXXI-47		1192		
PROTAC-XXXI-48		1194		
PROTAC-XXXI-49		1208		
PROTAC-XXXI-50		1222		
PROTAC-XXXI-51		1236		
PROTAC-XXXI-52		1238		
PROTAC-XXXI-53		1150		
PROTAC-XXXI-54		1149		

[2594]

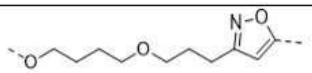
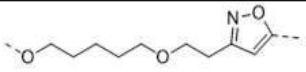
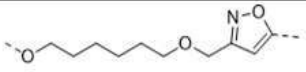
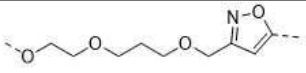
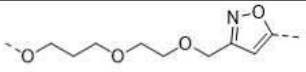
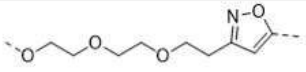
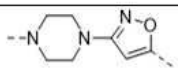
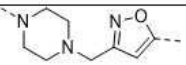
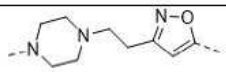
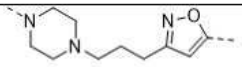
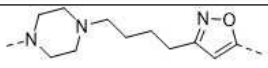
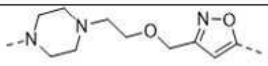
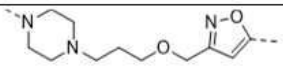
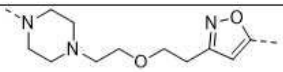
[2595]

PROTAC-XXXI-55		1164		
PROTAC-XXXI-56		1178		
PROTAC-XXXI-57		1192		
PROTAC-XXXI-58		1194		
PROTAC-XXXI-59		1193		
PROTAC-XXXI-60		1218		
PROTAC-XXXI-61		1217		
PROTAC-XXXI-62		1217		
PROTAC-XXXI-63		1203		
PROTAC-XXXI-64		1189		
PROTAC-XXXI-65		1062		
PROTAC-XXXI-66		1076		
PROTAC-XXXI-67		1090		

[2596]

PROTAC-XXXI-68		1104		
PROTAC-XXXI-69		1106		
PROTAC-XXXI-70		1118		
PROTAC-XXXI-71		1120		
PROTAC-XXXI-72		1120		
PROTAC-XXXI-73		1134		
PROTAC-XXXI-74		1134		
PROTAC-XXXI-75		1134		
PROTAC-XXXI-76		1148		
PROTAC-XXXI-77		1148		
PROTAC-XXXI-78		1148		
PROTAC-XXXI-79		1148		
PROTAC-XXXI-80		1150		
PROTAC-XXXI-81		1162		
PROTAC-XXXI-82		1162		

[2597]

PROTAC-XXXI-83		1162		
PROTAC-XXXI-84		1162		
PROTAC-XXXI-85		1162		
PROTAC-XXXI-86		1164		
PROTAC-XXXI-87		1164		
PROTAC-XXXI-88		1164		
PROTAC-XXXI-89		1116		
PROTAC-XXXI-90		1130		
PROTAC-XXXI-91		1144		
PROTAC-XXXI-92		1158		
PROTAC-XXXI-93		1172		
PROTAC-XXXI-94		1174		
PROTAC-XXXI-95		1188		
PROTAC-XXXI-96		1188		
PROTAC-XXXI-97		1186		
PROTAC-XXXI-98		1200		

[2598]

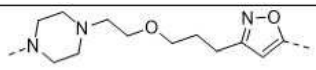
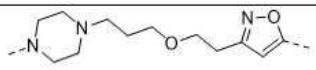
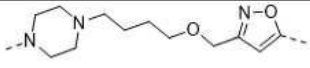
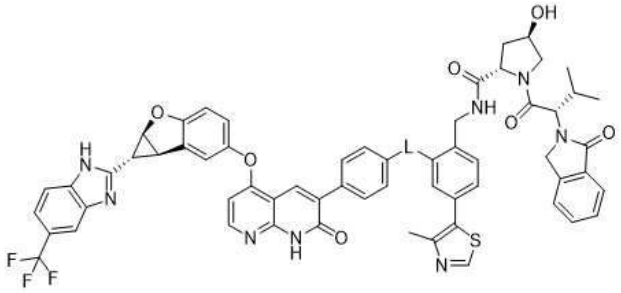
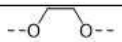
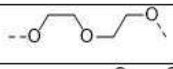
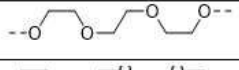
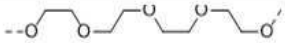
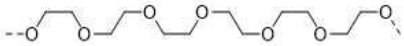
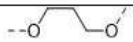
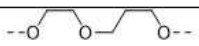
PROTAC-XXXI-99		1202		
PROTAC-XXXI-100		1202		
PROTAC-XXXI-101		1202		

표 32

RAF 리간드 및 화학적 구조

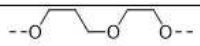
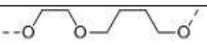
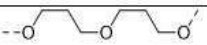
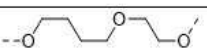
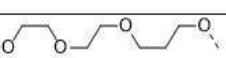
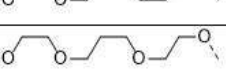
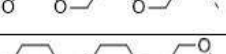
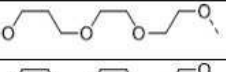
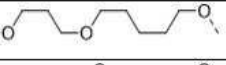
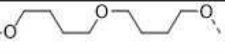
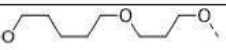
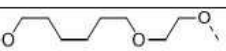
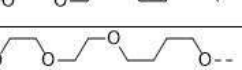
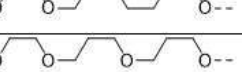
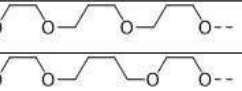
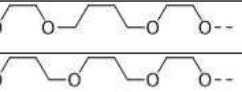
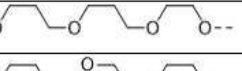
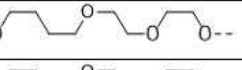
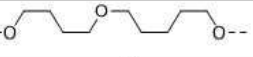
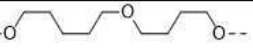


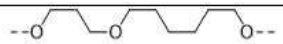
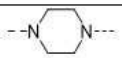
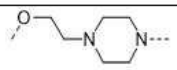
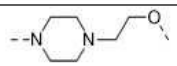
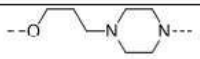
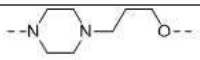
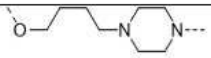
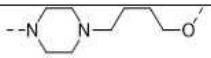
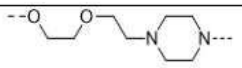
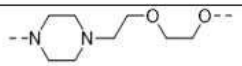
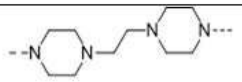
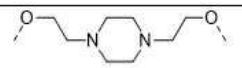
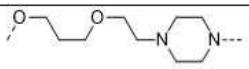
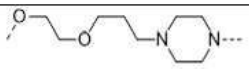
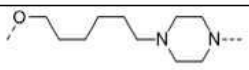
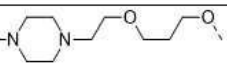
(PROTAC-XXXII)를 가진 우측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

PROTAC-XXXII 화합물	L	질량	DC50(μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXII-1		1142		
PROTAC-XXXII-2		1186		
PROTAC-XXXII-3		1230		
PROTAC-XXXII-4		1274		
PROTAC-XXXII-5		1318		
PROTAC-XXXII-6		1362		
PROTAC-XXXII-7		1126		
PROTAC-XXXII-8		1112		
PROTAC-XXXII-9		1126		
PROTAC-XXXII-10		1112		
PROTAC-XXXII-11		1156		
PROTAC-XXXII-12		1170		
PROTAC-XXXII-13		1200		

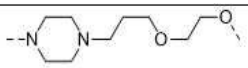
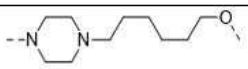
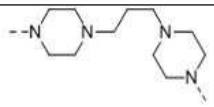
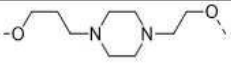
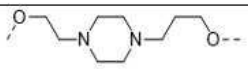
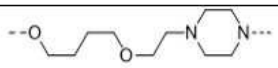
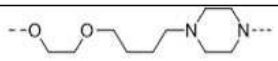
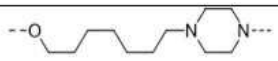
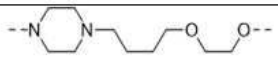
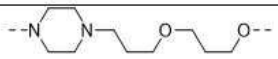
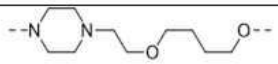
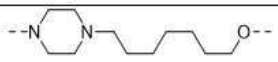
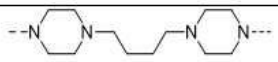
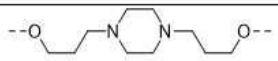
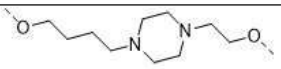
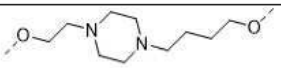
[2599]

[2600]

PROTAC-XXXII-14		1200		
PROTAC-XXXII-15		1198		
PROTAC-XXXII-16		1214		
PROTAC-XXXII-17		1214		
PROTAC-XXXII-18		1214		
PROTAC-XXXII-19		1244		
PROTAC-XXXII-20		1244		
PROTAC-XXXII-21		1244		
PROTAC-XXXII-22		1242		
PROTAC-XXXII-23		1242		
PROTAC-XXXII-24		1242		
PROTAC-XXXII-25		1242		
PROTAC-XXXII-26		1242		
PROTAC-XXXII-27		1258		
PROTAC-XXXII-28		1258		
PROTAC-XXXII-29		1258		
PROTAC-XXXII-30		1258		
PROTAC-XXXII-31		1258		
PROTAC-XXXII-32		1256		
PROTAC-XXXII-33		1256		
PROTAC-XXXII-34		1256		
PROTAC-XXXII-35		1256		

PROTAC-XXXII-36		1256		
PROTAC-XXXII-37		1256		
PROTAC-XXXII-38		1166		
PROTAC-XXXII-39		1210		
PROTAC-XXXII-40		1210		
PROTAC-XXXII-41		1224		
PROTAC-XXXII-42		1224		
PROTAC-XXXII-43		1238		
PROTAC-XXXII-44		1238		
PROTAC-XXXII-45		1254		
PROTAC-XXXII-46		1254		
PROTAC-XXXII-47		1278		
PROTAC-XXXII-48		1254		
PROTAC-XXXII-49		1268		
PROTAC-XXXII-50		1268		
PROTAC-XXXII-51		1266		
PROTAC-XXXII-52		1268		

[2601]

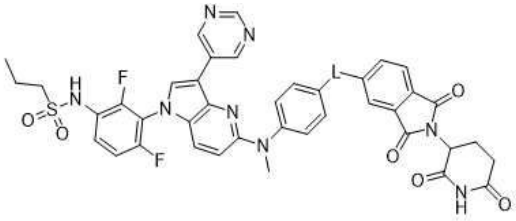
PROTAC-XXXII-53		1268		
PROTAC-XXXII-54		1266		
PROTAC-XXXII-55		1292		
PROTAC-XXXII-56		1268		
PROTAC-XXXII-57		1268		
PROTAC-XXXII-58		1282		
PROTAC-XXXII-59		1282		
PROTAC-XXXII-60		1282		
PROTAC-XXXII-61		1280		
PROTAC-XXXII-62		1282		
PROTAC-XXXII-63		1282		
PROTAC-XXXII-64		1282		
PROTAC-XXXII-65		1280		
PROTAC-XXXII-66		1306		
PROTAC-XXXII-67		1282		
PROTAC-XXXII-68		1282		
PROTAC-XXXII-69		1282		

[2602]

PROTAC-XXXII-70		1098		

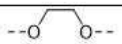
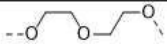
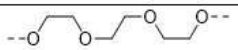
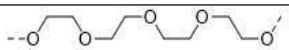
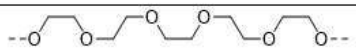
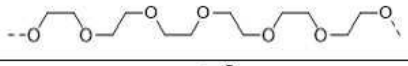
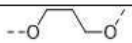
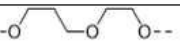
[2603]

표 33



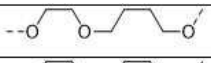
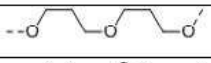
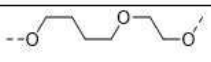
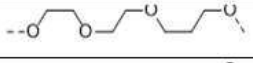
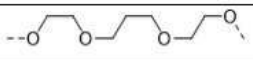
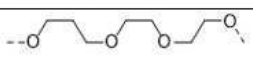
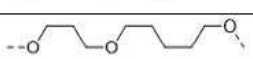
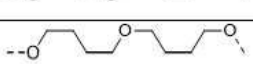
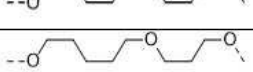
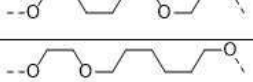
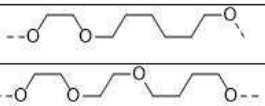
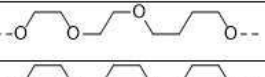
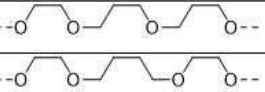
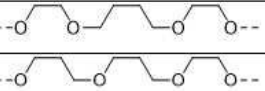
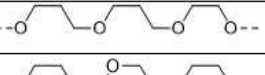
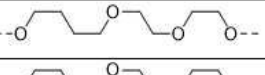
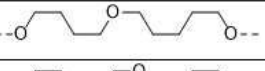
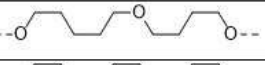
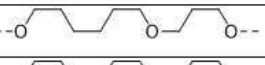
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXIII)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

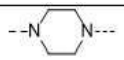
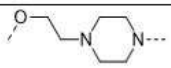
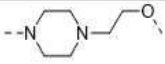
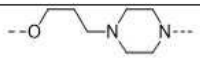
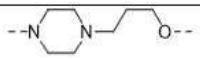
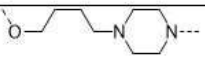
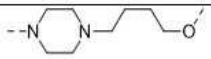
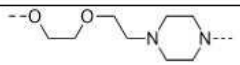
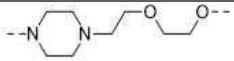
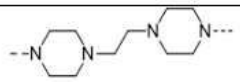
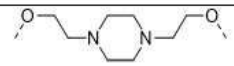
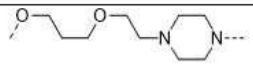
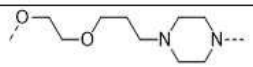
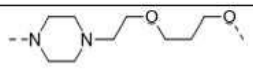
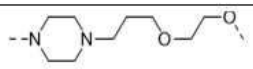
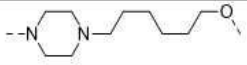
PROTAC-XXXIII 화합물	L	질량	DC50(μM)	D최대(%)
PROTAC-XXXIII-1		850		
PROTAC-XXXIII-2		894		
PROTAC-XXXIII-3		938		
PROTAC-XXXIII-4		982		
PROTAC-XXXIII-5		1026		
PROTAC-XXXIII-6		1070		
PROTAC-XXXIII-7		834		
PROTAC-XXXIII-8		820		
PROTAC-XXXIII-9		834		
PROTAC-XXXIII-10		820		
PROTAC-XXXIII-11		864		
PROTAC-XXXIII-12		878		
PROTAC-XXXIII-13		908		
PROTAC-XXXIII-14		908		
PROTAC-XXXIII-15		906		

[2604]

[2605]

PROTAC-XXXIII-16		922		
PROTAC-XXXIII-17		922		
PROTAC-XXXIII-18		922		
PROTAC-XXXIII-19		952		
PROTAC-XXXIII-20		952		
PROTAC-XXXIII-21		952		
PROTAC-XXXIII-22		950		
PROTAC-XXXIII-23		950		
PROTAC-XXXIII-24		950		
PROTAC-XXXIII-25		950		
PROTAC-XXXIII-26		950		
PROTAC-XXXIII-27		966		
PROTAC-XXXIII-28		966		
PROTAC-XXXIII-29		966		
PROTAC-XXXIII-30		966		
PROTAC-XXXIII-31		966		
PROTAC-XXXIII-32		964		
PROTAC-XXXIII-33		964		
PROTAC-XXXIII-34		964		
PROTAC-XXXIII-35		964		
PROTAC-XXXIII-36		964		
PROTAC-XXXIII-37		964		

[2606]

PROTAC-XXXIII-38		874		
PROTAC-XXXIII-39		918		
PROTAC-XXXIII-40		918		
PROTAC-XXXIII-41		932		
PROTAC-XXXIII-42		932		
PROTAC-XXXIII-43		946		
PROTAC-XXXIII-44		946		
PROTAC-XXXIII-45		962		
PROTAC-XXXIII-46		962		
PROTAC-XXXIII-47		986		
PROTAC-XXXIII-48		962		
PROTAC-XXXIII-49		976		
PROTAC-XXXIII-50		976		
PROTAC-XXXIII-51		974		
PROTAC-XXXIII-52		976		
PROTAC-XXXIII-53		976		
PROTAC-XXXIII-54		974		

[2607]

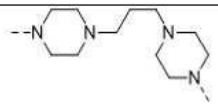
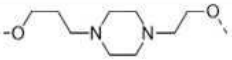
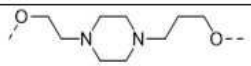
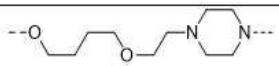
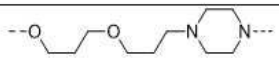
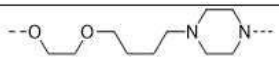
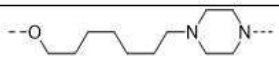
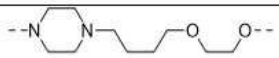
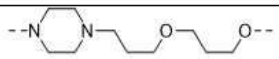
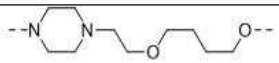
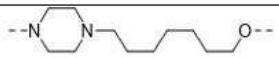
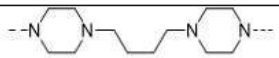
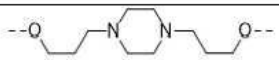
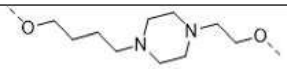
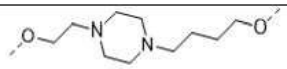
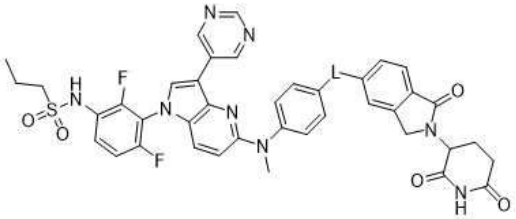
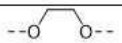
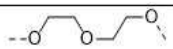
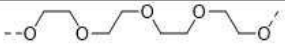
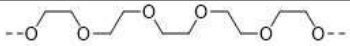
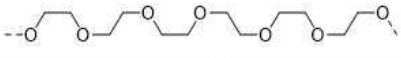
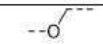
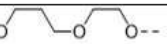
PROTAC-XXXIII-55		1000		
PROTAC-XXXIII-56		976		
PROTAC-XXXIII-57		976		
PROTAC-XXXIII-58		990		
PROTAC-XXXIII-59		990		
PROTAC-XXXIII-60		990		
PROTAC-XXXIII-61		988		
PROTAC-XXXIII-62		990		
PROTAC-XXXIII-63		990		
PROTAC-XXXIII-64		990		
PROTAC-XXXIII-65		988		
PROTAC-XXXIII-66		1014		
PROTAC-XXXIII-67		990		
PROTAC-XXXIII-68		990		
PROTAC-XXXIII-69		990		
PROTAC-XXXIII-70		806		

표 34



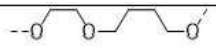
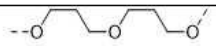
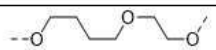
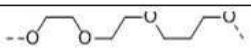
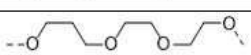
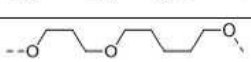
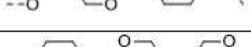
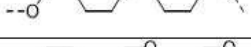
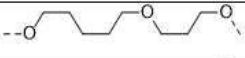
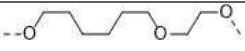
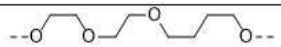
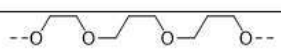
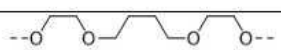
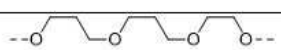
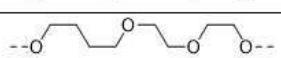
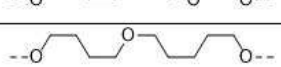
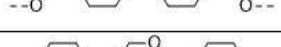
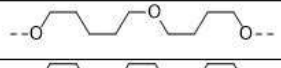
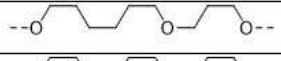
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXIV)를 가진 5-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

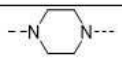
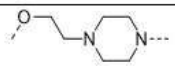
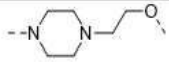
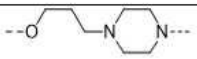
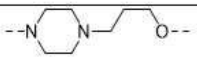
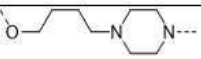
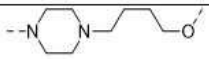
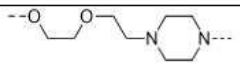
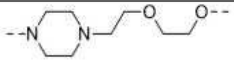
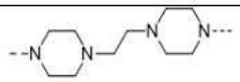
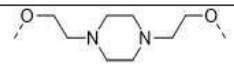
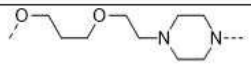
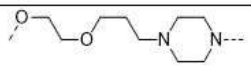
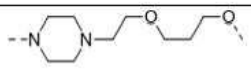
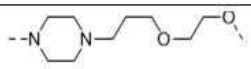
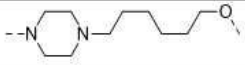
PROTAC-XXXIV 화합물	L	질량	DC_{50}(μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXIV-1		836		
PROTAC-XXXIV-2		880		
PROTAC-XXXIV-3		924		
PROTAC-XXXIV-4		968		
PROTAC-XXXIV-5		1012		
PROTAC-XXXIV-6		1056		
PROTAC-XXXIV-7		820		
PROTAC-XXXIV-8		806		
PROTAC-XXXIV-9		820		
PROTAC-XXXIV-10		806		
PROTAC-XXXIV-11		850		
PROTAC-XXXIV-12		864		
PROTAC-XXXIV-13		894		
PROTAC-XXXIV-14		894		
PROTAC-XXXIV-15		892		

[2608]

[2609]

PROTAC-XXXIV-16		908		
PROTAC-XXXIV-17		908		
PROTAC-XXXIV-18		908		
PROTAC-XXXIV-19		938		
PROTAC-XXXIV-20		938		
PROTAC-XXXIV-21		938		
PROTAC-XXXIV-22		936		
PROTAC-XXXIV-23		936		
PROTAC-XXXIV-24		936		
PROTAC-XXXIV-25		936		
PROTAC-XXXIV-26		936		
PROTAC-XXXIV-27		952		
PROTAC-XXXIV-28		952		
PROTAC-XXXIV-29		952		
PROTAC-XXXIV-30		952		
PROTAC-XXXIV-31		952		
PROTAC-XXXIV-32		950		
PROTAC-XXXIV-33		950		
PROTAC-XXXIV-34		950		
PROTAC-XXXIV-35		950		
PROTAC-XXXIV-36		950		
PROTAC-XXXIV-37		950		

[2610]

PROTAC-XXXIV-38		860		
PROTAC-XXXIV-39		904		
PROTAC-XXXIV-40		904		
PROTAC-XXXIV-41		918		
PROTAC-XXXIV-42		918		
PROTAC-XXXIV-43		932		
PROTAC-XXXIV-44		932		
PROTAC-XXXIV-45		948		
PROTAC-XXXIV-46		948		
PROTAC-XXXIV-47		972		
PROTAC-XXXIV-48		948		
PROTAC-XXXIV-49		962		
PROTAC-XXXIV-50		962		
PROTAC-XXXIV-51		960		
PROTAC-XXXIV-52		962		
PROTAC-XXXIV-53		962		
PROTAC-XXXIV-54		960		

[2611]

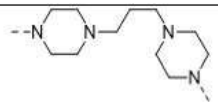
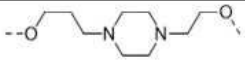
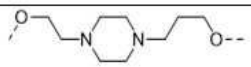
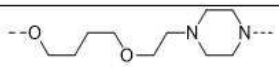
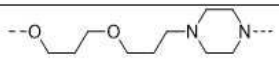
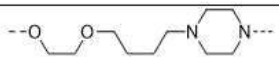
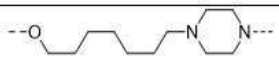
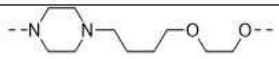
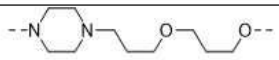
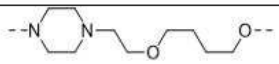
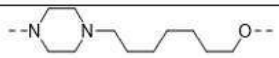
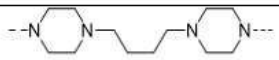
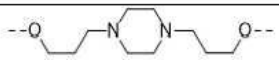
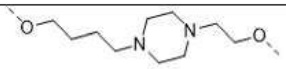
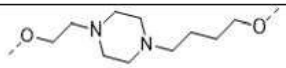
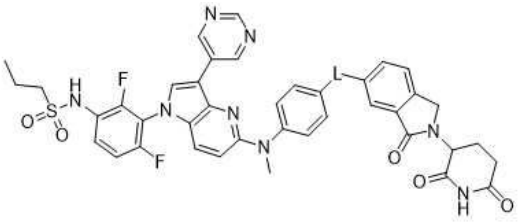
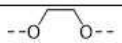
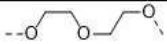
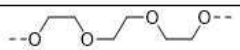
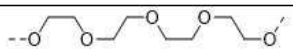
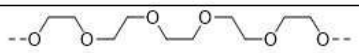
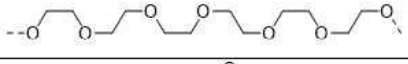
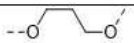
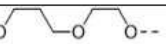
PROTAC-XXXIV-55		986		
PROTAC-XXXIV-56		962		
PROTAC-XXXIV-57		962		
PROTAC-XXXIV-58		976		
PROTAC-XXXIV-59		976		
PROTAC-XXXIV-60		976		
PROTAC-XXXIV-61		974		
PROTAC-XXXIV-62		976		
PROTAC-XXXIV-63		976		
PROTAC-XXXIV-64		976		
PROTAC-XXXIV-65		974		
PROTAC-XXXIV-66		1000		
PROTAC-XXXIV-67		976		
PROTAC-XXXIV-68		976		
PROTAC-XXXIV-69		976		
PROTAC-XXXIV-70		792		

표 35



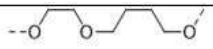
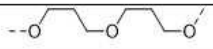
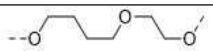
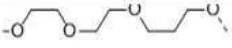
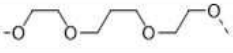
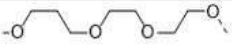
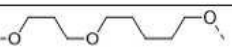
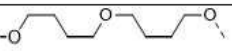
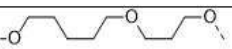
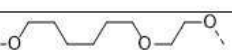
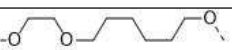
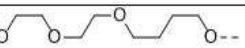
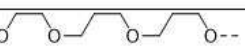
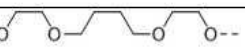
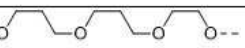
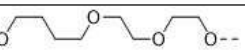
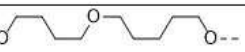
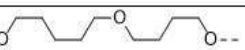
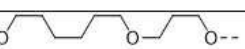
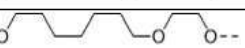
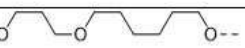
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXV)를 가진 6-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

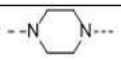
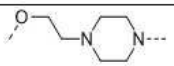
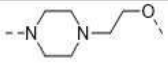
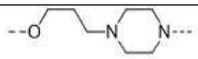
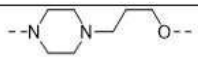
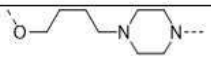
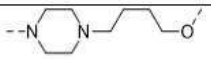
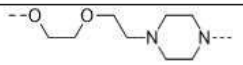
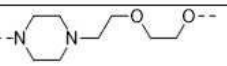
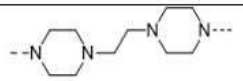
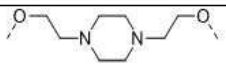
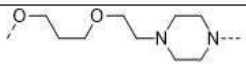
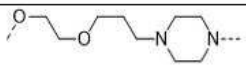
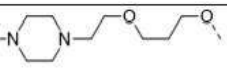
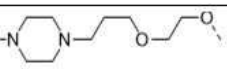
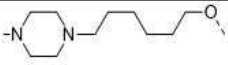
PROTAC-XXXV 화합물	L	질량	DC_{50}(μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXV-1		836		
PROTAC-XXXV-2		880		
PROTAC-XXXV-3		924		
PROTAC-XXXV-4		968		
PROTAC-XXXV-5		1012		
PROTAC-XXXV-6		1056		
PROTAC-XXXV-7		820		
PROTAC-XXXV-8		806		
PROTAC-XXXV-9		820		
PROTAC-XXXV-10		806		
PROTAC-XXXV-11		850		
PROTAC-XXXV-12		864		
PROTAC-XXXV-13		894		
PROTAC-XXXV-14		894		
PROTAC-XXXV-15		892		

[2612]

[2613]

PROTAC-XXXV-16		908		
PROTAC-XXXV-17		908		
PROTAC-XXXV-18		908		
PROTAC-XXXV-19		938		
PROTAC-XXXV-20		938		
PROTAC-XXXV-21		938		
PROTAC-XXXV-22		936		
PROTAC-XXXV-23		936		
PROTAC-XXXV-24		936		
PROTAC-XXXV-25		936		
PROTAC-XXXV-26		936		
PROTAC-XXXV-27		952		
PROTAC-XXXV-28		952		
PROTAC-XXXV-29		952		
PROTAC-XXXV-30		952		
PROTAC-XXXV-31		952		
PROTAC-XXXV-32		950		
PROTAC-XXXV-33		950		
PROTAC-XXXV-34		950		
PROTAC-XXXV-35		950		
PROTAC-XXXV-36		950		
PROTAC-XXXV-37		950		

[2614]

PROTAC-XXXV-38		860		
PROTAC-XXXV-39		904		
PROTAC-XXXV-40		904		
PROTAC-XXXV-41		918		
PROTAC-XXXV-42		918		
PROTAC-XXXV-43		932		
PROTAC-XXXV-44		932		
PROTAC-XXXV-45		948		
PROTAC-XXXV-46		948		
PROTAC-XXXV-47		972		
PROTAC-XXXV-48		948		
PROTAC-XXXV-49		962		
PROTAC-XXXV-50		962		
PROTAC-XXXV-51		960		
PROTAC-XXXV-52		962		
PROTAC-XXXV-53		962		
PROTAC-XXXV-54		960		

[2615]

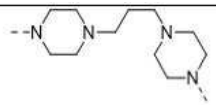
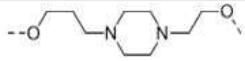
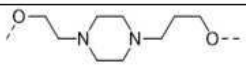
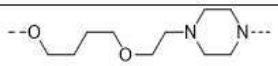
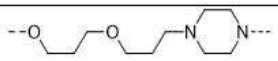
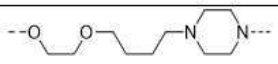
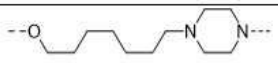
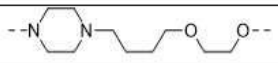
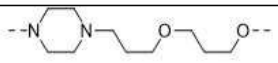
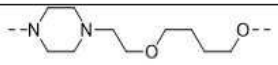
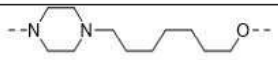
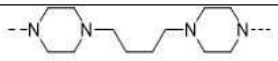
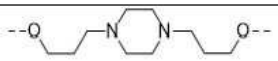
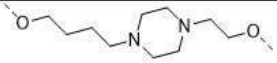
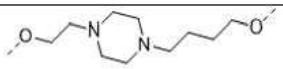
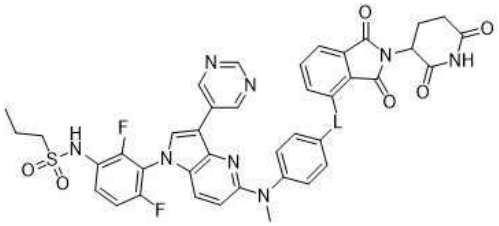
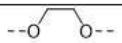
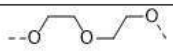
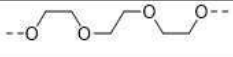
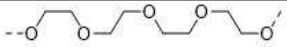
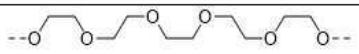
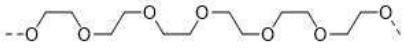
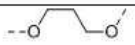
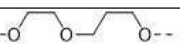
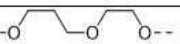
PROTAC-XXXV-55		986		
PROTAC-XXXV-56		962		
PROTAC-XXXV-57		962		
PROTAC-XXXV-58		976		
PROTAC-XXXV-59		976		
PROTAC-XXXV-60		976		
PROTAC-XXXV-61		974		
PROTAC-XXXV-62		976		
PROTAC-XXXV-63		976		
PROTAC-XXXV-64		976		
PROTAC-XXXV-65		974		
PROTAC-XXXV-66		1000		
PROTAC-XXXV-67		976		
PROTAC-XXXV-68		976		
PROTAC-XXXV-69		976		
PROTAC-XXXV-70		792		

표 36



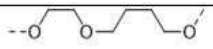
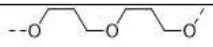
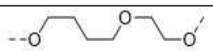
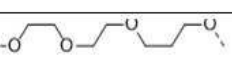
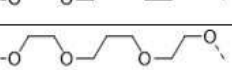
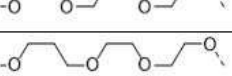
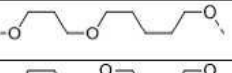
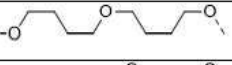
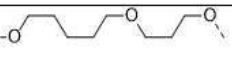
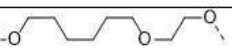
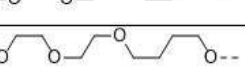
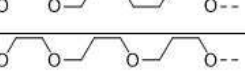
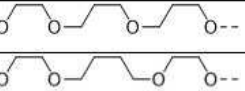
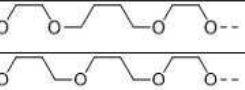
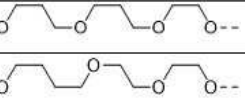
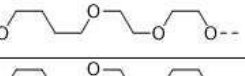
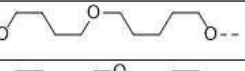
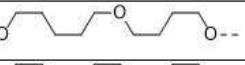
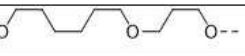
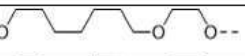
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXVI)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

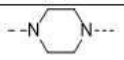
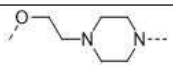
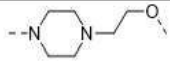
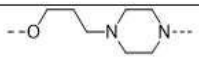
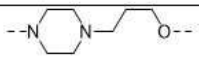
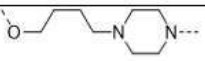
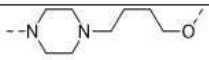
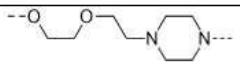
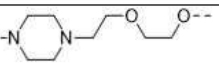
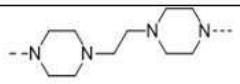
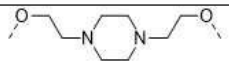
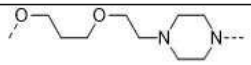
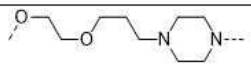
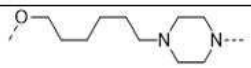
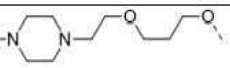
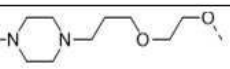
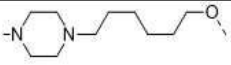
PROTAC-XXXVI 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	$D_{최대}$ (%)
PROTAC-XXXVI-1		850		
PROTAC-XXXVI-2		894		
PROTAC-XXXVI-3		938		
PROTAC-XXXVI-4		982		
PROTAC-XXXVI-5		1026		
PROTAC-XXXVI-6		1070		
PROTAC-XXXVI-7		834		
PROTAC-XXXVI-8		820		
PROTAC-XXXVI-9		834		
PROTAC-XXXVI-10		820		
PROTAC-XXXVI-11		864		
PROTAC-XXXVI-12		878		
PROTAC-XXXVI-13		908		
PROTAC-XXXVI-14		908		
PROTAC-XXXVI-15		906		

[2616]

[2617]

PROTAC-XXXVI-16		922		
PROTAC-XXXVI-17		922		
PROTAC-XXXVI-18		922		
PROTAC-XXXVI-19		952		
PROTAC-XXXVI-20		952		
PROTAC-XXXVI-21		952		
PROTAC-XXXVI-22		950		
PROTAC-XXXVI-23		950		
PROTAC-XXXVI-24		950		
PROTAC-XXXVI-25		950		
PROTAC-XXXVI-26		950		
PROTAC-XXXVI-27		966		
PROTAC-XXXVI-28		966		
PROTAC-XXXVI-29		966		
PROTAC-XXXVI-30		966		
PROTAC-XXXVI-31		966		
PROTAC-XXXVI-32		964		
PROTAC-XXXVI-33		964		
PROTAC-XXXVI-34		964		
PROTAC-XXXVI-35		964		
PROTAC-XXXVI-36		964		
PROTAC-XXXVI-37		964		

[2618]

PROTAC-XXXVI-38		874		
PROTAC-XXXVI-39		918		
PROTAC-XXXVI-40		918		
PROTAC-XXXVI-41		932		
PROTAC-XXXVI-42		932		
PROTAC-XXXVI-43		946		
PROTAC-XXXVI-44		946		
PROTAC-XXXVI-45		962		
PROTAC-XXXVI-46		962		
PROTAC-XXXVI-47		986		
PROTAC-XXXVI-48		962		
PROTAC-XXXVI-49		976		
PROTAC-XXXVI-50		976		
PROTAC-XXXVI-51		974		
PROTAC-XXXVI-52		976		
PROTAC-XXXVI-53		976		
PROTAC-XXXVI-54		974		

[2619]

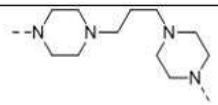
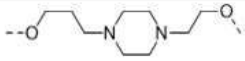
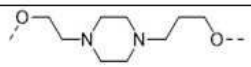
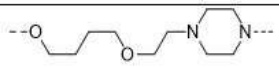
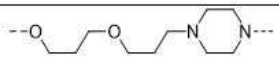
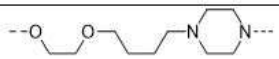
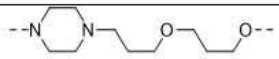
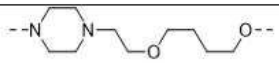
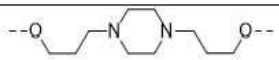
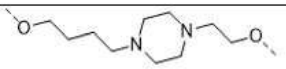
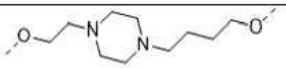
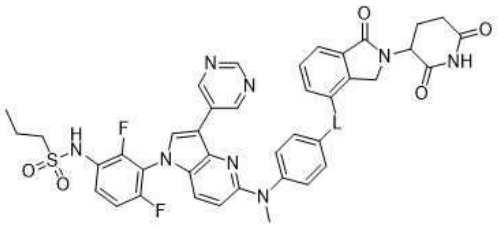
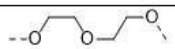
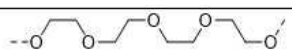
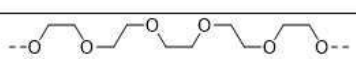
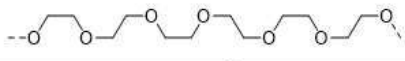
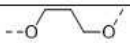
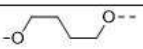
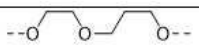
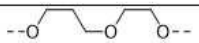
PROTAC-XXXVI-55		1000		
PROTAC-XXXVI-56		976		
PROTAC-XXXVI-57		976		
PROTAC-XXXVI-58		990		
PROTAC-XXXVI-59		990		
PROTAC-XXXVI-60		990		
PROTAC-XXXVI-61		988		
PROTAC-XXXVI-62		990		
PROTAC-XXXVI-63		990		
PROTAC-XXXVI-64		990		
PROTAC-XXXVI-65		988		
PROTAC-XXXVI-66		1014		
PROTAC-XXXVI-67		990		
PROTAC-XXXVI-68		990		
PROTAC-XXXVI-69		990		
PROTAC-XXXVI-70		806		

표 37



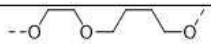
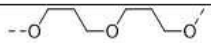
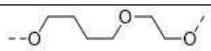
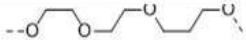
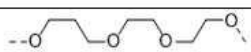
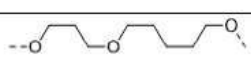
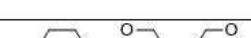
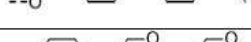
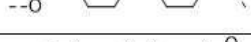
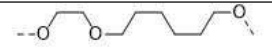
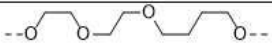
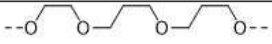
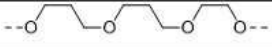
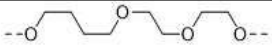
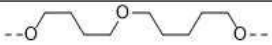
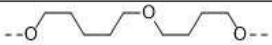
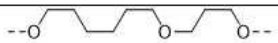
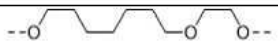
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXVII)를 가진 4-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

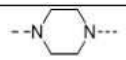
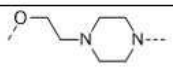
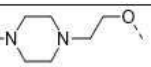
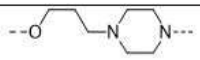
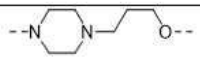
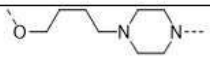
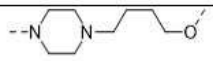
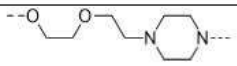
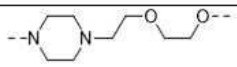
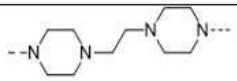
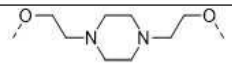
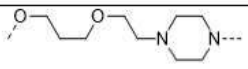
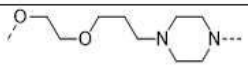
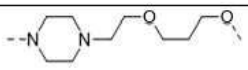
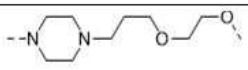
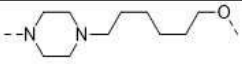
PROTAC-XXXVII 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXXVII-1		836		
PROTAC-XXXVII-2		880		
PROTAC-XXXVII-3		924		
PROTAC-XXXVII-4		968		
PROTAC-XXXVII-5		1012		
PROTAC-XXXVII-6		1056		
PROTAC-XXXVII-7		820		
PROTAC-XXXVII-8		806		
PROTAC-XXXVII-9		820		
PROTAC-XXXVII-10		806		
PROTAC-XXXVII-11		850		
PROTAC-XXXVII-12		864		
PROTAC-XXXVII-13		894		
PROTAC-XXXVII-14		894		
PROTAC-XXXVII-15		892		

[2620]

[2621]

PROTAC-XXXVII-16		908		
PROTAC-XXXVII-17		908		
PROTAC-XXXVII-18		908		
PROTAC-XXXVII-19		938		
PROTAC-XXXVII-20		938		
PROTAC-XXXVII-21		938		
PROTAC-XXXVII-22		936		
PROTAC-XXXVII-23		936		
PROTAC-XXXVII-24		936		
PROTAC-XXXVII-25		936		
PROTAC-XXXVII-26		936		
PROTAC-XXXVII-27		952		
PROTAC-XXXVII-28		952		
PROTAC-XXXVII-29		952		
PROTAC-XXXVII-30		952		
PROTAC-XXXVII-31		952		
PROTAC-XXXVII-32		950		
PROTAC-XXXVII-33		950		
PROTAC-XXXVII-34		950		
PROTAC-XXXVII-35		950		
PROTAC-XXXVII-36		950		
PROTAC-XXXVII-37		950		

[2622]

PROTAC-XXXVII-38		860		
PROTAC-XXXVII-39		904		
PROTAC-XXXVII-40		904		
PROTAC-XXXVII-41		918		
PROTAC-XXXVII-42		918		
PROTAC-XXXVII-43		932		
PROTAC-XXXVII-44		932		
PROTAC-XXXVII-45		948		
PROTAC-XXXVII-46		948		
PROTAC-XXXVII-47		972		
PROTAC-XXXVII-48		948		
PROTAC-XXXVII-49		962		
PROTAC-XXXVII-50		962		
PROTAC-XXXVII-51		960		
PROTAC-XXXVII-52		962		
PROTAC-XXXVII-53		962		
PROTAC-XXXVII-54		960		

[2623]

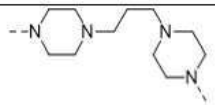
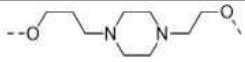
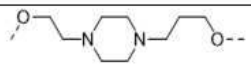
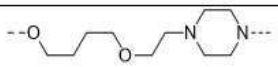
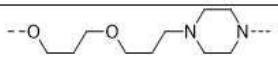
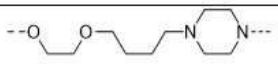
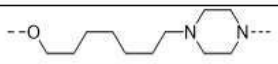
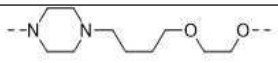
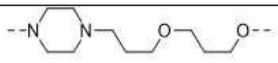
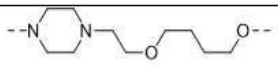
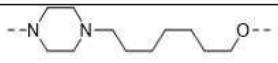
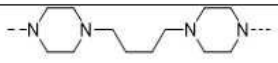
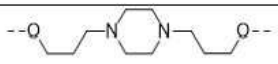
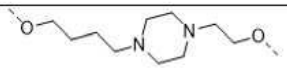
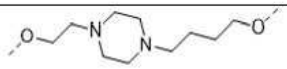
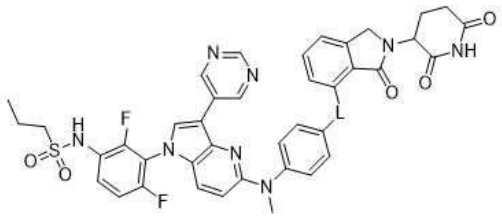
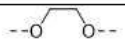
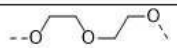
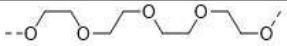
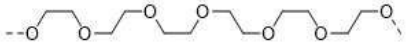
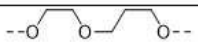
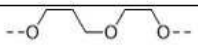
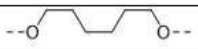
PROTAC-XXXVII-55		986		
PROTAC-XXXVII-56		962		
PROTAC-XXXVII-57		962		
PROTAC-XXXVII-58		976		
PROTAC-XXXVII-59		976		
PROTAC-XXXVII-60		976		
PROTAC-XXXVII-61		974		
PROTAC-XXXVII-62		976		
PROTAC-XXXVII-63		976		
PROTAC-XXXVII-64		976		
PROTAC-XXXVII-65		974		
PROTAC-XXXVII-66		1000		
PROTAC-XXXVII-67		976		
PROTAC-XXXVII-68		976		
PROTAC-XXXVII-69		976		
PROTAC-XXXVII-70		792		

표 38

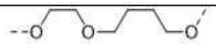
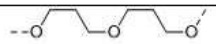
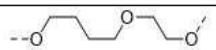
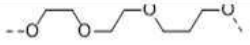
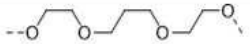
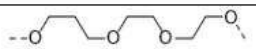
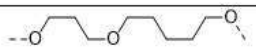
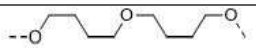
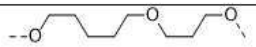
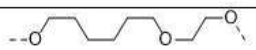
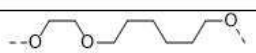
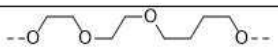
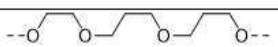
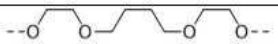
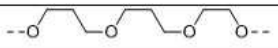
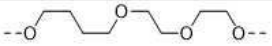
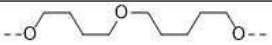
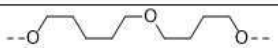
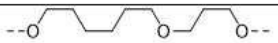
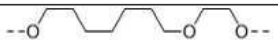
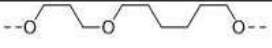
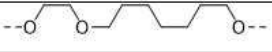


RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXVIII)를 가진 7-위치 연결을 갖는 세레블론 리간드로 구성된 PROTAC.

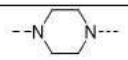
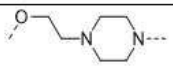
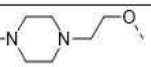
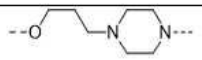
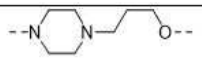
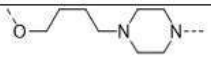
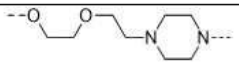
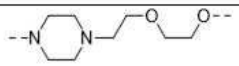
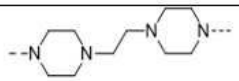
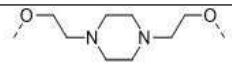
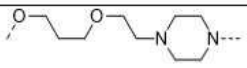
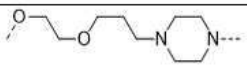
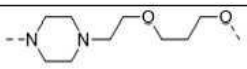
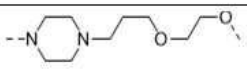
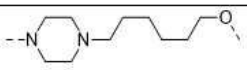
PROTAC-XXXVIII 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXVIII-1		836		
PROTAC-XXXVIII-2		880		
PROTAC-XXXVIII-3		924		
PROTAC-XXXVIII-4		968		
PROTAC-XXXVIII-5		1012		
PROTAC-XXXVIII-6		1056		
PROTAC-XXXVIII-7		820		
PROTAC-XXXVIII-8		806		
PROTAC-XXXVIII-9		820		
PROTAC-XXXVIII-10		806		
PROTAC-XXXVIII-11		850		
PROTAC-XXXVIII-12		864		
PROTAC-XXXVIII-13		894		
PROTAC-XXXVIII-14		894		
PROTAC-XXXVIII-15		892		

[2624]

PROTAC-XXXVIII-16		908		
PROTAC-XXXVIII-17		908		
PROTAC-XXXVIII-18		908		
PROTAC-XXXVIII-19		938		
PROTAC-XXXVIII-20		938		
PROTAC-XXXVIII-21		938		
PROTAC-XXXVIII-22		936		
PROTAC-XXXVIII-23		936		
PROTAC-XXXVIII-24		936		
PROTAC-XXXVIII-25		936		
PROTAC-XXXVIII-26		936		
PROTAC-XXXVIII-27		952		
PROTAC-XXXVIII-28		952		
PROTAC-XXXVIII-29		952		
PROTAC-XXXVIII-30		952		
PROTAC-XXXVIII-31		952		
PROTAC-XXXVIII-32		950		
PROTAC-XXXVIII-33		950		
PROTAC-XXXVIII-34		950		
PROTAC-XXXVIII-35		950		
PROTAC-XXXVIII-36		950		
PROTAC-XXXVIII-37		950		

[2625]

[2626]

PROTAC-XXXVIII-38		860		
PROTAC-XXXVIII-39		904		
PROTAC-XXXVIII-40		904		
PROTAC-XXXVIII-41		918		
PROTAC-XXXVIII-42		918		
PROTAC-XXXVIII-43		932		
PROTAC-XXXVIII-44		932		
PROTAC-XXXVIII-45		948		
PROTAC-XXXVIII-46		948		
PROTAC-XXXVIII-47		972		
PROTAC-XXXVIII-48		948		
PROTAC-XXXVIII-49		962		
PROTAC-XXXVIII-50		962		
PROTAC-XXXVIII-51		960		
PROTAC-XXXVIII-52		962		
PROTAC-XXXVIII-53		962		
PROTAC-XXXVIII-54		960		

[2627]

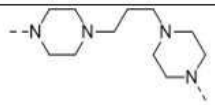
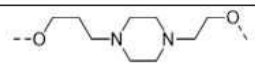
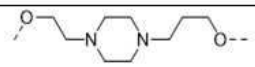
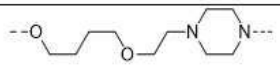
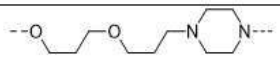
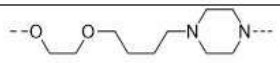
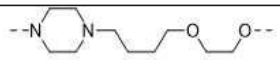
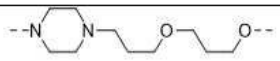
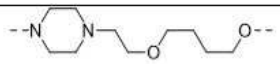
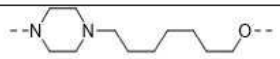
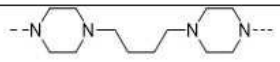
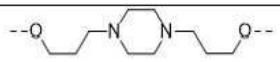
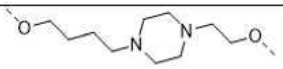
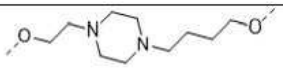
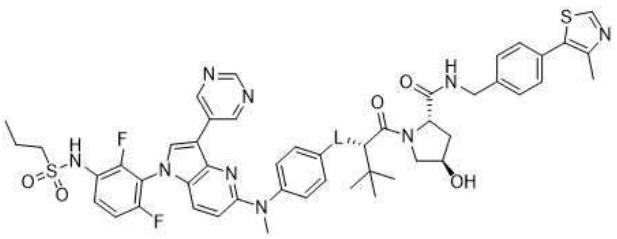
PROTAC-XXXVIII-55		986		
PROTAC-XXXVIII-56		962		
PROTAC-XXXVIII-57		962		
PROTAC-XXXVIII-58		976		
PROTAC-XXXVIII-59		976		
PROTAC-XXXVIII-60		976		
PROTAC-XXXVIII-61		974		
PROTAC-XXXVIII-62		976		
PROTAC-XXXVIII-63		976		
PROTAC-XXXVIII-64		976		
PROTAC-XXXVIII-65		974		
PROTAC-XXXVIII-66		1000		
PROTAC-XXXVIII-67		976		
PROTAC-XXXVIII-68		976		
PROTAC-XXXVIII-69		976		
PROTAC-XXXVIII-70		792		

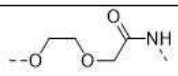
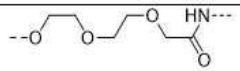
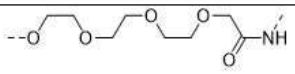
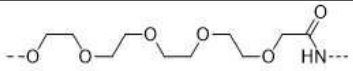
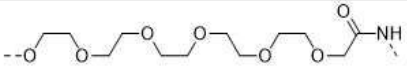
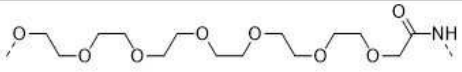
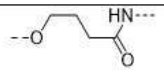
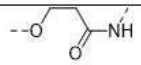
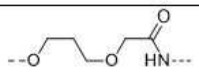
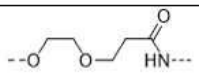
표 39

RAF 리간드 및 화학적 구조



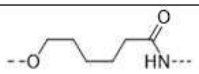
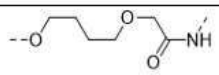
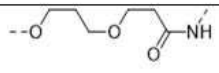
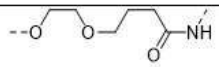
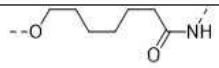
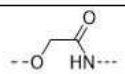
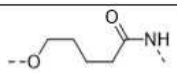
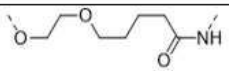
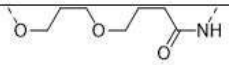
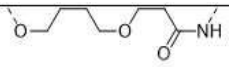
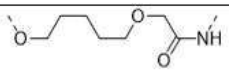
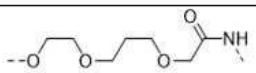
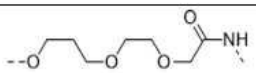
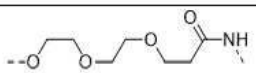
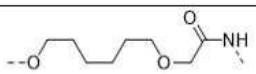
(PROTAC-XXXIX)를

가진 좌측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

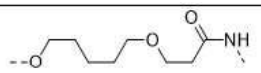
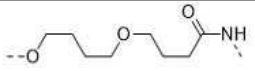
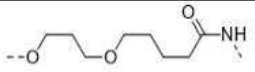
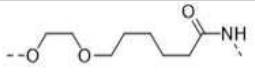
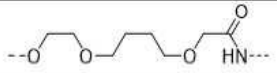
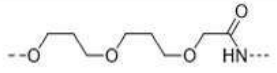
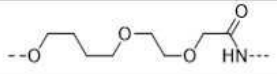
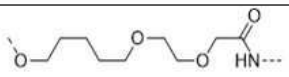
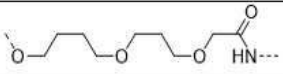
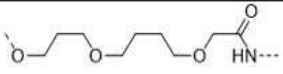
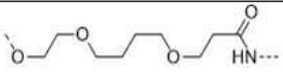
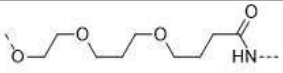
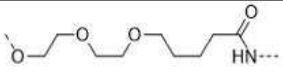
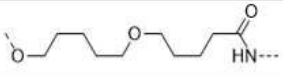
PROTAC-XXXIX 화합물	L	질량	DC_{50} (μM)	D 최대 (%)
PROTAC-XXXIX-1		1064		
PROTAC-XXXIX-2		1108		
PROTAC-XXXIX-3		1152		
PROTAC-XXXIX-4		1196		
PROTAC-XXXIX-5		1240		
PROTAC-XXXIX-6		1284		
PROTAC-XXXIX-7		1048		
PROTAC-XXXIX-8		1034		
PROTAC-XXXIX-9		1078		
PROTAC-XXXIX-10		1078		

[2628]

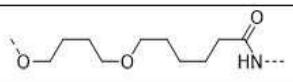
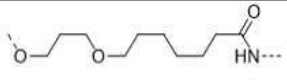
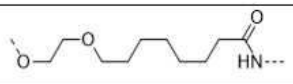
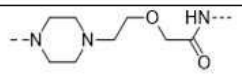
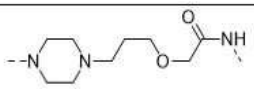
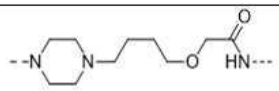
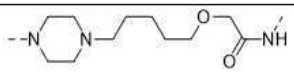
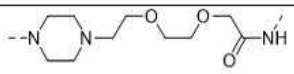
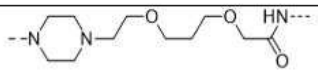
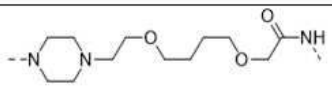
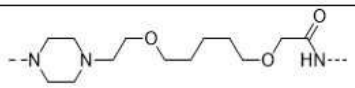
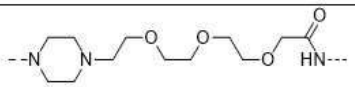
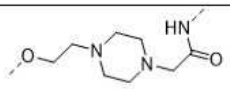
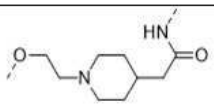
[2629]

PROTAC-XXXIX-11		1076		
PROTAC-XXXIX-12		1092		
PROTAC-XXXIX-13		1092		
PROTAC-XXXIX-14		1092		
PROTAC-XXXIX-15		1090		
PROTAC-XXXIX-16		1020		
PROTAC-XXXIX-17		1062		
PROTAC-XXXIX-18		1106		
PROTAC-XXXIX-19		1106		
PROTAC-XXXIX-20		1106		
PROTAC-XXXIX-21		1106		
PROTAC-XXXIX-22		1122		
PROTAC-XXXIX-23		1122		
PROTAC-XXXIX-24		1122		
PROTAC-XXXIX-25		1120		

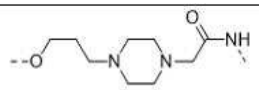
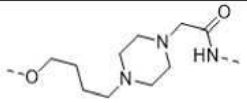
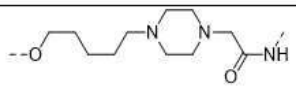
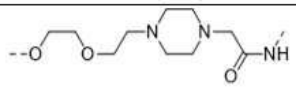
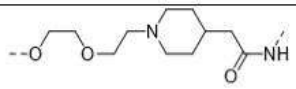
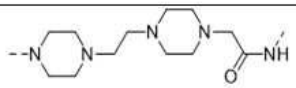
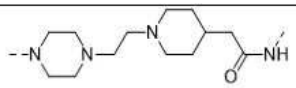
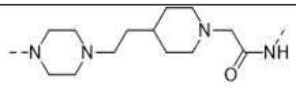
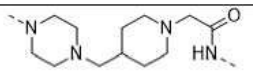
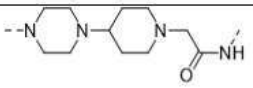
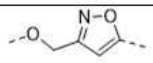
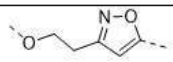
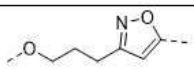
[2630]

PROTAC-XXXIX-26		1120		
PROTAC-XXXIX-27		1120		
PROTAC-XXXIX-28		1120		
PROTAC-XXXIX-29		1120		
PROTAC-XXXIX-30		1136		
PROTAC-XXXIX-31		1136		
PROTAC-XXXIX-32		1136		
PROTAC-XXXIX-33		1150		
PROTAC-XXXIX-34		1150		
PROTAC-XXXIX-35		1150		
PROTAC-XXXIX-36		1150		
PROTAC-XXXIX-37		1150		
PROTAC-XXXIX-38		1150		
PROTAC-XXXIX-39		1150		
PROTAC-XXXIX-40		1148		

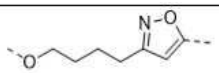
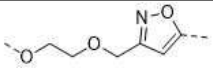
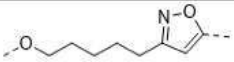
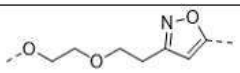
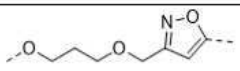
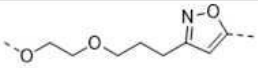
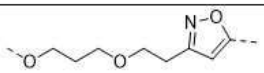
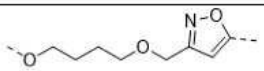
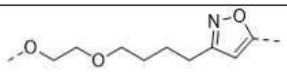
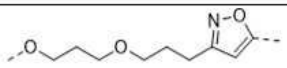
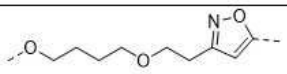
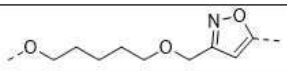
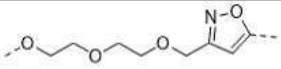
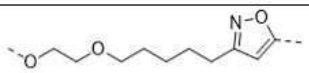
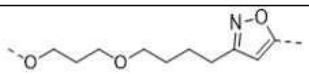
[2631]

PROTAC-XXXIX-41		1148		
PROTAC-XXXIX-42		1148		
PROTAC-XXXIX-43		1148		
PROTAC-XXXIX-44		1132		
PROTAC-XXXIX-45		1146		
PROTAC-XXXIX-46		1160		
PROTAC-XXXIX-47		1174		
PROTAC-XXXIX-48		1176		
PROTAC-XXXIX-49		1190		
PROTAC-XXXIX-50		1204		
PROTAC-XXXIX-51		1218		
PROTAC-XXXIX-52		1220		
PROTAC-XXXIX-53		1132		
PROTAC-XXXIX-54		1131		

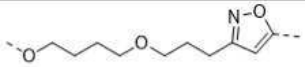
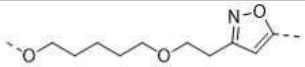
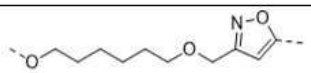
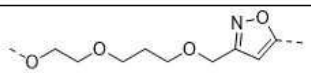
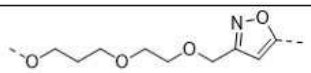
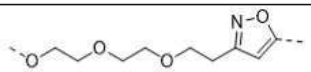
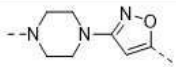
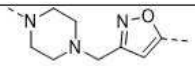
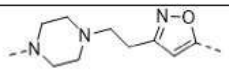
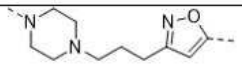
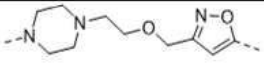
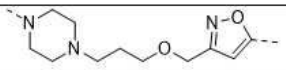
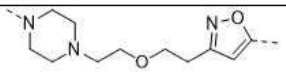
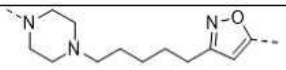
[2632]

PROTAC-XXXIX-55		1146		
PROTAC-XXXIX-56		1160		
PROTAC-XXXIX-57		1174		
PROTAC-XXXIX-58		1176		
PROTAC-XXXIX-59		1175		
PROTAC-XXXIX-60		1200		
PROTAC-XXXIX-61		1199		
PROTAC-XXXIX-62		1199		
PROTAC-XXXIX-63		1185		
PROTAC-XXXIX-64		1171		
PROTAC-XXXIX-65		1044		
PROTAC-XXXIX-66		1058		
PROTAC-XXXIX-67		1072		

[2633]

PROTAC-XXXIX-68		1086		
PROTAC-XXXIX-69		1088		
PROTAC-XXXIX-70		1100		
PROTAC-XXXIX-71		1102		
PROTAC-XXXIX-72		1102		
PROTAC-XXXIX-73		1116		
PROTAC-XXXIX-74		1116		
PROTAC-XXXIX-75		1116		
PROTAC-XXXIX-76		1130		
PROTAC-XXXIX-77		1130		
PROTAC-XXXIX-78		1130		
PROTAC-XXXIX-79		1130		
PROTAC-XXXIX-80		1132		
PROTAC-XXXIX-81		1144		
PROTAC-XXXIX-82		1144		

[2634]

PROTAC-XXXIX-83		1144		
PROTAC-XXXIX-84		1144		
PROTAC-XXXIX-85		1144		
PROTAC-XXXIX-86		1146		
PROTAC-XXXIX-87		1146		
PROTAC-XXXIX-88		1146		
PROTAC-XXXIX- PROTAC-XXXIX-89		1098		
PROTAC-XXXIX-90		1112		
PROTAC-XXXIX-91		1126		
PROTAC-XXXIX-92		1140		
PROTAC-XXXIX-93		1154		
PROTAC-XXXIX-94		1156		
PROTAC-XXXIX-95		1170		
PROTAC-XXXIX-96		1170		
PROTAC-XXXIX-97		1168		
PROTAC-XXXIX-98		1182		

[2635]

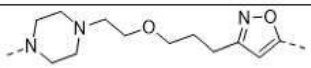
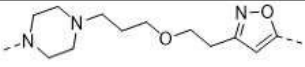
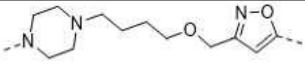
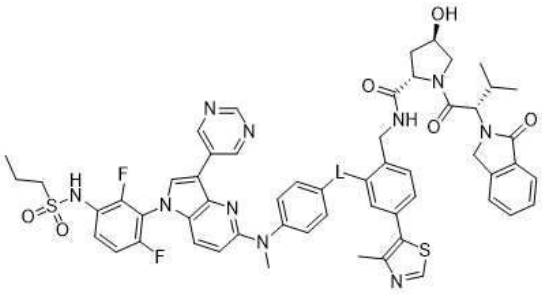
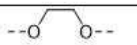
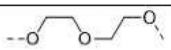
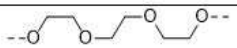
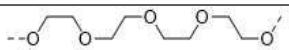
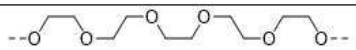
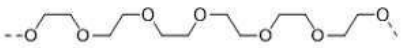
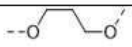
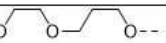
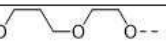
PROTAC-XXXIX-99		1184		
PROTAC-XXXIX-100		1184		
PROTAC-XXXIX-101		1184		

표 40



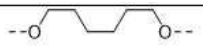
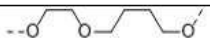
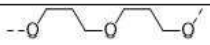
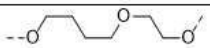
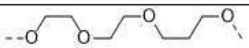
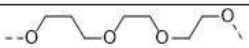
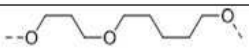
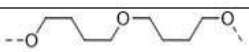
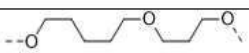
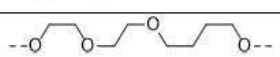
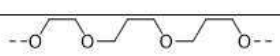
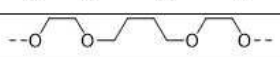
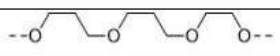
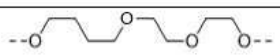
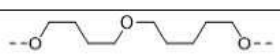
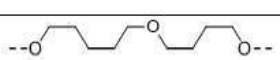
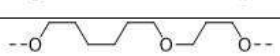
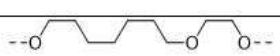
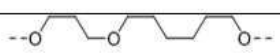
RAF 리간드 및 화학적 구조

(PROTAC-XXXX)를 가진 우측 연결을 갖는 VHL 리간드로 구성된 PROTAC.

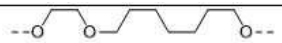
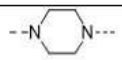
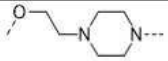
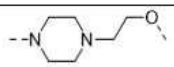
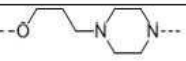
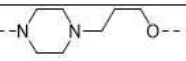
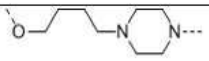
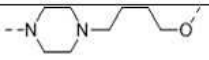
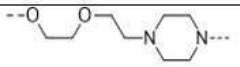
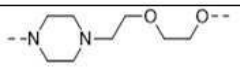
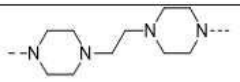
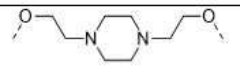
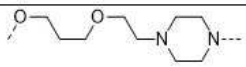
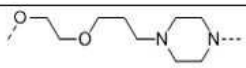
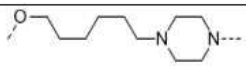
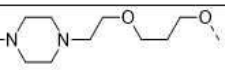
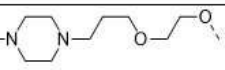
PROTAC-XXXX 화합물	L	질량	DC50 (μM)	D최대 (%)
PROTAC-XXXX-1		1124		
PROTAC-XXXX-2		1168		
PROTAC-XXXX-3		1212		
PROTAC-XXXX-4		1256		
PROTAC-XXXX-5		1300		
PROTAC-XXXX-6		1344		
PROTAC-XXXX-7		1108		
PROTAC-XXXX-8		1094		
PROTAC-XXXX-9		1108		
PROTAC-XXXX-10		1094		
PROTAC-XXXX-11		1138		
PROTAC-XXXX-12		1152		
PROTAC-XXXX-13		1182		
PROTAC-XXXX-14		1182		

[2636]

[2637]

PROTAC-XXXX-15		1180		
PROTAC-XXXX-16		1196		
PROTAC-XXXX-17		1196		
PROTAC-XXXX-18		1196		
PROTAC-XXXX-19		1226		
PROTAC-XXXX-20		1226		
PROTAC-XXXX-21		1226		
PROTAC-XXXX-22		1224		
PROTAC-XXXX-23		1224		
PROTAC-XXXX-24		1224		
PROTAC-XXXX-25		1224		
PROTAC-XXXX-26		1224		
PROTAC-XXXX-27		1240		
PROTAC-XXXX-28		1240		
PROTAC-XXXX-29		1240		
PROTAC-XXXX-30		1240		
PROTAC-XXXX-31		1240		
PROTAC-XXXX-32		1238		
PROTAC-XXXX-33		1238		
PROTAC-XXXX-34		1238		
PROTAC-XXXX-35		1238		
PROTAC-XXXX-36		1238		

[2638]

PROTAC-XXXX-37		1238		
PROTAC-XXXX-38		1148		
PROTAC-XXXX-39		1192		
PROTAC-XXXX-40		1192		
PROTAC-XXXX-41		1206		
PROTAC-XXXX-42		1206		
PROTAC-XXXX-43		1220		
PROTAC-XXXX-44		1220		
PROTAC-XXXX-45		1236		
PROTAC-XXXX-46		1236		
PROTAC-XXXX-47		1260		
PROTAC-XXXX-48		1236		
PROTAC-XXXX-49		1250		
PROTAC-XXXX-50		1250		
PROTAC-XXXX-51		1248		
PROTAC-XXXX-52		1250		
PROTAC-XXXX-53		1250		

[2639]

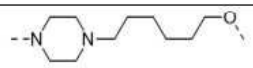
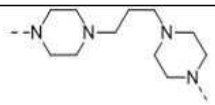
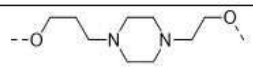
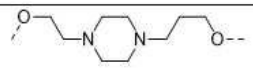
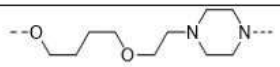
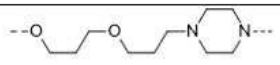
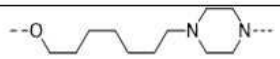
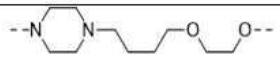
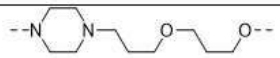
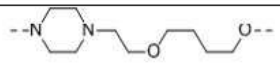
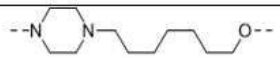
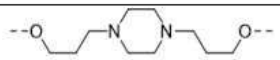
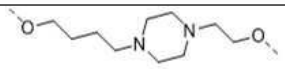
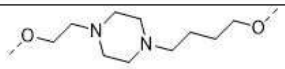
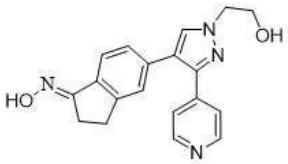
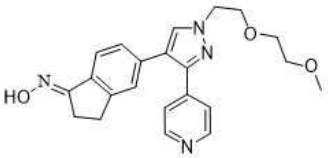
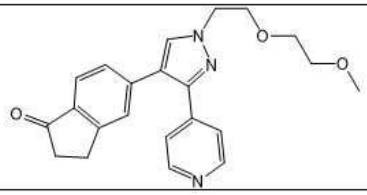
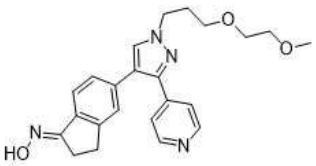
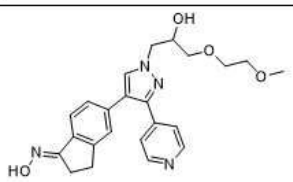
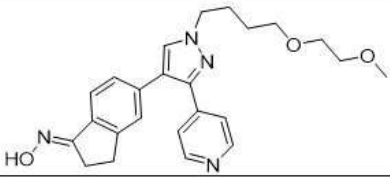
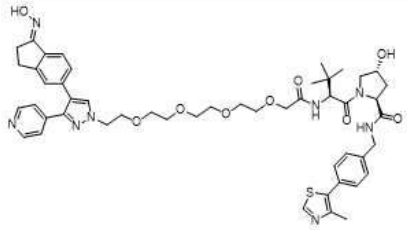
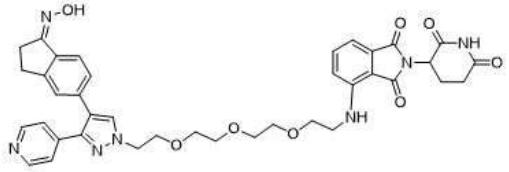
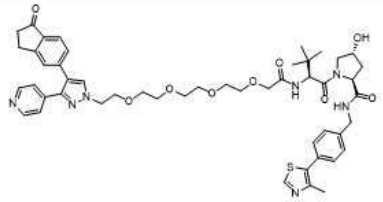
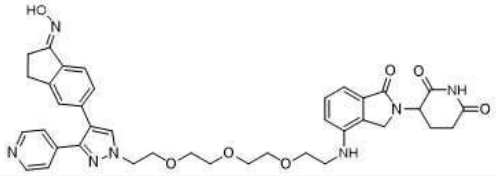
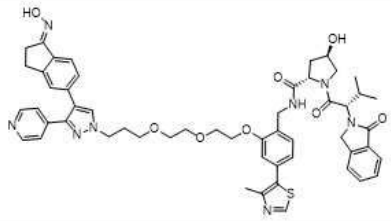
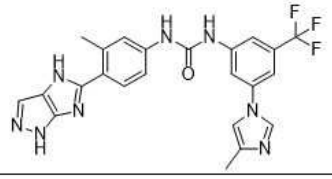
PROTAC-XXXX-54		1248		
PROTAC-XXXX-55		1274		
PROTAC-XXXX-56		1250		
PROTAC-XXXX-57		1250		
PROTAC-XXXX-58		1264		
PROTAC-XXXX-59		1264		
PROTAC-XXXX-60		1264		
PROTAC-XXXX-61		1262		
PROTAC-XXXX-62		1264		
PROTAC-XXXX-63		1264		
PROTAC-XXXX-64		1264		
PROTAC-XXXX-65		1262		
PROTAC-XXXX-66		1288		
PROTAC-XXXX-67		1264		
PROTAC-XXXX-68		1264		
PROTAC-XXXX-69		1264		
PROTAC-XXXX-70		1080		

표 41

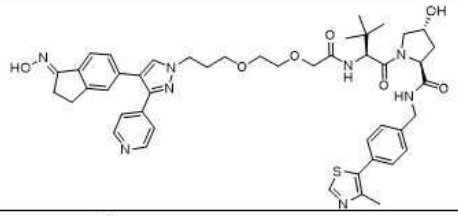
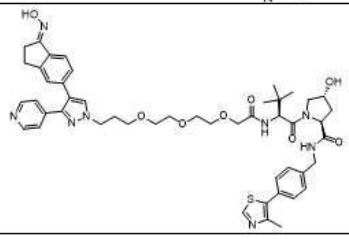
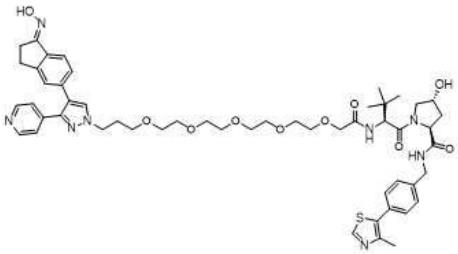
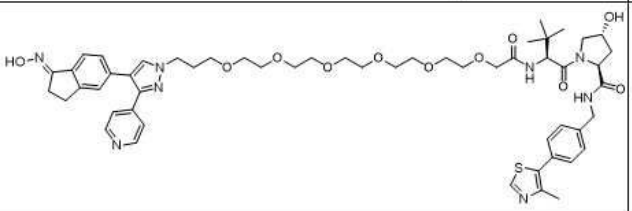
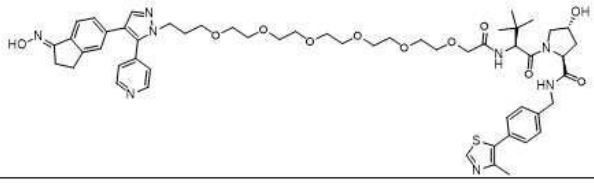
[2640]

번호	화합물	순도	관찰된 질량
1		97.70%	335.14
2		>98%	393.18
3		93.80%	378.17
4		>98%	407.19
5		>98%	423.19
6		>98%	421.21

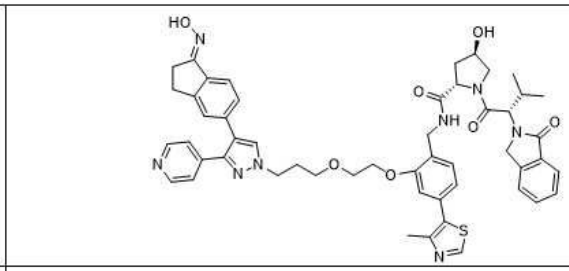
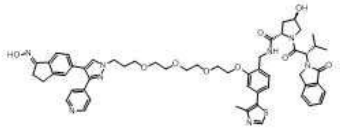
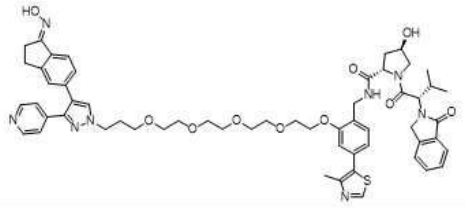
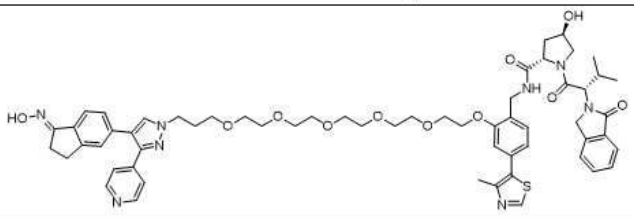
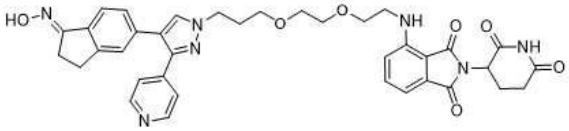
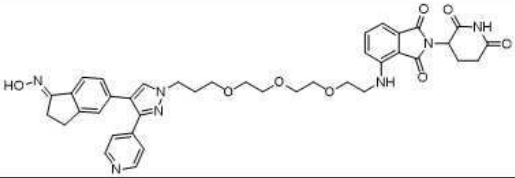
[2641]

7		>98%	937.4
8		>98%	722.27
9		>98%	922.38
10		88.30%	708.23
11		>98%	967.32
12		>98%	481.1

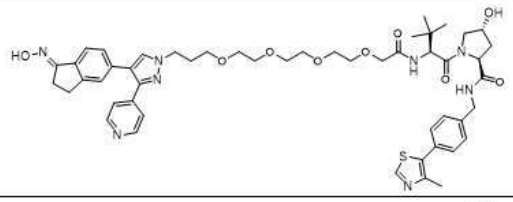
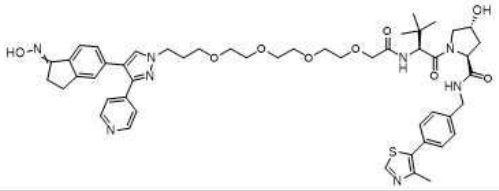
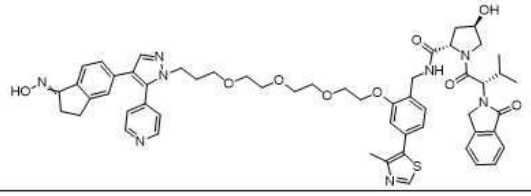
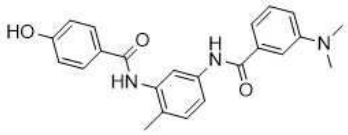
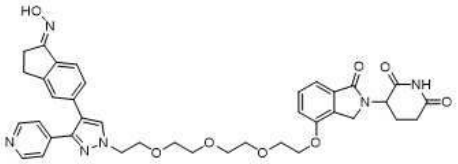
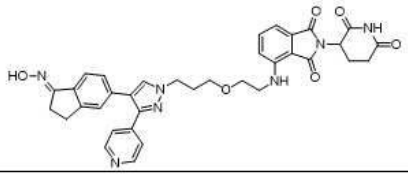
[2642]

13		>98%	863.3
14		>98%	907.32
15		>98%	995.37
16		>98%	1039.39
17		97.00%	1039.39

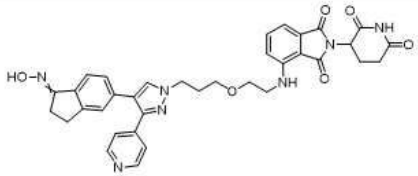
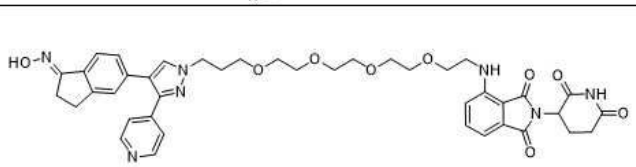
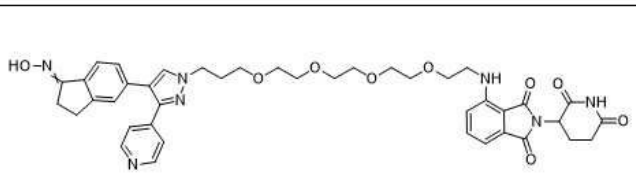
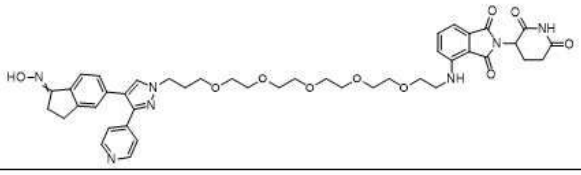
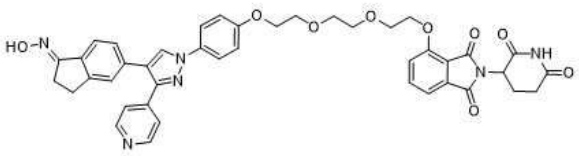
[2643]

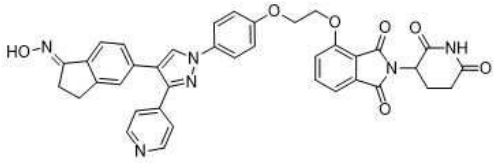
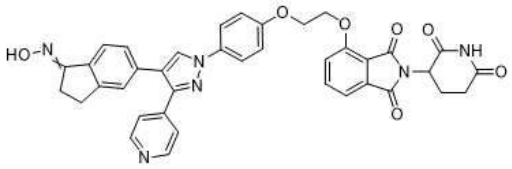
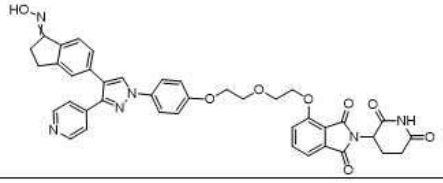
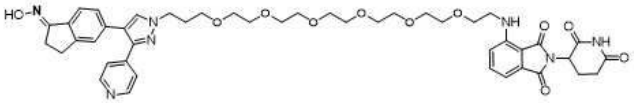
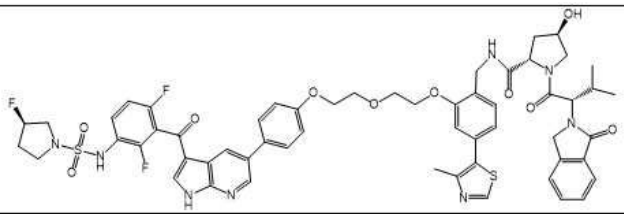
18		>98%	923.29
19		97.80%	1011.34
20		>98%	1055.36
21		>98%	1099.39
22		97.80%	692.2
23		92%	736.22

[2644]

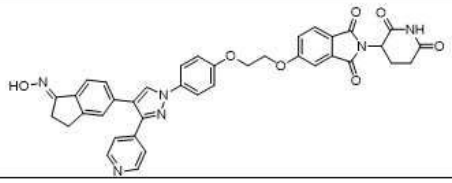
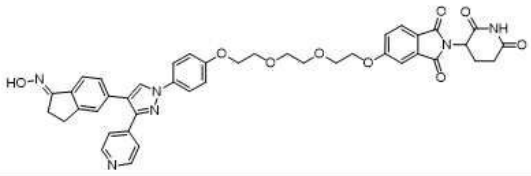
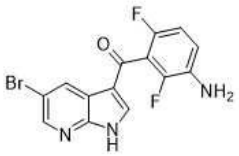
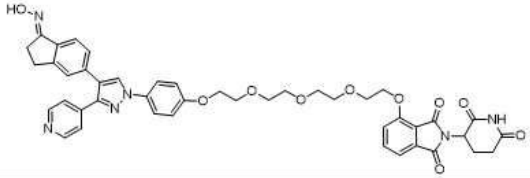
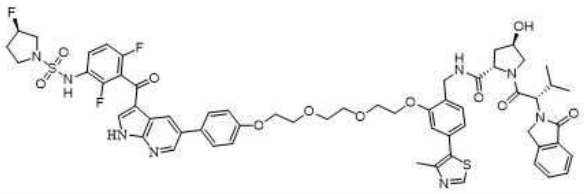
24		>98%	951.34
25		>98%	951.34
26		>98%	1011.34
27			
28		>98%	709.21
29		85%	648.17

[2645]

30		>98%	648.17
31		>98%	780.24
32		>98%	780.24
33		>98%	824.26
34		85%	824.26
35		96.90%	771.18

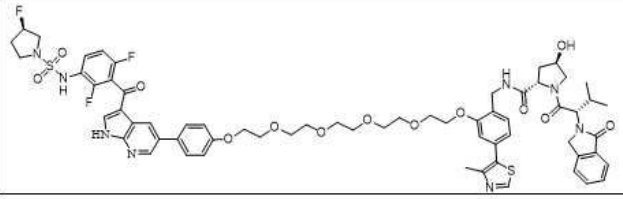
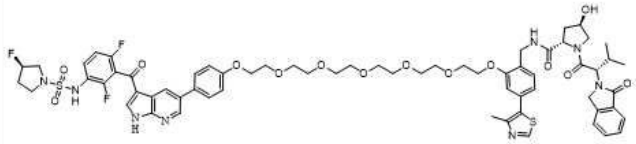
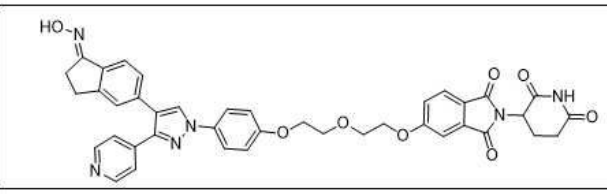
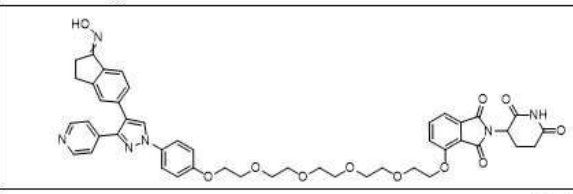
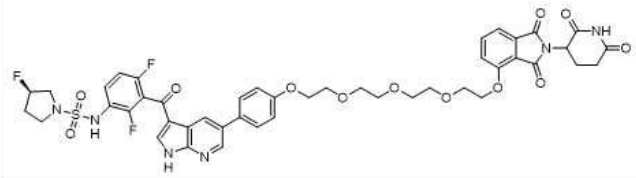
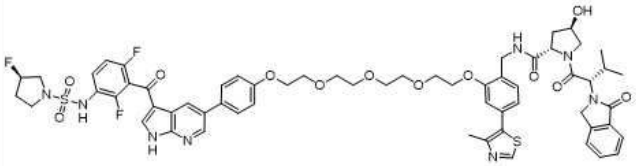
36		92.50%	561.89
37		>98%	683.14
38		>98%	683.14
39		97.50%	727.16
40		>98%	868.29
41		>98%	1135.25

[2646]

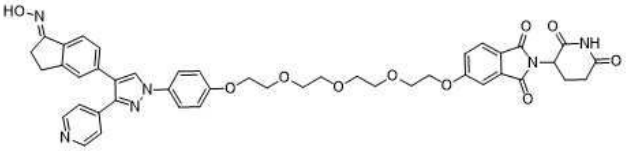
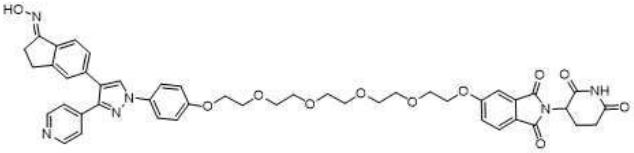
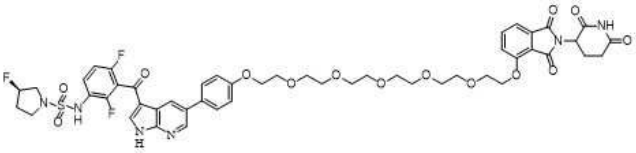
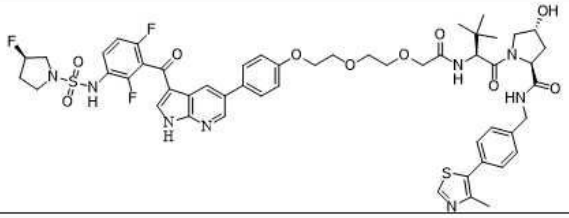
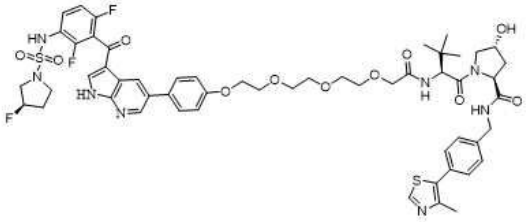
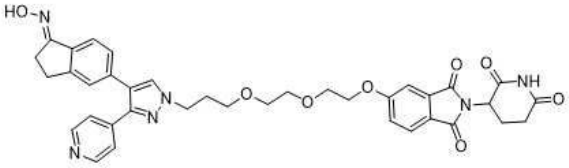
42		96%	683.14
43		>98%	771.19
44		>98%	351.93
45		96.20%	815.29
46		95.80%	859.31
47		96.70%	1179.37

[2647]

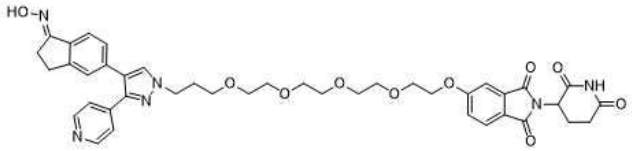
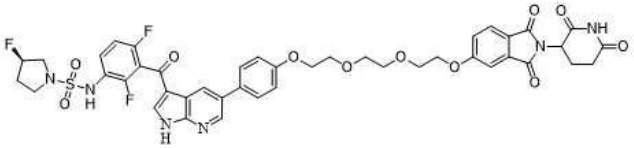
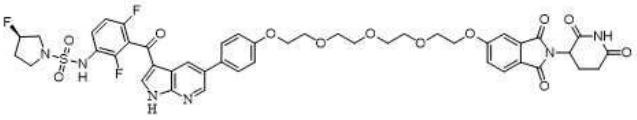
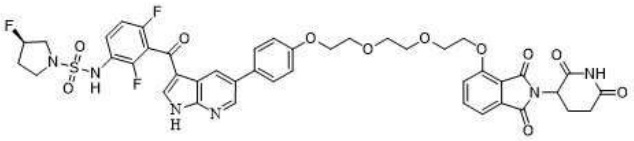
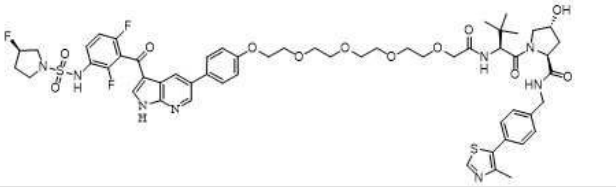
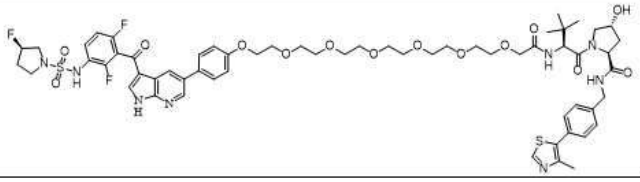
[2648]

48		93.10%	1267.42
49		97%	1311.45
50		98%	727.23
51		95%	859.31
52		95.70%	949.24
53		>98%	1223.39

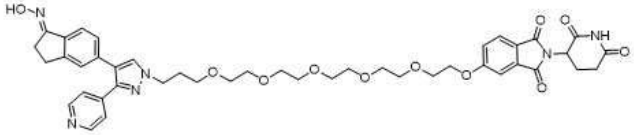
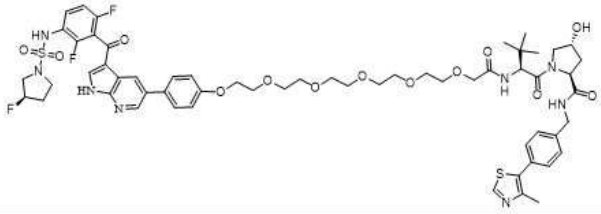
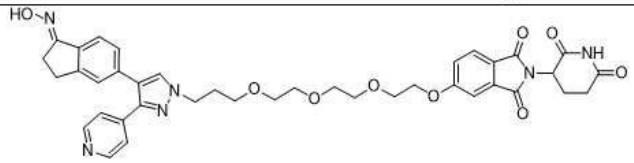
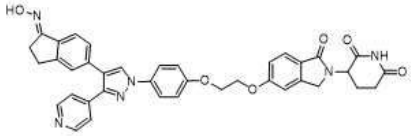
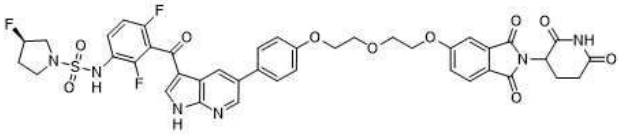
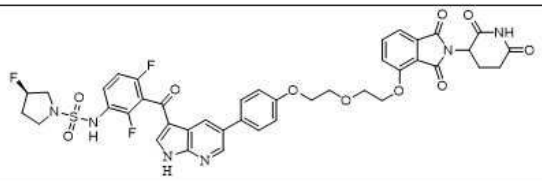
[2649]

54		>98%	815.28
55		>98%	859.31
56		96.00%	1037.29
57		>98%	1075.33
58		>98%	1119.36
59		97.70%	693.24

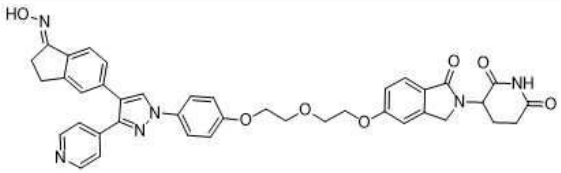
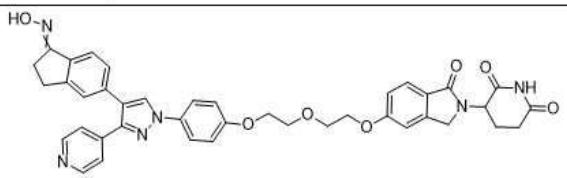
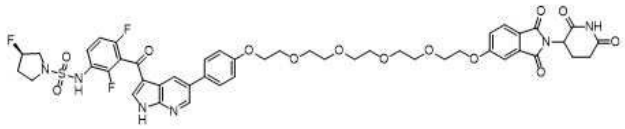
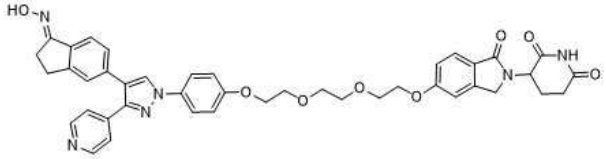
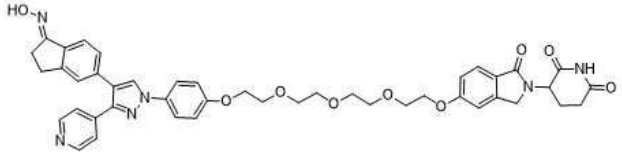
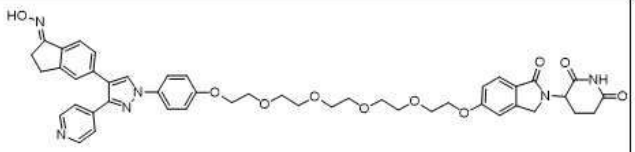
[2650]

60		97.30%	781.29
61		97.80%	905.22
62		>98%	949.24
63		>98%	905.18
64		>98%	1163.35
65		97.80%	1251.4

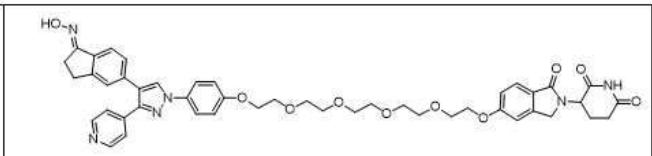
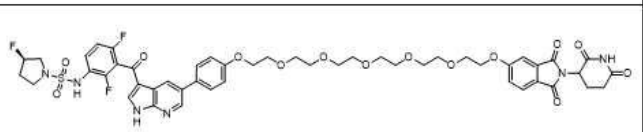
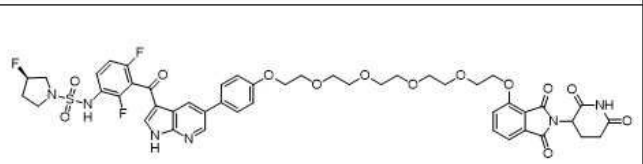
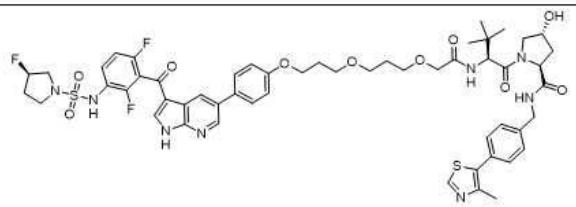
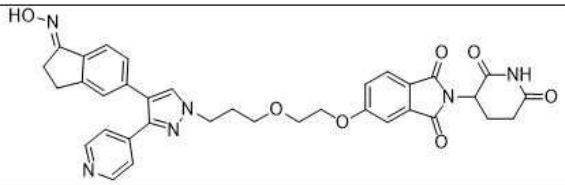
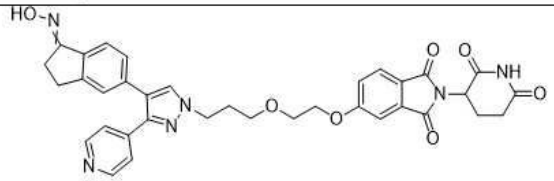
[2651]

66		95.10%	825.28
67		>98%	1207.22
68		>98%	737.16
69		97.30%	669.1
70		>98%	861.01
71			860.82

[2652]

72			712.76
73			712.76
74			992.98
75			756.82
76			800.87
77			844.92

[2653]

78			844.92
79			1037.03
80			992.97
81			1103.23
82			648.66
83			648.66

[2654]

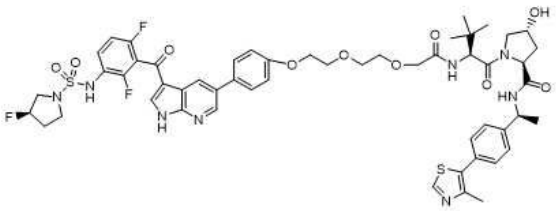
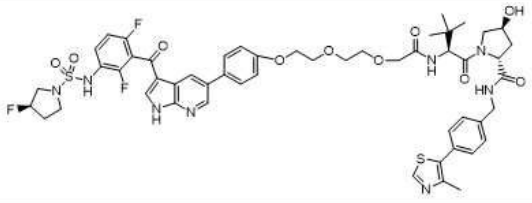
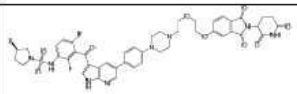
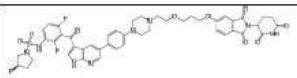
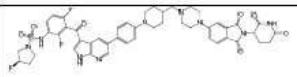
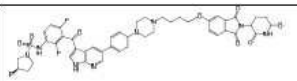
84			1089.22
85			1075.19

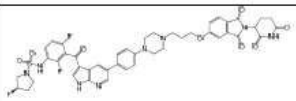
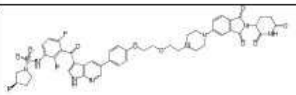
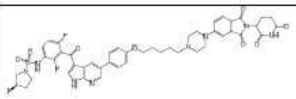
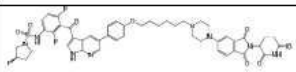
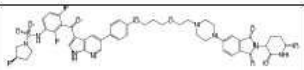
표 42

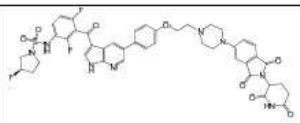
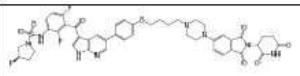
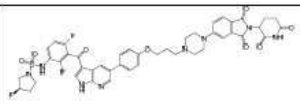
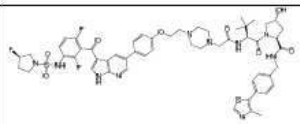
[2655] 본 발명의 예시적인 단백질 표적화 잔기 및 화합물(도 2).

[2656]

번호	구조식	화합물 명칭	MH+	합성 반응식
86		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	929.23	1
87		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	943.18	1
88		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	938.57	1
89		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	913.53	1

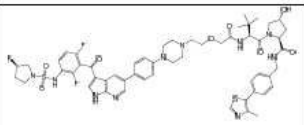
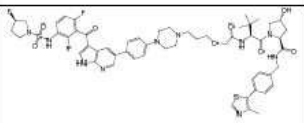
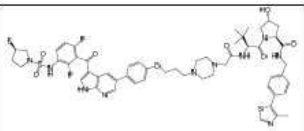
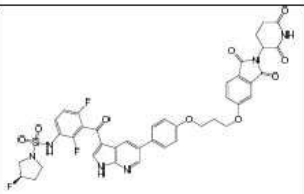
[2657]

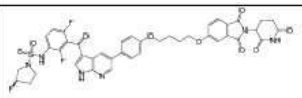
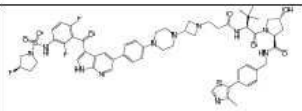
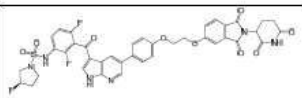
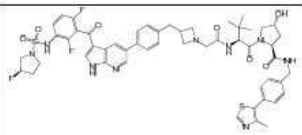
90		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로필)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	899.51	1
91		(3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	929.15	2
92		(3R)-N-(3-(5-(4-((5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)펜틸)옥시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	927.55	2
93		(3R)-N-(3-(5-(4-((6-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)헥실)옥시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	941.57	2
94		(3R)-N-(3-(5-(4-(3-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)프로폭시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	943.55	2

95		(3R)-N-(3-(5-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	885.49	2
96		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)부톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	913.53	2
97		(3R)-N-(3-(5-(4-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	899.51	2
98		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1099.37	3

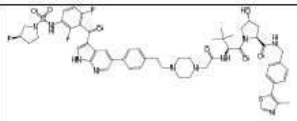
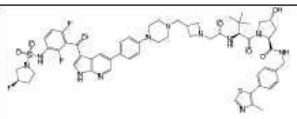
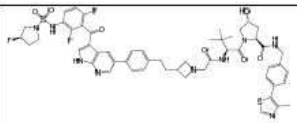
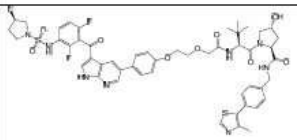
[2658]

[2659]

99		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1099.68	3
100		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1113.38	3
101		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1113.36	3
193		(3R)-N-(3-(5-(4-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)프로폭시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	831.43	12

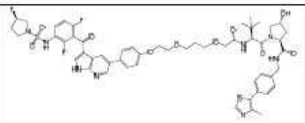
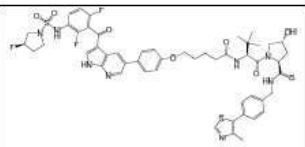
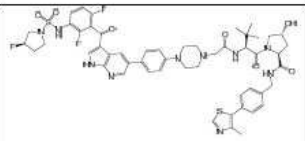
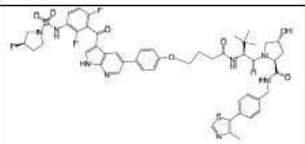
194		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)부톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	845.45	12
102		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1124.73	3
195		(3R)-N-(3-(5-(4-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	817.41	12
103		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)벤질)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1040.63	3

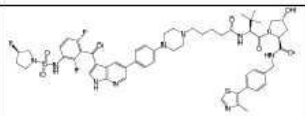
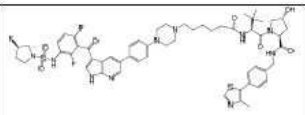
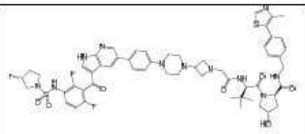
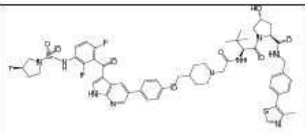
[2660]

104		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페네틸)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1083.68	3
105		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-((4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1124.72	3
106		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페네틸)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1054.7	3
107		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1031.30	4

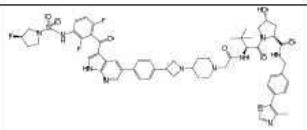
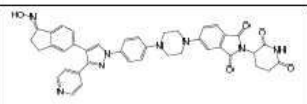
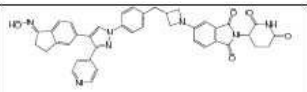
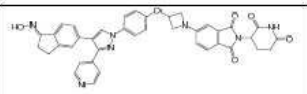
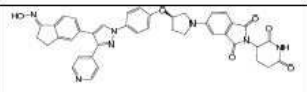
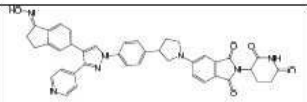
[2661]

[2662]

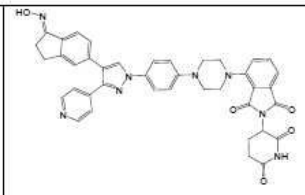
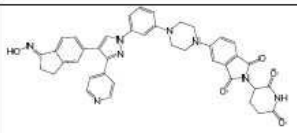
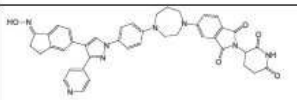
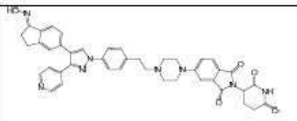
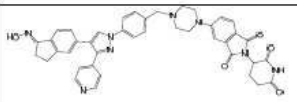
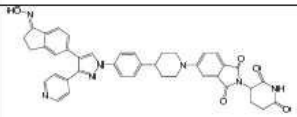
108		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(2-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1089.37	4
109		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1029.63	4
110		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1055.66	4
111		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1015.6	4

112		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1097.7	4
113		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1111.73	4
114		(2S,4R)-1-((R)-2-(2-(3-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1110.70	4
115		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)메틸)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1084.7	4

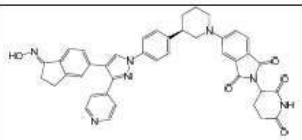
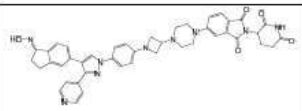
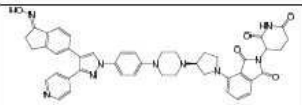
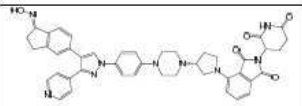
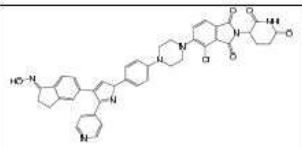
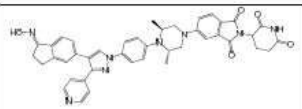
[2663]

116		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(((R)-3-플루오로피롤리딘)-1-술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)아제티딘-1-일)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1109.7	4
117		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	707.47	5
118		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	692.45	5
119		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	694.43	5
120		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-3-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	708.45	5
121		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	692.45	5

[2664]

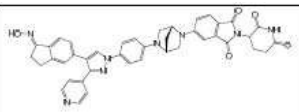
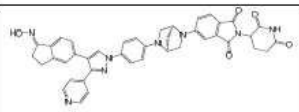
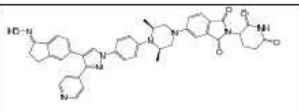
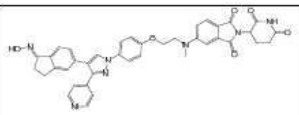
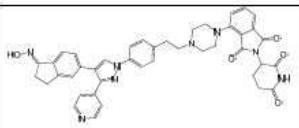
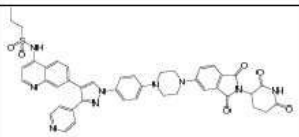
122		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	707.46	5
123		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	707.47	5
124		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)-1,4-디아제판-1-일)이소인돌린-1,3-디온	721.48	5
125		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페네틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	735.5	5
126		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	721.48	5
127		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	706.47	5

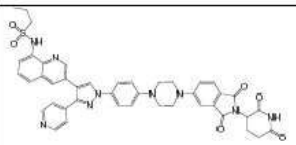
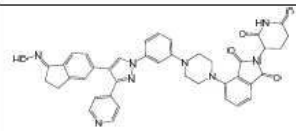
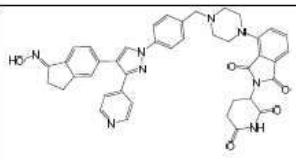
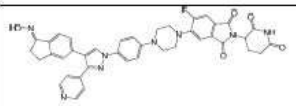
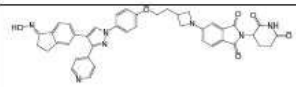
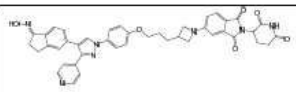
[2665]

128		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((R)-3-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	706.46	5
129		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-3-일)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	762.52	5
130		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((S)-3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	776.53	5
131		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((R)-3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)피롤리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	776.53	5
132		4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	741.43	5
133		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3S,5S)-4-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	735.5	6

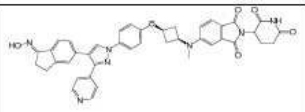
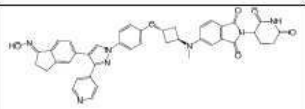
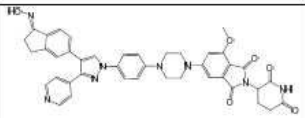
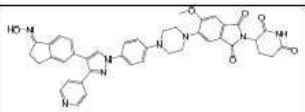
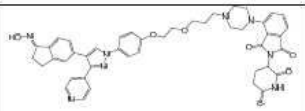
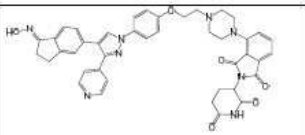
[2666]

[2667]

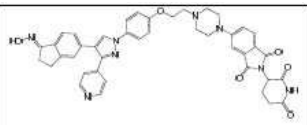
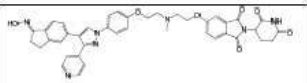
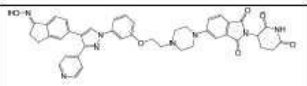
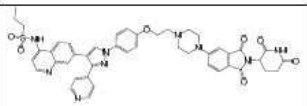
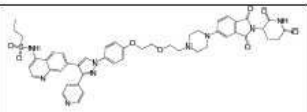
134		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1R,4R)-5-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온	719.46	6
135		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1S,4S)-5-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온	719.46	6
136		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((3R,5S)-4-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)-3,5-디메틸피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	735.5	6
137		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온	696.45	6
138		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페네틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	735.5	6
139		N-(7-(1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일)프로판-1-술폰아미드	810.49	6

140		N-(3-(1-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-8-일)프로판-1-술폰아미드	810.49	6
141		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	707.46	6
142		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)벤질)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	721.48	6
143		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-6-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	725.45	6
144		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	722.47	6
145		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로필)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	736.48	6

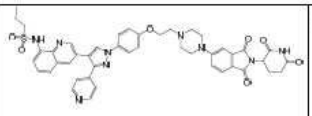
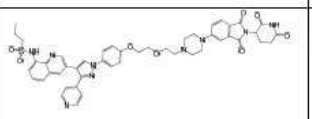
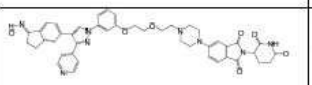
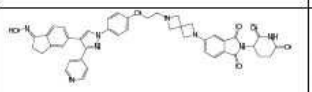
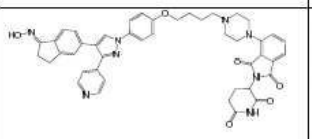
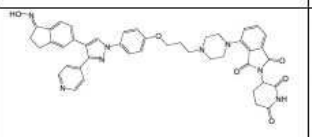
[2668]

146		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(((1s,3s)-3-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)클로로부틸)(메틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온	722.46	6
147		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(((1r,3r)-3-(4-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)클로로부틸)(메틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온	722.46	6
148		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-4-메톡시이소인돌린-1,3-디온	737.48	6
149		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-6-메톡시이소인돌린-1,3-디온	737.48	6
150		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	809.57	7
151		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	751.5	7

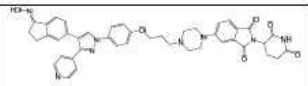
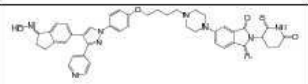
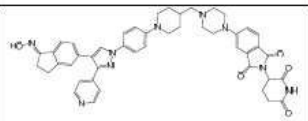
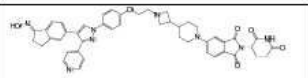
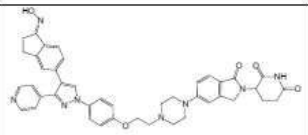
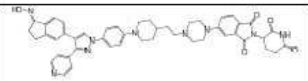
[2669]

152		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	751.5	7
153		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-((2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)(메틸)아미노)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	740.48	7
154		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	751.5	7
155		N-(3-(1-(4-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-8-일)프로판-1-술폰아미드	942.6	7
156		N-(7-(1-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일)프로판-1-술폰아미드	854.53	7
157		N-(7-(1-(4-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-4-일)프로판-1-술폰아미드	898.56	7

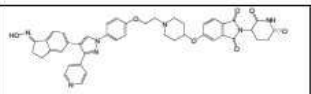
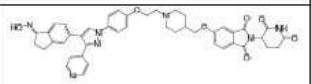
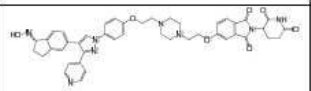
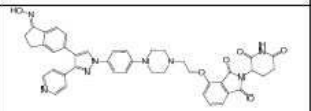
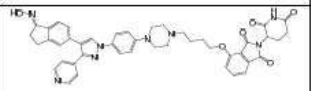
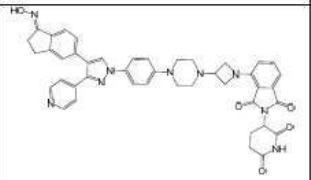
[2670]

158		N-(3-(1-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-8-일)프로판-1-술폰아미드	854.53	7
159		N-(3-(1-(4-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)페닐)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-4-일)퀴놀린-8-일)프로판-1-술폰아미드	898.56	7
160		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	795.53	7
161		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(6-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)이소인돌린-1,3-디온	763.5	7
162		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	779.53	7
163		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	765.52	7

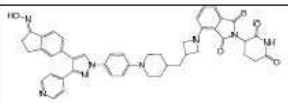
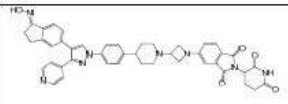
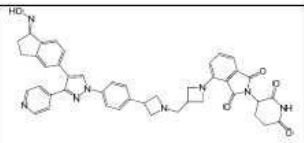
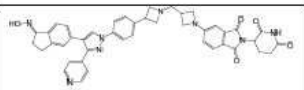
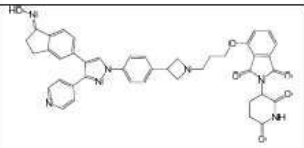
[2671]

164		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	765.51	7
165		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	779.53	7
166		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-((1-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	804.57	7
167		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)아제티딘-3-일)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	805.55	7
168		(E)-3-(5-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온	737.51	7
169		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(1-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	818.59	7

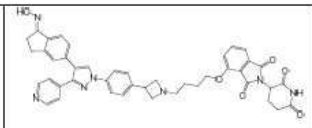
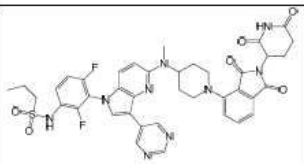
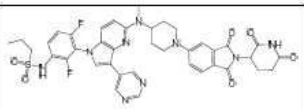
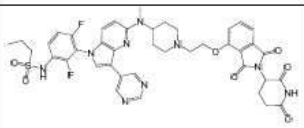
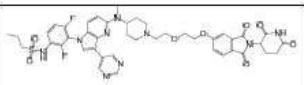
[2672]

170		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)옥시)이소인돌린-1,3-디온	766.5	7
171		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)메톡시)이소인돌린-1,3-디온	780.51	7
172		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	795.53	7
173		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	751.5	8
174		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온	779.53	8
175		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	762.51	8

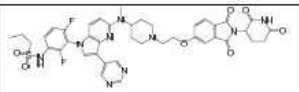
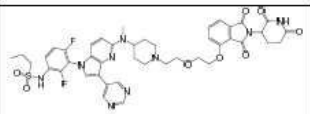
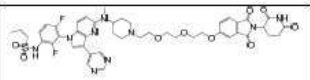
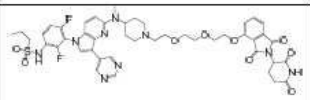
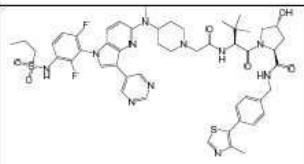
[2673]

176		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-((4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	776.53	8
177		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페리딘-1-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	761.52	8
178		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-((3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	747.5	8
179		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-((3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)메틸)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	747.5	8
180		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온	736.48	8

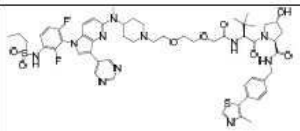
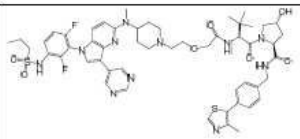
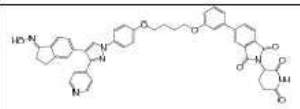
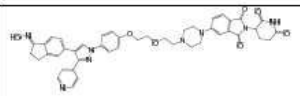
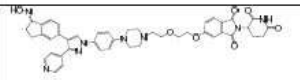
[2674]

181		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(4-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)아제티딘-1-일)부톡시)이소인돌린-1,3-디온	750.5	8
182		N-(3-(5-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	798.47	9
183		N-(3-(5-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	798.47	9
184		N-(3-(5-((1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	842.51	10
185		N-(3-(5-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	886.54	10

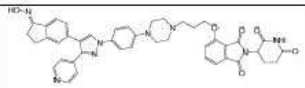
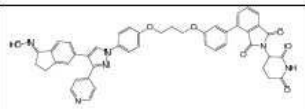
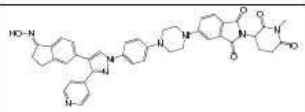
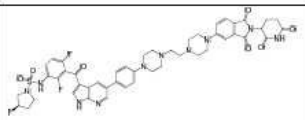
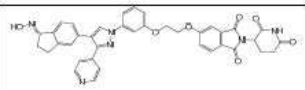
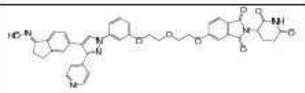
[2675]

186		N-(3-(5-((1-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	842.51	10
187		N-(3-(5-((1-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	886.54	10
188		N-(3-(5-((1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	930.58	10
189		N-(3-(5-((1-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)피페리딘-4-일)(메틸)아미노)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-1-일)-2,4-디플루오로페닐)프로판-1-술폰아미드	930.57	10
190		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1012.7	11

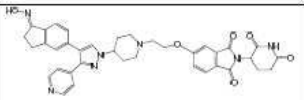
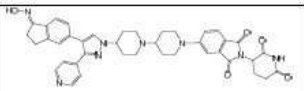
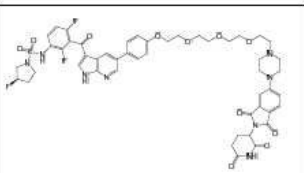
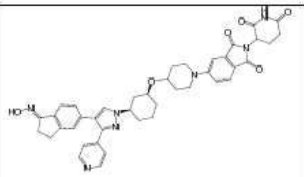
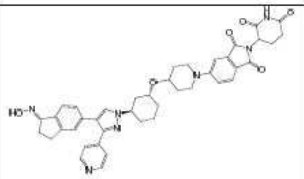
[2676]

191		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1100.7	11
192		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-((1-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)페닐)-3-(피리미딘-5-일)-1H-피롤로[3,2-b]피리딘-5-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1056.69	11
196		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)부톡시)페닐)이소인돌린-1,3-디온	787.26	맞춤형
197		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(2-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온	795.28	맞춤형
198		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	795.28	맞춤형

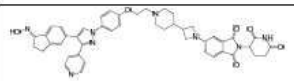
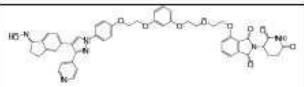
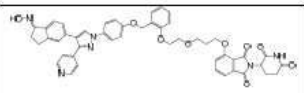
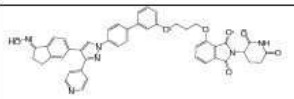
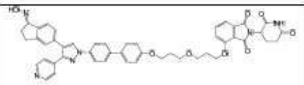
[2677]

199		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온	765.52	맞춤형
200		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)프로폭시)페닐)이소인돌린-1,3-디온	773.16	맞춤형
201		(E)-5-(4-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페닐)피페라진-1-일)-2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온	721.49	맞춤형
202		(3R)-N-(3-(5-(4-(4-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에틸)피페라진-1-일)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	953.58	맞춤형
203		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	683.41	맞춤형
204		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	727.45	맞춤형

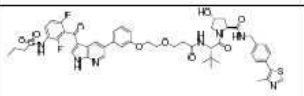
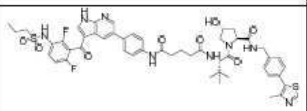
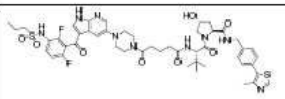
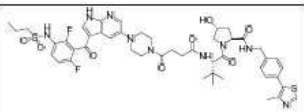
[2678]

205		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(3-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	771.48	맞춤형
206		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	674.47	맞춤형
207		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,4'-비피페리딘]-1'-일)이소인돌린-1,3-디온	713.51	맞춤형
208		(3R)-N-(3-(5-(4-(2-(2-(2-(2-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐)-2,4-디플루오로페닐)-3-플루오로피롤리딘-1-술폰아미드	1017.59	맞춤형
209		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1S,3R)-3-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실)옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	728.51	맞춤형
210		2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(((1R,3R)-3-(4-((E)-1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)시클로헥실)옥시)피페리딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	728.51	맞춤형

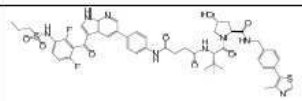
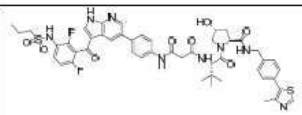
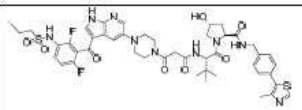
[2679]

211		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(3-(1-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에틸)피페리딘-4-일)아제티딘-1-일)이소인돌린-1,3-디온	805.56	맞춤형
212		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2-(2-(3-(2-(4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)에톡시)페녹시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온	863.53	맞춤형 1
213		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(2-(2-((4-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)페녹시)메틸)페녹시)에톡시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온	847.53	맞춤형 1
214		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-((4'-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)옥시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온	773.16	맞춤형 2
215		(E)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(3-(3-((4'-(4-(1-(히드록시이미노)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일)-3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)옥시)프로폭시)프로폭시)이소인돌린-1,3-디온	831.54	맞춤형 2

[2680]

216		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(3-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페녹시)에톡시)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1000.35	
217		N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N5-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)글루타르아미드.	997.35	B
218		(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-5-옥소펜탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	990.38	C
219		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-4-옥소부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	976.37	C

[2681]

220		N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-숙신아미드	983.36	B
221		N1-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)페닐)-N3-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-마론아미드	969.33	B
222		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(3-(2,6-디플루오로-3-(프로필술폰아미도)벤조일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피페라진-1-일)-3-옥소프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	962.37	C

[2682]

표 43

[2683] 표 42의 예시적인 화합물의 분해 데이터(도 3).

예. No.	BRafV600E DC50(nM)	BRafV600E Dmax(%)	NMR 기록
7	D	A	
9	D	A	
18	D	C	
19	D	A	
23	D	C	
29	D	B	
35	D	C	
37	D	B	
38	D	B	
39	D	B	
41	D	C	
42	D	C	
43	D	B	
45	D	B	
46	C	C	
48	D	C	
49	D	C	
50	D	C	
51	D	C	
52	D	C	
53	D	C	
54	D	B	
55	D	B	
56	C	C	
57	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s,1H), 7.88 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5H), 4.70 (s, 1H), 4.51-4.58 (m, 4H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 3H), 3.76-3.79 (m, 5H), 3.42-3.57 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.98-2.30 (m, 4H), 1.05 (s, 9H). 화학식: C52H57F3N8O10S2; 분자량 1074.36 LC-MS: (ES+): m/z 1075.2 [M+H] +; tR =3.94 분
58	C	C	
59	D	A	

[2684]

[2685]

61	B	C	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.68 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76－7.52 (m, 4H), 7.31－7.20 (m, 3H), 7.18－6.89 (m, 3H), 5.30－5.17 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.22－4.15 (m, 4H), 3.93－3.79 (m, 8H), 3.66－3.46 (m, 5H), 2.86－2.76 (m, 4H), 2.27－2.00 (m, 6H). 화학식: C43H39F3N6O11S; 분자량: 904.86 LC-MS: (ES+): m/z 905.1 [M+H] +, tR = 4.06 분
62	D	C	
63	C	C	
64	C	C	
65	C	C	
67	D	C	
69	B	A	
70	C	C	
71	D	C	
72	A	C	
73	A	B	
74	C	B	
75	A	B	
76	A	B	
77	B	B	
78	B	B	
79	D	C	
80	D	C	
84	C	C	
85	D	B	
86	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.95-2.10 (3H, m), 2.53-2.59 (8H, m), 3.18-3.23 (4H, m), 3.24-3.31 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.47 (1H, s), 3.64 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.80 (2H, t, J =4.0 Hz), 4.35 (2H, t, J = 4.0 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 5.6, 9.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.58-7.65 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.85 (1H, brs), 11.1 (1H, s), 12.9 (1H, s).

[2686]

87	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.96-2.11 (5H, m), 2.51-2.58 (7H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.12-3.13 (4H, m), 3.25-3.32 (2H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 3.48 (1H, s), 3.57 (4H, dd, J =11.2, 6.4 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.13 (1H, dd, J = 12.8, 6.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 52.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57-7.65 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.08 (1H, s), 8.54 (1H, brs), 8.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.88 (1H, brs), 11.12 (1H, s), 12.92 (1H, brs).
88	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.22-1.30 (2H, m), 1.74-1.86 (3H, m), 1.96-2.11 (3H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.54-2.68 (6H, m), 2.75 (2H, t, J = 12.0 Hz), 2.84-2.92 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.37-3.50 (7H, m), 3.80 (2H, d, J =12. 4 Hz), 5.08 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 5.35 (1H, d, J = 140.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.58-7.65 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.84 (1H, brs), 11.09 (1H, s), 12.91 (1H, brs).
89	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.65 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.80-1.84 (2H, m), 2.02-2.11 (3H, m), 2.40-2.44 (3H, m), 2.54-2.67 (5H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 3.21-3.28 (5H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.47 (1H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 5.30 (1H, d, J = 52.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.63 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.85 (1H, s), 11.11 (1H, s), 12.90 (1H, s).
90	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.97-2.32 (5H, m), 2.54-2.69 (8H, m), 2.86-2.90 (1H, m), 3.19-3.28 (4H, m), 3.32-3.47 (4H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 5.28 (1H, d, J = 56.0 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.65 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.86 (1H, s), 11.12 (1H, s), 12.91 (1H, s).

[2687]

91	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.96-2.13 (3H, m), 2.58 (7H, s), 2.83-2.92 (1H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.40-3.43 (6H, m), 3.48 (1H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 4.17-4.19 (2H, m), 5.05-5.09 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.60-7.69 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.88 (1H, s), 11.09 (1H, s), 12.95 (1H, s).
92	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.49-1.55 (5H, m), 1.75-2.11 (6H, m), 2.33-2.38 (3H, m), 2.54-2.60 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 3.36-3.47 (8H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 13.2, 6.4 Hz), 5.29 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.07-7.09 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.59-7.68 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.86 (1H, s), 11.1 (1H, s), 12.9 (1H, s).
93	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.35-1.39 (2H, m), 1.44-1.51 (4H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 1.98-2.12 (3H, m), 2.31-2.35 (3H, m), 2.54-2.67 (2H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.25-3.30 (4H, m), 3.37-3.48 (7H, m), 4.04 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.04-5.09 (1H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.59-7.68 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.54-8.56 (1H, m), 8.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.88 (1H, s), 11.10 (1H, s), 12.95 (1H, s).
94	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.95-2.01 (3H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.54-2.61 (7H, m), 2.84-2.88 (1H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 3.36-3.41 (6H, m), 3.45 (1H, s), 3.58 (4H, dd, J =12.8, 6.4 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.05 (1H, dd, J = 12.8, 6.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 52.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.23 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.57-7.64 (2H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.64 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.88 (1H, brs), 11.09 (1H, s), 12.92 (1H, brs).

95	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.99-2.13 (3H, m), 2.54-2.61 (3H, m), 2.67 (4H, s), 2.80-2.88 (2H, m), 3.28-3.30 (2H, m), 3.37-3.40 (2H, m), 3.48 (4H, s), 4.21 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.06-5.10 (1H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.59-7.70 (4H, m), 8.10 (1H, s), 8.57 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.86 (1H, brs), 11.09 (1H, s), 12.95 (1H, brs).
96	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.62-1.69 (2H, m), 1.77-1.82 (2H, m), 1.96-2.11 (3H, m), 2.40-2.44 (3H, m), 2.51-2.61 (4H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.36-3.48 (7H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.05-5.09 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.60-7.64 (1H, m), 7.66-7.69 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.54 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.86 (1H, s), 11.08 (1H, s), 12.94 (1H, s).
97	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.94-2.14 (6H, m), 2.55-2.61 (6H, m), 2.85-2.89 (1H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.36-3.40 (2H, m), 3.43-3.47 (6H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.05-5.10 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24-7.29 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.59-7.69 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.86 (1H, s), 11.08 (1H, s), 12.94 (1H, s).
98	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.07-7.11 (m, 3H), 5.30 (s, 0.5H), 5.14 (s, 0.5H), 4.47-4.65 (m, 4H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81-3.87 (m, 2H), 3.36-3.64 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 2.60-2.92 (m, 10H), 2.45 (s, 3H), 2.03-2.28 (m, 4H), 1.05 (s, 9H).
99	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 3H), 5.13 - 5.30 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.50 - 4.65 (m, 4H), 4.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 4H), 3.40-3.65 (m, 9H), 3.10 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.00-2.30 (m, 4H), 1.04 (s, 9H).

[2688]

[2689]

100	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H), 7.07-7.20 (m, 3H), 5.15 - 5.30 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 3H), 4.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 14H), 3.10 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 1.98-2.30 (m, 8H), 1.03 (s, 9H).
101	D	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.04-7.12 (m, 3H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5H), 4.50-4.65 (m, 4H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.76-3.92 (m, 2H), 3.34-3.56 (m, 5H), 3.07 (m, 2H), 2.63 (s, 10H), 2.46 (s, 3H), 1.96-2.25 (m, 7H), 1.05 (s, 9H).
193			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.03-2.11 (3H, m), 2.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.54-2.61 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.38-3.46 (3H, m), 4.23 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.39 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 5.29 (1H, d, J = 54.4 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60-7.62 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.87 (1H, brs), 11.13 (1H, brs), 12.95 (1H, brs).
194			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.01-2.04 (4H, m), 2.06-2.11 (3H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 2.86-2.89 (1H, m), 3.28-3.30 (1H, m), 3.40-3.48 (3H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 6.0 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 5.29 (1H, d, J = 52.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.64 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.87 (1H, s), 11.13 (1H, s), 12.95 (1H, s).

102	D	B	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.84(s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.64 (m, 4H), 7.34-7.48 (m, 4H), 7.08(d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.25 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5 H), 4.50-4.61 (m, 5H), 4.34-4.38 (m, 2H), 3.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.57-3.59 (m, 4H), 3.40 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.07 (br, 4H), 2.78 (br, 3H), 2.46-2.54 (m, 7H), 2.46(s, 2H), 2.20(s, 1H), 2.06-2.12(m, 4H), 1.06 (s, 9H).
195	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.06-2.09 (3H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.85-2.93 (1H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.38-3.50 (3H, m), 4.42-4.46 (2H, m), 4.58-4.62 (2H, m), 5.12-5.16 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.89 (1H, brs.), 11.14 (1H, s), 12.96 (1H, brs.).
103	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD) 8.83 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 6H), 7.15-7.2 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59-4.54 (m, 3H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 6H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.97-2.95 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.44-2.04 (m, 4H), 1.01 (m, 9H)
104	B	C	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.95 (s, 1H) , 8.92 (s, 1H), 8.75-8.53 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 7.79-7.20 (m, 12H), 5.35-5.12 (m, 2H), 4.50-4.20 (m, 6H), 3.66-3.52 (m, 6H), 3.05-2.74(m, 7H), 2.55-2.51(m, 6H) 2.42-1.87 (m, 6H), 1.20 (s, 1H), 0.92 (s, 9H)
105	A	C	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 9.00 (s, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.55 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70-7.56 (m, 5H), 7.43 (s, 5H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.40-5.10 (m, 2H), 4.63-4.11 (m, 6H), 3.75-3.45 (m, 8H), 3.37-3.06 (m, 8H), 3.05-2.95 (m, 3H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 4H), 2.25-1.76 (m, 5H), 0.95 (s, 9H)

[2690]

[2691]

106	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD) 8.82 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.46-7.31 (m, 6H), 7.15-7.2 (m, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.64-4.36 (m, 4H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.56-3.52 (m, 6H), 3.30 (m, 2H), 3.02-2.98 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.63-2.62 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.44-2.04 (m, 6H), 1.01 (s, 9H)
107	D	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 4H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 3H), 5.29 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 4.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59-4.65 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.24-4.32 (m, 3H), 4.13 (s, 2H), 3.83-3.95 (m, 4H), 3.34-3.58 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.03-2.22 (m, 4H), 1.06 (s, 9H).
108	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.83 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.05-7.13 (m, 3H), 5.28 (s, 0.5H), 5.17 (s, 0.5H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51-4.58 (m, 3H), 4.31-4.38 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.81-3.86 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 4H), 3.40-3.57 (m, 5H), 2.44 (s, 3H), 2.02-2.38 (m, 4H), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).
109	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.84 (s, 1H), 8.59−8.67 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.74−7.76 (m, 1H), 7.60 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38−7.45 (m, 4H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.50−4.59 (m, 4H), 4.28−4.37 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91−3.95 (m, 1H), 3.77−3.82 (m, 1H), 3.42−3.57 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.37−2.41 (m, 2H), 2.03−2.21 (m, 5H), 1.84 (s, 4H), 1.31 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).
110	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 4H), 7.12-7.25 (m, 3H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (s, 0.5H), 4.52-4.55 (m, 3H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.02-4.20(m, 2H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.34-3.56 (m, 6H), 3.10-3.15 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.04-2.30 (m, 6H), 1.08 (s, 9H).

[2692]

111	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 5.16 (s, 0.5H), 4.66-4.67 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 4.32-4.36 (m, 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.37-3.59 (m, 4H), 2.41-2.57 (m, 2H), 2.05-2.31 (m, 7H), 1.06 (s, 9H).
112	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.15 (m, 3H), 5.29 (s, 0.64H), 5.15 (s, 0.64H), 4.62 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.5 (m,8H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.70 (s, 4H), 1.12 (s, 9H)
113	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.99 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7. 51(m, 4H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.23-5.36 (m, 1H), 5.14 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.19-4.47 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.21-3.48 (m, 10H), 1.90-2.46 (m, 13H), 1.10-1.31 (m, 5H), 1.01(s, 9H).
114	A	C	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 12.89 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.70-8.36 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 4H), 7.38 (s, 4H), 7.22 (td, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 53.1 Hz, 2H), 4.54-4.16 (m, 5H), 3.68-3.50 (m, 3H), 3.42 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 25.7, 4.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 18.7 Hz, 7H), 3.01 (s, 3H), 2.40 (d, J = 8.0 Hz, 7H), 2.16-1.78 (m, 4H), 1.37 (s, 1H), 0.91 (s, 9H).
115	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.13 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 0.5H), 5.15 (m, 0.5 H), 4.52-4.59 (m, 5H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09-2.30 (m, 7H), 1.85-1.88 (m, 3H), 1.05(s, 9H).

116	B	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.88(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.69-7.80 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 7H), 7.15(t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.28-5.37 (m, 1.5H), 5.18 (s, 0.5H), 4.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.00-4.15 (m, 5H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.62 (s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.15-2.34 (m, 7H), 1.97 (s, 4H), 1.07 (s, 9H)
117	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58-8.57 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.11-5.06 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 4H), 3.42-3.39 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.04-2.02 (br, 1H).
118	C	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.71(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.92(d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 5H), 7.22(t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.66-6.69 (m, 1H), 5.03-5.09(m, 1H), 4.11-4.17 (m, 2 H), 3.80-3.83 (m, 2H), 2.77-3.26 (m, 8H), 2.56-2.57(m, 1H), 2.01-2.04(m, 1H).
119	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.77 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 5.29－5.33 (m, 1H), 5.05－5.11 (m, 1H), 4.54－4.58 (m, 2H), 4.07－4.10 (m, 2H), 2.97－3.01 (m, 2H), 2.81－2.83 (m, 3H), 2.53－2.61 (m, 2H), 1.99－2.03 (m, 2H).
120	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17－7.23 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.05－5.10 (m, 1H), 3.86－3.89 (m, 1H), 3.58－3.64 (m, 3H), 2.82－3.02 (m, 6H), 2.51－2.62 (m, 3H), 2.32－2.41 (m, 2H), 2.02－2.04 (m, 1H).

[2693]

121	D	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.06-5.08 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.46-3.57 (m, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.02-2.03 (m, 1H).
122	D	A	1H NMR- (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 5.12 (m, 1H), 3.45 (m, 8H), 2.50-3.10 (m, 7H).
123	D	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.02-2.04 (1H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 2.89-2.90 (1H, m), 3.00-3.03 (2H, m), 3.46 (4H, s), 3.67 (4H, s), 5.07-5.11 (1H, m), 6.99-7.02 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33-7.36 (1H, m), 7.40-7.43 (4H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.59 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 8.90 (1H, s), 10.91 (1H, s), 11.09 (1H, s).
124	C	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.97-2.02 (3H, m), 2.51-2.68 (2H, m), 2.80-2.87 (3H, m), 2.98-3.01 (2H, m), 3.44-3.60 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.05 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 6.91 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.56 (2H, d, J = 5.6 Hz), 8.62 (1H, s), 10.89 (1H, s), 11.07 (1H, s).
125	A	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 3.46 (s, 4H), 2.98-3.01 (m, 2H), 2.82-2.85 (m, 5H), 2.53-2.62 (m, 8H), 1.99-2.03 (m, 1H).

[2694]

[2695]

126	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.00-2.03 (1H, m), 2.55-2.74 (6H, m), 2.84-3.01 (5H, m), 3.48-3.60 (6H, m), 5.07 (1H, dd, J = 12.8, 4.8 Hz), 7.24 (2H, dd, J = 13.6, 8.0 Hz), 7.35 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.51-7.63 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.59 (2H, d, J = 4.0 Hz), 8.85 (1H, s), 10.91 (1H, s), 11.08 (1H, s).
127	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 4.4 Hz, J = 12.4 Hz,1H), 4.25 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 12.0 Hz, J = 20.4 Hz, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.84-2.81 (m, 2H), 2.67-2.57 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 1H), 1.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.79-1.74 (m, 2H).
128	D	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58(d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.31 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.09(d, J = 8.0 Hz 1H), 4.97-4.93 (m, 1H), 4.04 (d, J = 8.8 Hz ,2H), 3.12-3.00 (m, 6H), 2.96 -2.73 (m, 4H), 2.14-2.12 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.81 (t, J = 10 Hz, 2H).
129	B	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.90 - 4.97 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 (s, 4H), 3.37 - 3.44 (m, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.88 (s, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.08 - 2.17 (m, 1H).

130	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60- 8.53 (m, 2H), 7.80-7.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.22-7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 4H), 5.09-5.06 (m, 1H), 3.72-3.69 (m, 3H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 4H), 3.04 - 2.96 (m, 4H), 2.86 -2.78 (m, 2H), 2.74 -2.66 (m, 2H), 2.64- 2.55 (m, 4H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.86-1.85 (m, 1H)
131	B	B	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58- 8.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.80-7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.49-7.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 5H), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 3H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 4H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 6H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H)
132	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.13 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 5.16-5.11 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 8H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.95-2.81 (m, 3H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.08-2.02 (m, 1H).
133	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.50 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06-5.11 (m, 1H), 3.92 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 2.81-3.02 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
134	D	A	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55-8.54 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65-7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.57(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71-6.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64-6.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78-3.72 (m, 2H), 3.44-3.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.26-3.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.08-2.95 (m, 4H), 2.92-2.70 (m, 3H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.15-2.07 (br, 1H).

[2696]

[2697]

135	C	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.92 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 19.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.80 (m, 2H), 3.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.65 - 2.93 (m, 4H), 2.24 (dd, J = 25.7, 8.1 Hz, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 1H).
136			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.43-7.57 (m, 6H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 3.89 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 2.82-3.01 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
137	D	A	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.56(d, J = 4.0 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 4H), 7.50 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 3H), 4.92 - 4.96 (m, 1H), 4.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.94 (t, J =10 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.00 - 3.04 (m, 4H), 2.77 - 2.92 (m, 4H), 2.12 - 2.15 (d, J =8.4 Hz, 1H).
138	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.02-3.03 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 4H), 2.82-2.87 (m, 8H), 2.56-2.68 (m, 3H), 2.02-2.04 (m, 1H).
139			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H),7.59 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.41 (s, 4H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.90-2.86 (m, 1H), 2.68 (br, 2H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[2698]

140			1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.90 (s, 1H), 8.60-8.53 (m, 3H), 8.11-8.09 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.50 (s,2H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 2H),3.64 (s, 4H), 3.45 (s, 4H), 3.13-3.10 (m, 2H), 2.93-2.71 (m, 3H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.94-1.88(m, 2H), 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H).
141	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 5H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 3.57 (s, 8H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.81-2.89 (m, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.03-2.06 (m, 1H).
142	C	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.85 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.58 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.43-3.45 (m, 4H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 3H), 2.54-2.60 (m, 6H), 1.99-2.03 (m, 1H).
143	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.74-8.82 (m, 3H), 7.77-7.88 (m, 5H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.10-5.15 (m, 1H), 3.30 (s, 8H), 3.01-3.04 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.54-2.63 (m, 3H), 2.04-2.06 (m, 1H).
144	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.91 (s, 1H) 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.87(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.20 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.01-2.92 (m, 3H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 1H).

[2699]

145	D	B	1H NMR(400 MHz, DMSO-d6): δ: 11.05(s, 1H), 10.89(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.59(d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.87(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.57(m, 3H), 7.41(s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.12(d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.01-5.09(m, 1H), 4.17(t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.02-4.08(m, 2H), 3.70(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81-2.87(m, 4H), 2.54-2.60(m, 2H), 1.79(s, 4H).
146	B	C	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.51-8.49 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.65-7.58 (m, 5 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 6.93-6.82 (m, 3 H), 4.93-4.83 (m, 1 H), 4.81-4.77 (m, 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 3.03-2.96 (m, 6 H), 2.95-2.59 (m, 7 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.96-1.92 (m, 1 H)
147	C	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.50-8.49 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.69-7.45 (m, 5 H), 7.45-7.24 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 6.93-6.84 (m, 3 H), 4.90-4.86 (m, 1 H), 4.48-4.47 (m, 1 H), 4.04-3.99 (m, 1 H), 3.04-2.97 (m, 8 H), 2.95-2.71 (m, 3 H), 2.33-2.31 (m, 2 H), 2.09-2.04 (m, 2 H)
148	A	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.04 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 3.35-3.41 (m, 4H), 3.01-3.02 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.34-2.68 (m, 3H), 1.98-2.02 (m, 1H).
149	A	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0Hz ,2H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37-7.56 (m, 6H), 7.16-7.23 (m, 3H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.31-3.50 (m, 8H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 3H), 2.51-2.55 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 1H).
150	D	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 7.55−7.57 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.38−7.40 (m, 1H), 7.21−7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.91−4.98 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.82−3.84 (m, 2H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.36−3.38 (m, 4H), 3.02 (d, J = 10.8 Hz, 4H), 2.69−2.87 (m, 8H), 2.52−2.56 (m, 2H), 1.85−1.88 (m, 1H).

151	C	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.89-7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73-7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.22-7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.64-2.52 (m, 5H), 2.08-1.97 (m, 1H).
152	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.20-7.41 (m, 4H), 7.14 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47 (m, 4H), 2.67-3.02 (m, 10H), 2.05 (m, 1H).
153	D	C	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.75 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.45 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.69 (m, 3H), 7.51 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.24 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.90-3.04 (m, 8H), 2.62-2.86 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.12 (m, 1H).
154	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42−7.57 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 6.99−7.28 (m, 2H), 6.97 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.06−5.09 (m, 1H), 4.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 5H), 2.98−2.31 (m, 2H), 2.81−2.88 (m, 5H), 2.56−2.67 (m, 5H), 1.97−2.03 (m, 1H).
155			1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.54 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.44 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.04 - 4.94 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.76 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 2.68 (s, 5H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[2700]

[2701]

156	D	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05-5.18 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.41-3.54 (m, 8H), 3.07-3.11 (m, 2H), 2.80-3.00 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
157			1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 11.18 - 11.00 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.47 - 8.34 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.67- 2.74 (m, 8H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.03 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
158			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 8.88-8.92 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.77-7.93 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.48 (m, 6H), 3.00-3.11 (m, 3H), 2.68-2.90 (m, 8H), 2.02-2.14 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
159			1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.04 - 8.14 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.03 - 3.13 (m, 2H), 2.71 (m, 10H), 2.08 (s, 1H), 1.88 (q, J= 7.6 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
160	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (dd, J = 1.2 Hz, 4.4 Hz, 2H), 7.40-7.64 (m, 8H), 7.30 (s, 1H), 7.19-7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21-4.23 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38-3.39 (m, 4H), 2.98-3.02 (m, 2H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.56 (s, 9H), 1.98-2.01 (m, 1H).

[2702]

161	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.66-6.64 (m, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 4.13(s, 4H), 4.03-4.02 (m, 2H),3.60 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 5H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H).
162	C		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.56(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04-5.13 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 3.17(d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 2.82-2.84 (m, 2H), 2.57-2.60 (m, 7H), 2.43 (s, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.50 (d, J = 5.2 Hz, 2H).
163	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.90 (s, 1H) 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.11-5.07 (m, 1H),4.11-4.09 (m ,2H), 3.50-3.45 (m, 4H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 8H), 2.04-1.96 (m, 3H).
164	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.12-4.09(m, 2H), 3.46 (s, 6H),3.01-2.99 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 6H), 2.03-1.94 (m, 3H).

[2703]

165	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.6Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.11 (d, J = 9.2Hz, 2H), 5.04-5.13 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.17 (d, J = 5.2Hz, 1H), 2.99-3.02 (m, 2H), 2.78-2.91 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.42 (t, J = 4.2Hz, 2H), 1.97-2.05 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 1.52 (d, J = 12Hz, 3H).
166	C	C	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.70 (bs, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.71-4.75 (m, 2H), 3.86 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.40-3.60 (m, 7H), 3.21-3.23 (m, 2H), 3.09-3.10 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 5H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H).
167	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 3.95-4.15 (m, 4H), 3.55-3.70 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.75-3.05 (m, 12H), 2.50-2.65 (m, 2H), 1.95-2.20 (m, 2H), 1.00-1.15 (m, 2H).
168	A	C	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.95 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.15-4.40 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 7H), 2.30-2.45 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 4H).
169	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.47 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.07(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05-5.08 (m, 1H), 3.76 (d, J =12.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 7H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (t, J =12.4Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.99-2.03 (m, 2H), 1.80 (d, J =11.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 3H)

[2704]

170	C	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 3H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.00-3.06 (m, 4H), 2.89-2.93 (m, 8H), 2.58-2.59 (m, 2H), 2.12-2.15 (m, 2H), 2.00-2.02 (m, 2H).
171	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.82-7.88 (m, 3H), 7.35-7.57 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.06-5.11 (m, 1H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.06 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.99-3.01 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 5H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.06-2.12 (m, 3H), 1.76-1.79 (m, 3H), 1.34-1.37 (m, 1H).
172	C	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.10 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 12.7, 8.6 Hz, 3H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.53 - 2.64 (m, 6H), 2.08 (s, 1H).
173	C	B	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.04 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50-8.48 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 7.04-7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 2H), 3.15 (s, 4H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 5H), 2.72-2.59 (m, 4H), 2.56-2.47 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 1H).
174	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 10.88 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.35-7.62 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.75-3.05 (m, 5H), 2.40 (m, 2H), 1.60-2.10 (m, 8H).

[2705]

175	D	A	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.16 - 8.23 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 - 7.69 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.59 - 6.66 (m, 1H), 4.88 - 4.98 (m, 1H), 4.37 - 4.46 (m, 2H), 4.08 - 4.19 (m, 2H), 3.29 (s, 5H), 3.03 (m, 4H), 2.67 - 2.92 (m, 4H), 2.63 (s, 4H), 2.07 - 2.16 (m, 1H).
176	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 10.90 (s, 1H),9.61 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 2H), 4.12 - 3.90 (m, 4H),3.50 (s, 4 H), 3.33 - 3.17 (m, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.84 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H).
177	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6Hz ,2H), 7.88 (d, J = 8.0Hz ,2H), 7.55 (d, J = 8.0Hz ,1H),7.40-7.50 (m, 6H), 7.21 (d, J = 8.0Hz ,1H), 6.82 (s, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 5.05-5.08 (m, 1H), 4.13-4.15 (m, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 2.95-3.02 (m, 4H), 2.85-2.90 (m, 3H), 2.50-2.70 (m, 3H), 1.95-2.10 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H).
178	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.05 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.0 Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.49-7.57 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8 Hz, 1H), 5.02-5.07 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 2H), 3.87-3.91 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.17-3.19 (m, 3H), 2.99-3.01 (m, 2H), 2.56-2.87 (m, 7H), 1.95-2.03 (m, 2H).
179	A	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.06 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.59 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 3.70-3.72 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.76-2.84 (m, 6H), 1.99-2.02 (m, 1H).

180	D	B	1H NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.54 (s, 3H), 7.94 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.82 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.55-7.69 (m, 5H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.6Hz, 1H), 5.33 (t, J = 3.2Hz, 1H), 4.55 (s, 4H), 4.33-4.52 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 1H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.93-2.96 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.10-2.22 (m, 4H).
181	B	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.08 (s, 1H), 10.89 (s, 1H) 8.83 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.92(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 8H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18-3.16 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.62-1.53 (br, 2H).
182	B	A	1H NMR (400 MHz, CDC13): δ 9.58 (s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H), 7.42 (d, J =7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J =8 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.66 (d, J =12 Hz, 1H), 5.02-4.81 (m, 1H), 3.90-3.89 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.13(dd, J =2.8 Hz,4 Hz, 2 H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.30 (s, 8H), 1.09 (t, J =12.0 Hz, 3H), 0.84-.088(m, 4H).
183	B	B	1H NMR (400 MHz, CDC13): δ 9.56 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 6.64 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.93-4.98 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.87-2.89 (m, 4H), 2.11-2.18 (m, 1H), 1.86-1.98 (m, 5H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
184	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.07 (s, 1H), 9.80 - 10.02 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80 - 7.89 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 6.76 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.9, 5.2 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.06 - 3.25 (m, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.55 - 2.73 (m, 4H), 2.29 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[2706]

185	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 9.02(s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 4H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.08-5.12 (m, 1H), 4.35-4.40 (m, 3H), 3.78-3.80 (m, 2H), 3.61-3.64 (m, 2H), 2.89-2.92(m, 2H), 2.80-3.20 (m, 7H), 2.51-2.53(m, 2H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.65-1.79 (m, 6H), 0.97-1.01 (m, 3H).
186	D	A	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ9.56 (s, 2H), 9.11 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.64-7.80 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.6Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 3.14-3.18 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.78-2.92 (m, 6H), 2.40 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 1.84-1.96(m,4H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
187	C	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.54 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.62- 7.69 (m, 3H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.82 (m, 1H), 4.55 - 4.74 (m, 1H), 4.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.74 - 3.86 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.75 (m, 6H), 2.35 (s, 4H), 2.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.88 - 1.98 (m, 3H), 1.77 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
188	B		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.80－7.82 (m, 1H), 7.52－7.60 (m, 1H), 7.45－7.46 (m, 3H), 7.35－7.37 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.08－5.12 (m, 1H), 4.36－4.47 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.57－3.63 (m, 7H), 3.09－3.19 (m, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.58－2.63 (m, 4H), 2.23－2.32 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.93－2.02 (m, 2H), 1.67－1.82 (m, 4H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
189	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 9.65 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.46 m, 2H), 6.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.83 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.53-3.56(m, 4H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.03 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.80 - 2.88 (m, 1H), 2.53 - 2.71 (m, 5H), 2.16 (s, 2H), 1.95 - 2.06 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 4H), 1.66 (s, 2H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[2707]

190	D	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 9.46 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66-4.68 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 5H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.06-3.08 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.81-2.88 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.32-2.34 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 7H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H).
191	D	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.65 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 7H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20-4.50 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.00-3.20 (m, 7H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.60-2.25 (m, 13H), 0.90-1.05 (m, 12H).
192	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.66 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.17 (br, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.47-4.35 (m, 4H), 4.28-4.26 (m, 1H), 3.3.99-3.98(m, 2H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.11-3.06 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.2.-2.19 (m, 2H),2.08-1.97 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 6H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 12H).
196			1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.47 - 8.86 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.36 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.97 - 5.04(m, 1H), 4.13 (s, 4H), 2.74 - 3.12 (m, 8H), 2.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 3H).
197	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.93 (br, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.80 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.03 (m, 1H).

[2708]

198	D	C	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 7.39 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.98-4.93 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.74 (s, 7H), 2.17-2.13 (br, 1H).
199	C	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.56 (m, 2H), 7.85-7.77 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.22 (s, 5H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 7H), 2.06-1.99 (m, 3H).
200	B	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.82－7.92 (m, 5H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.8 Hz, 2), 7.37－7.41 (m, 2), 7.09－7.23 (m, 6H), 5.05－5.10 (m, 1H), 4.22－4.29 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.99－3.01 (m, 2H), 2.81－2.84 (m, 3H), 2.22－2.54 (m, 1H), 2.02－2.08 (m, 1H).
201	D	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58-8.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84-7.82(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74-7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56-7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.22-7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.15 (d, J = 10 Hz, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 3.02-2.91 (m, 6H), 2.85-2.74 (m, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.09-2.00 (br, 1H).
202			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.99-2.17 (4H, m), 2.54-2.72 (11H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.19-3.28 (4H, m), 3.40-3.42 (3H, m), 3.47-3.51 (5H, m), 4.88-4.90 (1H, m), 5.06-5.10 (1H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.60-7.66 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.09 (1H, s), 8.55 (1H, brs), 8.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.07-11.10 (2H, m), 12.92 (1H, d, J = 5.6 Hz).

[2709]

203	D	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.83-7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68-7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52(m, 2H), 7.48 (m, 1H),7.44-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.23(s, 2H), 4.99-4.94(m, 1H), 4.49(s , 4H), 3.05-2.94(m, 4H), 2.90-2.73(m, 3H), 2.04-2.00(m, 1H).
204	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.12 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.57 (m, 9H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (m, 4H), 2.80-3.05 (m, 5H), 2.53 (m, 2H), 2.05 (m, 1H).
205	D	B	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.75 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.5, 6.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 - 4.24 (m, 2H), 3.91 (dd, J = 9.1, 4.5 Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.70 - 2.94 (m, 3H), 2.17 (d, J = 10.3 Hz, 1H).
206			1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 2.03-2.11 (5H, m), 2.25-2.30 (2H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 2.78-2.86 (5H, m), 2.88-2.99 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 4.22-4.28 (1H, m), 4.33 (2H, t, J = 5.2 Hz), 5.12 (1H, dd, J = 12.8, 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.38-7.40 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, s), 8.50 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 10.86 (1H, s), 11.10 (1H, s).
207	D	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.51-1.53 (2H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 1.97-2.03 (3H, m), 2.09-2.11 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 2.90-2.99 (6H, m), 4.11 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.20-4.22 (1H, m), 5.06 (1H, dd, J = 12.8, 5.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.38 (2H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.50 (2H, dd, J = 4.8, 1.6, Hz), 10.86 (1H, s), 11.08 (1H, s).

[2710]

[2711]

208	D	C	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 11.23 (bs, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.11-4.95 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.64-3.57 (m, 4H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 6H), 2.10 (s, 2H).
209			1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.73-2.08 (12H, m), 2.17-2.19 (1H, m), 2.51-2.53 (1H, m), 2.66-2.96 (7H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.48-354 (1H, m), 3.61-3.73 (3H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.59 (2H, t, J = 8.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 12.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 4.8 Hz).
210			1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 1.81-2.08 (11H, m), 2.14-2.15 (1H, m), 2.24-2.27 (1H, m), 2.65-2.95 (8H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.65 (3H, brs), 3.97 (1H, s), 4.52 (1H, brs), 4.85-4.89 (1H, m), 6.98-7.01(1H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.48 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.19-8.29 (1H, m), 8.43-8.46 (2H, m).
211	B	C	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.07 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.00-5.10 (m, 1H), 4.05-4.20 (m, 4H), 3.70-3.80 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 7H), 2.55-2.65 (m, 4H), 1.70-2.05 (m, 10H).
212	B	B	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.11(s, 1H), 10.90(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79-7.81(m, 1H), 7.42-7.58(m, 6H), 7.16-7.23(m, 4H), 6.56(t, J = 8.0 Hz, 3H), 5.07-5.11(m, 1H), 4.33-4.38(m, 6H), 4.11(s, 2H), 3.88(s, 4H), 3.18(s, 1H), 3.01(s, 2H), 2.84-2.85(m, 2H), 2.02-2.04(m, 2H), 1.51-1.54(m, 2H).

[2712]

213	D	A	1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.57-8.56 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 3H), 7.57-7.51(m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H),7.38-7.36 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.15-7.13(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.08-7.06(m, 2H), 7.00-6.97(m, 1H), 6.91-6.89(d, J = 7.6Hz, 1H), 5.15(s , 2H), 4.92-4.88(m, 1H),4.26-4.23(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20-4.17(t, J = 4.4Hz, 2H), 3.86-3.84(t, J = 4.8Hz, 2H), 3.79-3.76(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.08-2.96(m, 4H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.81-2.66(m, 2H), 2.16-2.05(m, 3H).
214			1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.40 (br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (m, 4H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.41 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (m, 4H), 3.65-3.90 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.50-2.20 (m, 4H).
215	D	A	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 11.09 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.38 - 7.70 (m, 8H), 7.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.86 (m, 3H), 2.50 (m, 3H), 2.03 (m, 5H).

216			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (bs, 1H), 9.78 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 - 7.18 (m, 8H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.57 (m, 6H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). 13C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.64, 171.95, 169.97, 169.57, 159.10, 156.03 (dd, J = 246.6, 6.9 Hz), 152.34 (dd, J = 249.6, 8.4 Hz), 151.42, 148.97, 147.72, 144.17, 139.67, 139.50, 138.81, 131.46, 131.17, 130.28, 129.64, 128.94 - 128.71 (m), 128.64, 127.42, 127.17, 121.98 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz), 119.57, 118.54 - 117.84 (m), 117.47, 115.72, 113.74, 113.11, 112.53 - 112.23 (m), 68.91, 68.69, 67.21, 67.13, 58.74, 56.37, 53.46, 41.68, 37.97, 35.70, 35.37, 26.36, 16.86, 15.95, 12.63.
217			^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 36.7, 8.5 Hz, 4H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (dd, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 2H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.74 (dq, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.95 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 181.06, 172.39, 172.17, 171.46, 170.15, 156.37 (dd, J = 246.6, 6.3 Hz), 152.73 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.86, 149.05, 148.13, 144.19, 139.91, 139.37, 139.13, 132.97, 131.64, 131.59, 130.05, 129.22 (d, J = 14.7 Hz), 129.06, 127.84, 127.74, 126.89, 122.47 (d, J = 14.1 Hz), 120.07, 119.02 - 118.20 (m), 117.95, 116.06, 112.75 (dd, J = 23.4, 2.8 Hz), 69.34, 59.15, 56.90, 56.81, 53.87, 42.08, 38.38, 36.36, 35.63, 34.63, 26.85, 21.91, 17.27, 16.37, 13.04.

[2713]

218			^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.64 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 3H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.27 (m, 4H), 7.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.13 (bs, 1H), 4.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 5H), 3.23 - 3.02 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.17 (m, 4H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.94 (t, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, dmso) δ 180.70, 171.99, 171.92, 170.44, 169.75, 155.24 (dd, J = 248.1, 5.5 Hz), 152.12 (dd, J = 248.8, 8.5 Hz), 151.47, 147.73, 144.63, 144.31, 139.52, 138.02, 137.75, 131.19, 129.65, 128.65, 127.98 - 127.64 (m), 127.44, 123.91 - 123.09 (m), 118.86 - 117.72 (m), 117.60, 115.50, 115.23, 112.02 (dd, J = 22.6, 3.2 Hz), 68.92, 58.74, 56.47, 56.43, 53.44, 50.31, 50.18, 48.63, 44.86, 41.68, 41.00, 37.99, 34.28, 31.80, 26.43, 21.36, 16.99, 15.97, 12.72
219			^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.66 (bs, 1H), 9.45 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.60 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.40 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 16.1, 5.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.53 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 6H), 2.73 - 2.52 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.94 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.45, 172.02, 171.35, 170.07, 169.64, 156.00 (dd, J = 245.9, 6.5 Hz), 152.34 (dd, J = 249.7, 8.3 Hz), 151.52, 147.75, 144.70, 144.30, 139.55, 138.08, 137.91, 131.22, 129.66, 128.69, 128.53 (d, J = 2.4 Hz), 127.46, 121.96 (d, J = 14.1 Hz), 118.61 - 117.82 (m), 117.60, 115.44, 115.20, 112.32 (dd, J = 23.0, 3.3 Hz), 68.95, 58.78, 56.50, 56.39, 53.46, 50.25, 50.13, 44.76, 41.69, 41.17, 37.99, 35.43, 30.18, 28.05, 26.44, 16.89, 16.00, 12.67.

[2714]

[2715]

220			1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.97 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.98 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.49 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 4H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 4H), 7.29 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.66 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 13.2, 8.3, 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, 3H), 0.95 (s, 9H). 13C NMR (126 MHz, dmso) δ 180.66, 172.02, 171.24, 170.67, 169.64, 156.05 (dd, J = 246.9, 7.0 Hz), 152.37 (dd, J = 249.3, 8.1 Hz), 151.49, 148.66, 147.75, 143.82, 139.53, 139.00, 138.70, 132.54, 131.27, 131.22, 129.68, 129.22 - 128.38 (m), 128.69, 127.47, 127.39, 126.53, 121.99 (dd, J = 12.9, 4.5 Hz), 119.59, 118.72 - 117.87 (m), 117.57, 115.68, 112.90 - 112.05 (m), 68.95, 58.79, 56.56, 56.41, 53.51, 41.71, 37.98, 35.45, 31.98, 30.14, 26.43, 16.88, 15.99, 12.65.
221	B		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.96 (bs, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.75 (bs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 2H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5 Hz, 4H), 7.59 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.33 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 15.7, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 1H), 1.74 (dq, J = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.3 Hz, 3H). 13C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.62, 171.91, 169.34, 166.16, 166.03, 156.02 (dd, J = 246.8, 7.1 Hz), 152.34 (dd, J = 249.4, 8.1 Hz), 151.43, 148.69, 147.73, 143.79, 139.50, 138.69, 138.54, 132.98, 131.17, 131.13, 129.68, 129.11 - 128.65 (m), 128.67, 128.01, 127.45, 126.53, 122.21 - 121.73 (m), 119.70, 118.63 - 117.89 (m), 117.54, 115.66, 112.35 (dd, J = 23.5, 3.0 Hz), 68.93, 58.79, 56.66, 56.52, 53.49, 44.32, 41.70, 37.97, 35.60, 26.33, 16.85, 15.96, 12.62.

222	D		1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.71 (bs, 1H), 9.74 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.57 (q, J = 7.4, 6.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.05 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.3 Hz, 1H), 3.67 (q, J = 12.3, 10.6 Hz, 8H), 3.52 (dd, J = 53.7, 15.5 Hz, 2H), 3.27 - 3.05 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.74 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (s, 9H)., 0.96 (t, 3H). 13C NMR (101 MHz, dmso) δ 180.41, 171.91, 169.38, 166.32, 166.06, 156.01 (dd, J = 246.5, 6.7 Hz), 152.34 (dd, J = 249.2, 8.3 Hz), 151.44, 147.73, 144.60, 144.28, 139.50, 138.06, 137.84, 131.17, 129.66, 128.75 (d, J = 8.0 Hz), 128.65, 127.43, 121.86 (dd, J = 13.5, 3.5 Hz), 118.34 (m), 117.58, 115.42, 115.18, 112.28 (dd, J = 23.1, 3.5 Hz), 68.89, 58.75, 56.54, 56.43, 53.49, 50.10, 45.56, 41.68, 41.19, 40.95, 37.95, 35.52, 26.36, 16.85, 15.96, 12.62.

DC_{60} 범주: A: < 10
B: <= 50 및 >= 10
C: <= 100 및 > 50
D: > 100

D 최대 범주: A: < 50
B: <= 70 및 >= 50
C: > 70

[2716]

[2717] **본 발명의 특정 구현예**

[2718] 본 발명은 다음의 구체적인 구현예를 포함한다. 다음의 구현예는, 특정된 바와 같은 구현예에서 기술되는 모든 특징을 포함할 수 있다. 적용 가능한 경우, 다음의 구현예는 또한 임의의 진행형 구현예에 기술된 특징을 포괄적으로 또는 대안적으로 포함할 수 있다.

[2719] 임의의 양태 또는 구현예에서, 본 명세서는 그의 염, 전구약물, 다형체, 유사체, 유도체, 및 중수소화된 형태를 포함하는 다음의 예시적인 RAF PROTAC 분자(표 1 내지 표 43의 화합물, 즉, 표 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, 또는 이들의 조합)를 제공한다.

[2720] 이와 같이, 본 발명은 표 1 내지 표 43의 화합물 중 임의의 것의 구조를 포함하는 화합물(즉, 표 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, 또는 이들의 조합의 화합물 중 임의의 것), 동일한 것을 포함하는 치료 조성물, 및 본원에서 기술된 바와 같은 사용 방법을 제공한다.

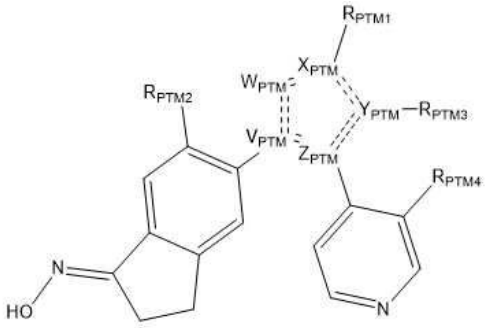
[2721] 일 양태에서, 본 발명은 이작용성 화합물을 제공한다. 이작용성 화합물은 다음의 화학 구조식:

[2722] ULM-L-PTM,

[2723] 또는 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물, 다형체 또는 전구약물을 포함하되: ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; PTM은 급속 진행성 섬유육종(RAF) 단백질 표적화 잔기를 포함하는 소분자이고; L은 결합 또는 ULM과 PTM을 연결하는 결합 또는 화학적 연결 잔기이다.

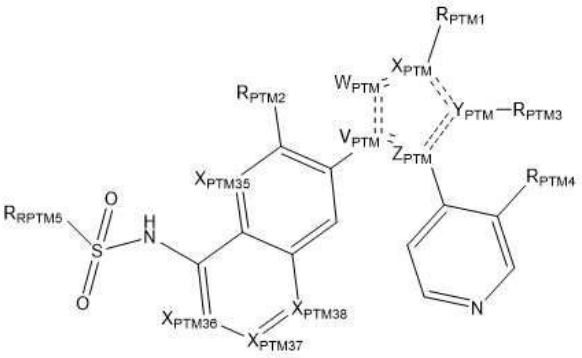
[2724] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 폰 히펠 린도우(VLM), 세레블론(CLM), 마우스 이중-분 상동체2(MLM) 및 IAP(ILM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제를 표적화한다.

[2725] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학 구조식 PTM-Ia 또는 PTM-Ib로 대표된다:



PTM-Ia 또는

[2726]



PTM-Ib

[2727]

[2728] 여기에서,

[2729] 이중 점선 결합은 방향족 결합이고;

[2730] V_{PTM}, W_{PTM}, X_{PTM}, Y_{PTM}, Z_{PTM}은 다음의 조합 중 하나이고: C, CH, N, N, C; C, N, N, CH, C; C, O, C, CH, C; C, S, C, CH, C; C, CH, C, O, C; C, CH, C, S, C; C, CH, N, CH, C; N, CH, C, CH, C; C, CH, C, CH, N; N, N, C, CH, C; N, CH, C, N, C; C, CH, C, N, N; C, N, C, CH, N; C, N, C, N, C; 및 C, N, N, N, C;

[2731] XPTM35, XPTM36, XPTM37, 및 XPTM38은 CH 및 N으로부터 독립적으로 선택되고;

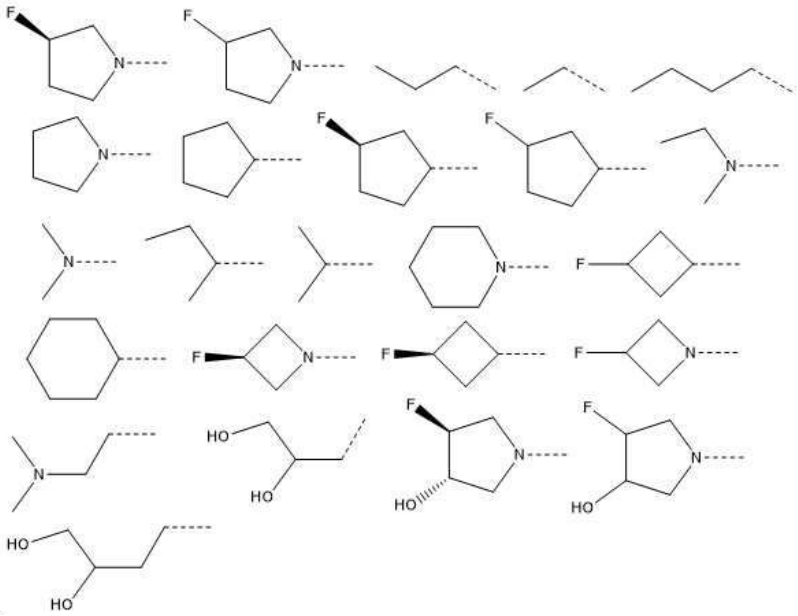
[2732] R_{PTM1}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합되고;

[2733] R_{PTM2}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[2734] R_{PTM3}은 부재하거나, 수소, 아릴, 메틸, 에틸, 또 다른 알킬, 고리형 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

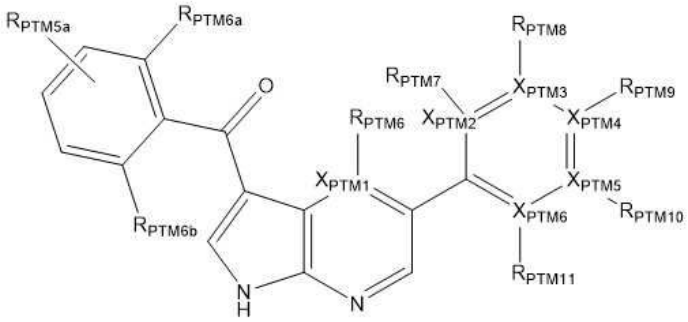
[2735] R_{PTM4}은 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[2736] R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택된다.



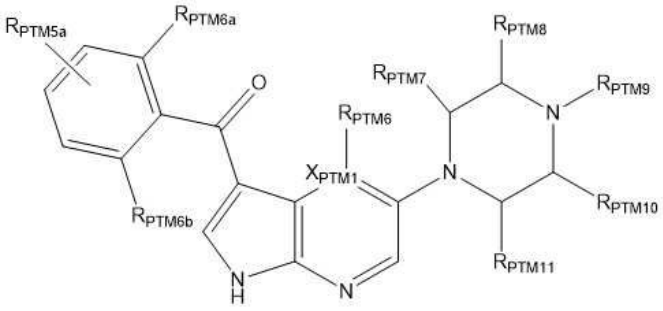
[2737] .

[2738] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학 구조식 PTM-IIa 또는 PTM-IIb로 대표된다:



PTM-IIa

[2739] . 또는

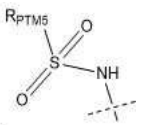


PTM-IIb

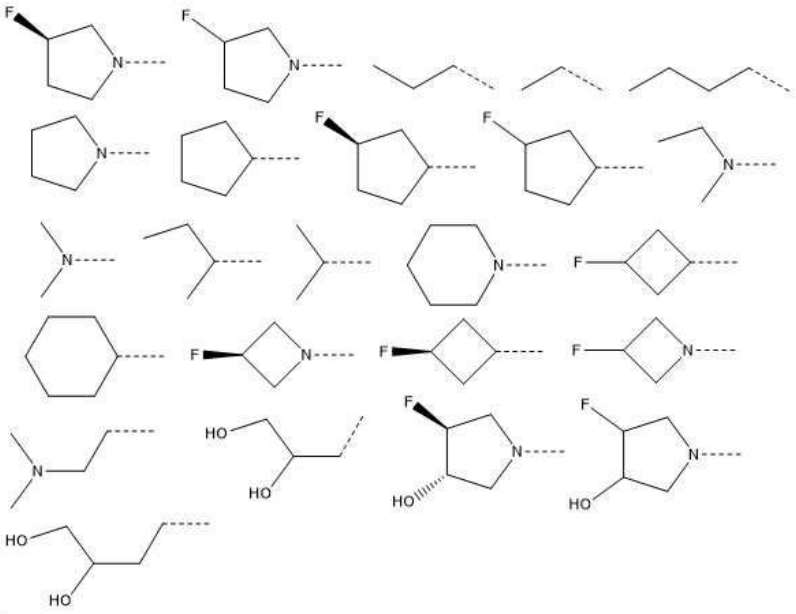
[2740] .

[2741] 여기에서,

[2742] X_{PTM1}, X_{PTM2}, X_{PTM3}, X_{PTM4}, X_{PTM5}, 및 X_{PTM6}은 CH 또는 N으로부터 독립적으로 선택되고;

[2743] R_{PTM5a}는 결합, 선택적으로 치환된 아민, 선택적으로 치환된 아미드(예를 들어, 알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸기로 선택적으로 치환됨), H, 또는 , -NHC(O)R_{PTM5}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2744] R_{PTM5}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



[2745] ;

[2746] R_{PTM6a} 및 R_{PTM6b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된; 예를 들어, 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[2747] R_{PTM6}는 다음의 군 중 하나이고: 부재, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

[2748] R_{PTM7}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

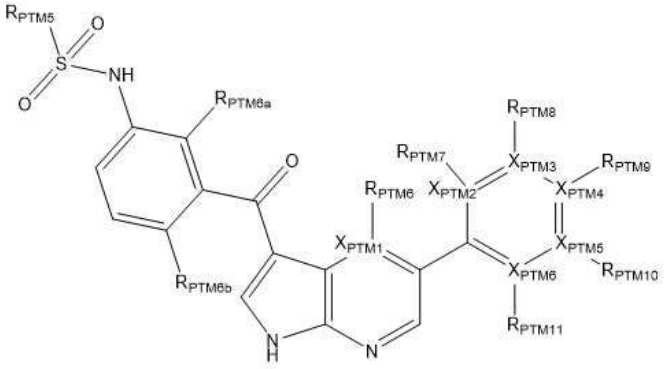
[2749] R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2750] R_{PTM11}은 부재이거나, 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2이고(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임);

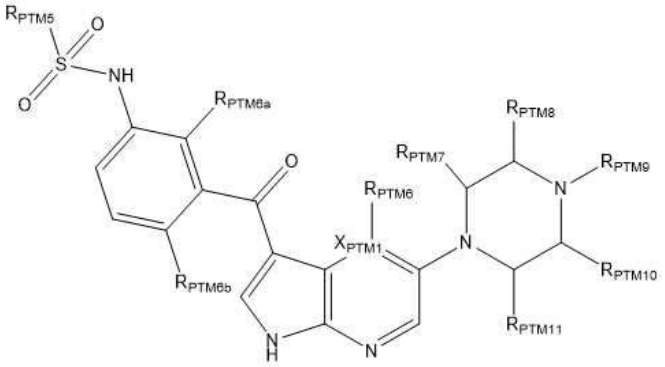
[2751] 적어도 하나의 R_{PTM8}, R_{PTM9} 또는 R_{PTM10}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[2752] 본원에서 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, R_{PTM9}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM7} 및 R_{PTM8}은 R_{PTM7} 및 R_{PTM8}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있거나; R_{PTM8}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM9} 및 R_{PTM10}은 R_{PTM9} 및 R_{PTM10}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있거나; RPTM10이 공유 결합된 위치일 경우, RPTM8 및 RPTM9은 RPTM8 및 RPTM9이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[2753] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조식으로 대표된다:



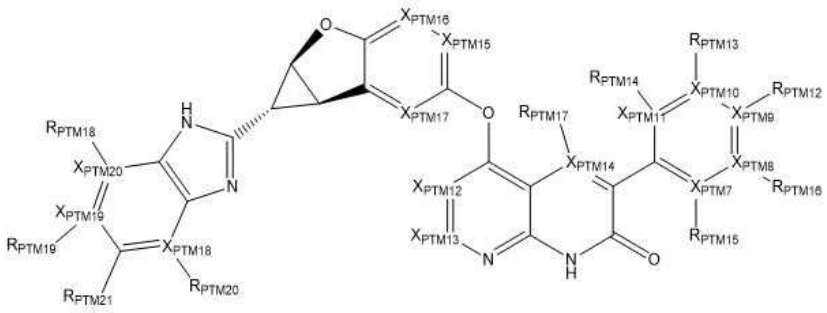
[2754] 또는



[2755]

[2756] 여기에서 R_{PTM5}, R_{PTM6a}, R_{PTM6b}, R_{PTM6}, R_{PTM7}, R_{PTM8}, R_{PTM9}, R_{PTM10}, R_{PTM11}은 본원에 기술된 바와 같다.

[2757] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조식 PTM-III으로 대표된다:



PTM-Ⅲ

[2758]

[2759] 여기에서,

[2760] X_{PTM7}, X_{PTM8}, X_{PTM9}, X_{PTM10}, X_{PTM11}, X_{PTM12}, X_{PTM13}, X_{PTM14}, X_{PTM15}, X_{PTM16}, X_{PTM17}, X_{PTM18}, X_{PTM19}, X_{PTM20}은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[2761] R_{PTM12}, R_{PTM13}, R_{PTM14}, R_{PTM15}, R_{PTM16}, R_{PTM17}, R_{PTM18}, R_{PTM19}는 부재이거나, 수소, 할로겐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로고리, 메틸, 에틸, 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2762] R_{PTM20}은 4개 미만의 비-수소 원자를 함유하는 소형 기이고;

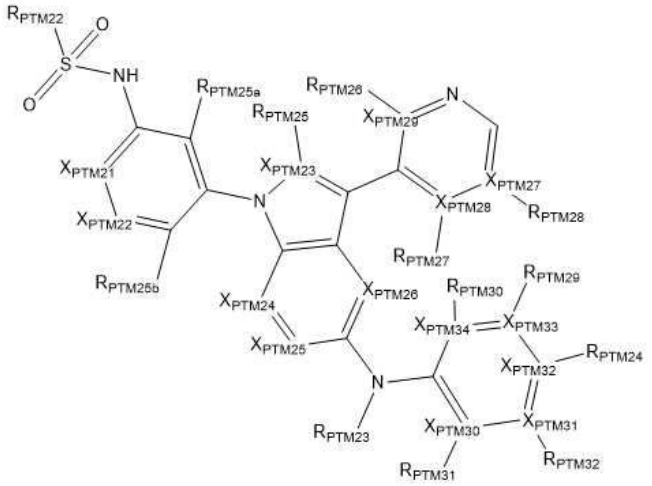
[2763] R_{PTM21}은 트리플루오로메틸, 클로로, 브로모, 플루오로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, *삼차*-부틸, 부틸, 이소-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, OCH_3, $NHCH_3$, 디메틸아미노 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여

기에서 M1은 CH_2, O 또는 NH이고, M2는 수소, 알킬, 고리형 알킬, 아릴 또는 헤테로고리임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2764] 적어도 하나의 R_{PTM12}, R_{PTM13} 또는 R_{PTM16}은 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

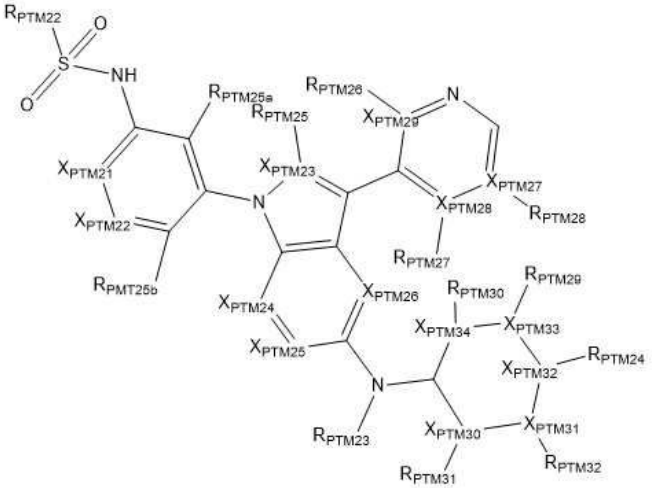
[2765] 본원에서 기술 된 임의의 양태 또는 구현 예에서, R_{PTM12}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나, R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; R_{PTM13}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}은 R_{PTM15} 및 R_{PTM16}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있거나; R_{PTM16}이 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM12} 및 R_{PTM13}은 R_{PTM12} 및 R_{PTM13}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나, R_{PTM13} 및 R_{PTM14}는 R_{PTM13} 및 R_{PTM14}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[2766] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학 구조식 PTM-IVa 또는 PTM-IVb로 대표된다:



PTM-IVa

[2767] 또는



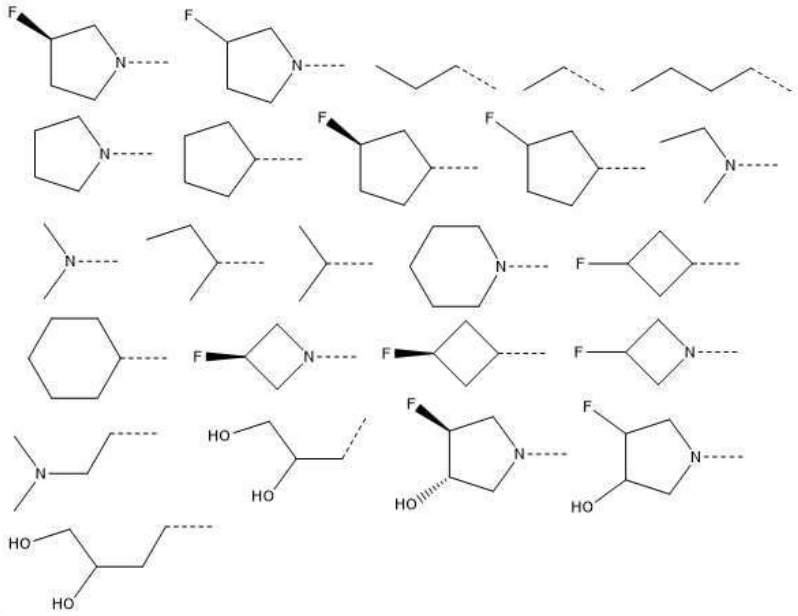
PTM-IVb

[2768]

[2769] 여기에서,

[2770] X_{PTM21}, X_{PTM22}, X_{PTM23}, X_{PTM24}, X_{PTM25}, X_{PTM26}, X_{PTM27}, X_{PTM28}, X_{PTM29}, X_{PTM30}, X_{PTM31}, X_{PTM32}, X_{PTM33}, X_{PTM34}는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[2771] R_{PTM22}는 다음으로 이루어진 기로부터 선택되고:



[2772] ;

[2773] R_{PTM25a} 및 R_{PTM25b}는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[2774] R_{PTM23}, R_{PTM24}, R_{PTM28}, R_{PTM29}, R_{PTM30}, R_{PTM31}, R_{PTM32}는 부재이거나, 결합, 수소, 할로겐, 아릴(선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(선택적으로 치환됨), 시클로알킬(선택적으로 치환됨), 헤테로고리(선택적으로 치환됨), 메틸, 에틸(선택적으로 치환됨), (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 다른 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 M1-CH_2-CH_2-M2(여기에서 M1은 CH_2, O 및 NH이고, M2는 수소, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 고리형 알킬(선택적으로 치환됨), 아릴(선택적으로 치환됨) 또는 헤테로고리(선택적으로 치환됨)임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2775] R_{PTM25}는 부재이거나 4개 미만의 비-수소 원자(예를 들어, 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3)를 함유하는 소형 기이고;

[2776] R_{PTM26}은 부재이거나 4개 미만의 비-수소 원자(예를 들어, 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, OCH3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3)를 함유하는 소형 기이고;

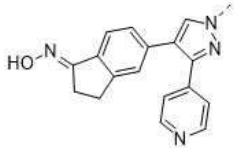
[2777] R_{PTM27}은 부재이거나, 수소, 할로겐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된; 예를 들어, 선택적으로 치환된 메틸 또는 에틸) C_1-C_6 알킬, OCH_3, $NHCH_3$ 또는 SCH_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2778] 적어도 하나의 R_{PTM24}, R_{PTM29}, R_{PTM32}는 ULM, 화학적 연결기(L), CLM, ILM, VLM, MLM, ULM', CLM', ILM', VLM', MLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

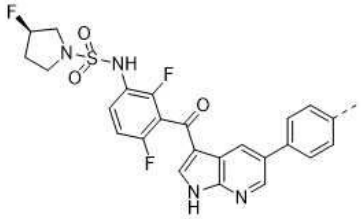
[2779] 본원에서 기술 된 임의의 양태 또는 구현 예에서, R_{PTM24}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나, R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고; R_{PTM29}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM32}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}는 R_{PTM31} 및 R_{PTM32}가 부

착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있거나; R_{PTM32}가 공유 결합된 위치일 경우, R_{PTM24} 및 R_{PTM29}는 R_{PTM24} 및 R_{PTM29}가 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있고/있거나, R_{PTM29} 및 R_{PTM30}은 R_{PTM29} 및 R_{PTM30}이 부착되는 고리를 가진 이중고리기를 형성하는 방식으로 공유 결합을 통해 함께 연결될 수 있다.

[2780] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5, PTM-6, PTM-7, 및 PTM-8로 이루어진 군으로부터 선택된다:



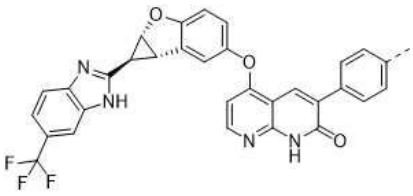
PTM-1



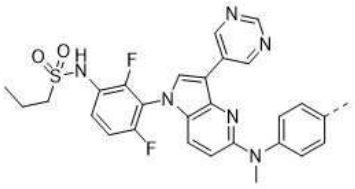
PTM-2



PTM-3



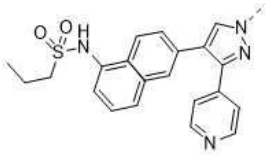
PTM-4



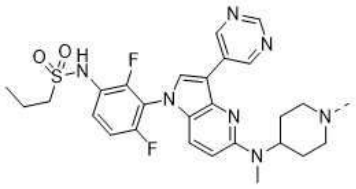
PTM-5



PTM-6



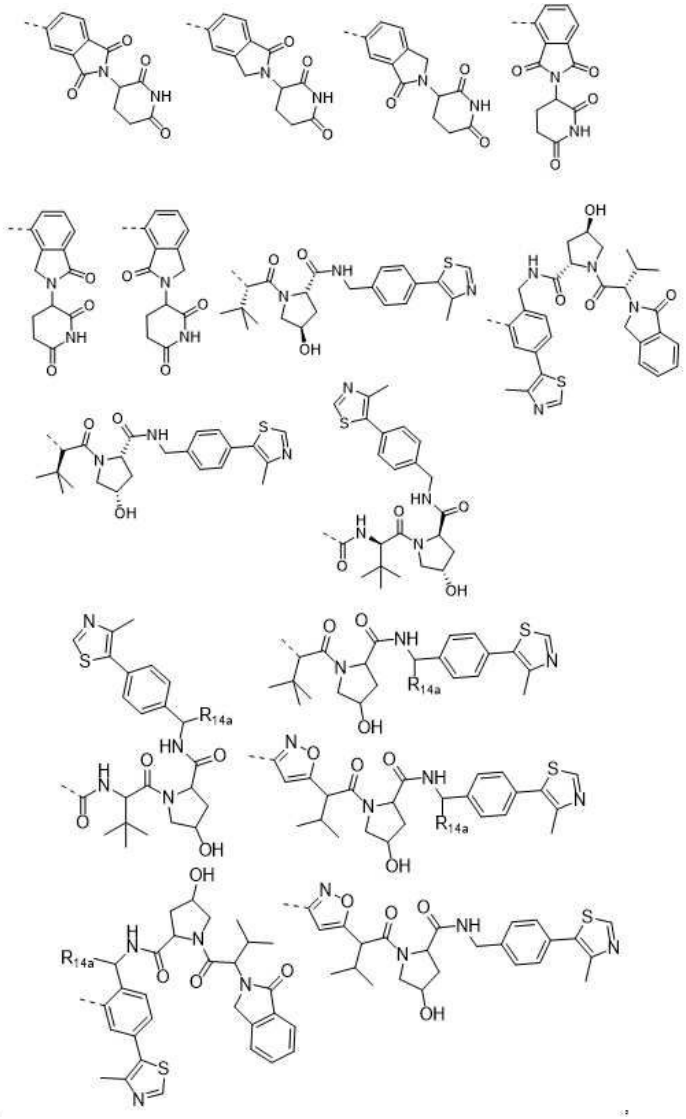
PTM-7



PTM-8

[2781]

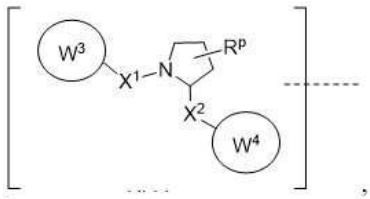
[2782] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[2783]

[2784] 여기에서, R_{14a}는 H, 메틸 또는 히드록시메틸이다.

[2785] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식을 갖는 폰 하펠 린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)이다:



[2786]

[2787] 여기에서,

[2788] X^1, X^2는, 결합부, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2789] R^{Y3}, R^{Y4}는 각각 독립적으로 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알콕실(예를 들어, 0 내지 3개의 R^P 기로 선택적으로 치환됨)의 군으로부터 선택되고;

[2790] R^P는 H, 할로, -OH, C_{1-3}알킬, C=O로부터 각각 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 기이고;

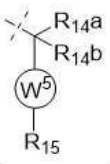
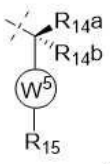
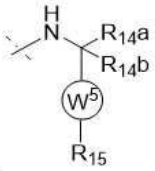
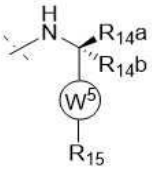
[2791] W^3는 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3, 선택적으로 치환된 -T-N($R^{1a}R^{1b}$), 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 -NR^1-T-헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

[2792] 화학식 ULM-a의 X^3는 C=O, R이고^1, R^{1a}, R^{1b}이고;

[2793] R^1 , R^{1a}, R^{1b}는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=O, N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=S, N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO, 및 N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2794] T는 선택적으로 치환된 알킬, -$(CH_2)_n$- 기로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각각의 메틸렌기는 할로겐, 메틸, 1개 이상의 할로겐 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C_1-C_6 알킬기 또는 선택적으로 치환된 아미노산 측쇄로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[2795] n은 0 내지 6이고,

[2796] W^4는  ,  ,  또는  이고,

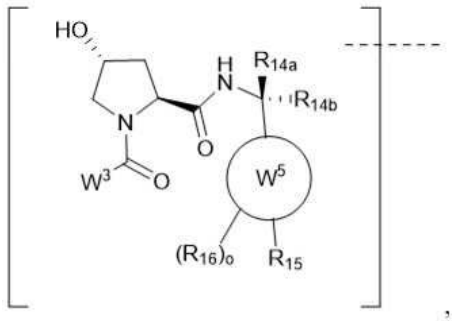
[2797] R_{14a}, R_{14b}는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2798] W^5는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

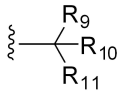
[2799] R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬(각각 독립적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2800] 점선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[2801] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식을 갖는 폰 하펠 린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)이다:

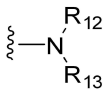
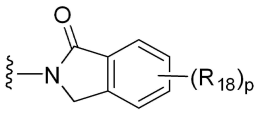
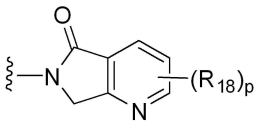
[2802]  ,

[2803] 여기에서,

[2804] W^3은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2805] R_9 및 R_{10} 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록

시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R_9, R_{10} 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[2806] R_{11}은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴,  ,  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2807] R_{12}는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2808] R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2809] R_{14a}, R_{14b}는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[2810] W^5는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

[2811] R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬(각각 독립적으로 치환됨)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

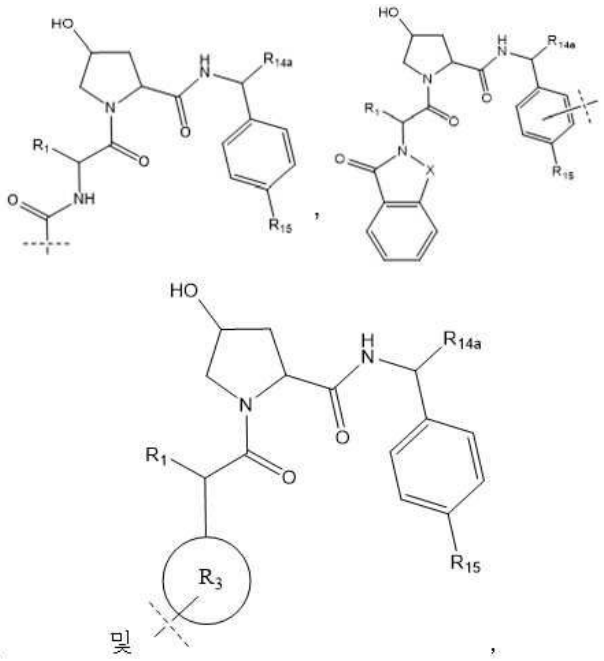
[2812] R_{16}은 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2813] o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[2814] R_{18}은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2815] p는 0. 1, 2. 3 또는 4이고, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

[2816] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 가진다:



[2817] 및 .

[2818] 여기에서,

[2819] R_1은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

[2820] R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

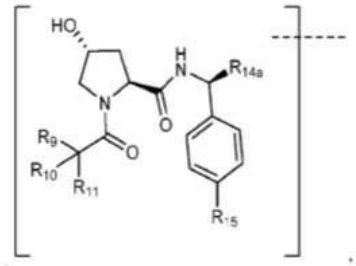
[2821] R_{15}는 H, 할로겐, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2822] X는 C, CH_2, 또는 C=O이고;,

[2823] R_3는 결합부 또는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[2824] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 상기 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타냄.

[2825] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:

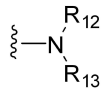
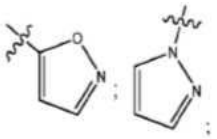
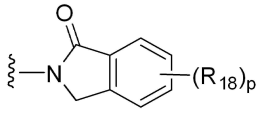
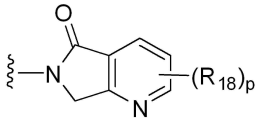
[2826] 

[2827] 여기에서,

[2828] R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[2829] R_9는 H이고;

[2830] R_{10}은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[2831] R_{11}은 ; 선택적으로 치환된 헤테로아릴,   또는  이고;

[2832] p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

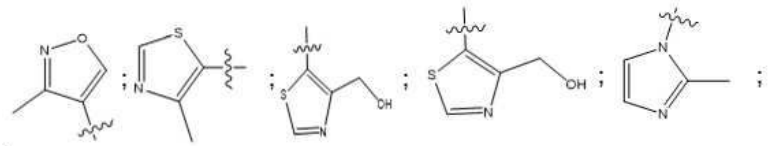
[2833] 각각의 R_{18}은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

[2834] R_{12}는 H, C=O이고;

[2835] R_{13}은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐,

선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

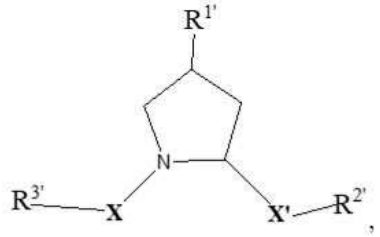
[2836] R_{15}는 H, 할로겐, Cl, CN, OH, NO_2, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴,



로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2837] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 상기 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[2838] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:



ULM-g

[2839]

[2840] 여기에서,

[2841] ULM-g의 $R^{1'}$은, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$SH, 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)알킬기, 에폭시 잔기 WCOCW(각각의 W는 독립적으로 H 또는 C_1-C_3알킬기임)를 함유하는 선택적으로 치환된 $(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2, -$(CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, -$(CH_2CH_2O)_n$H, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$COOH, 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$O-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6 알킬), 선택적으로 치환된 -$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1, 선택적으로 치환된 -$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2, 선택적으로 치환된 -SO_2R_S, 선택적으로 치환된 S(O)R_S, NO_2, CN 또는 할로겐(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)이고;

[2842] ULM-g의 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐기(바람직하게는 불소)로 선택적으로 치환될 수 있음)이고;

[2843] ULM-g의 R_S는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴이거나 헤테로고리기 또는 -$(CH_2)_m$$NR_1R_2$기이고;

[2844] ULM-g의 X 및 X'은 각각 독립적으로 C=O, C=S, -S(O), $S(O)_2$, (바람직하게는 X 및 X' 모두는 C=O임)이고;

[2845] ULM-g의 $R^{2'}$은 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$알킬기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$$NR_{1N}R_{2N}$기, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 -$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- $NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치

환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$-알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$- 아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$- 헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$- 헤테로고리기이고;

[2846] ULM-g의 $R^{3'}$은, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^{1}-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-알킬, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-아릴, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-헤테로고리; $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$- 헤테로고리기이고;

[2847] ULM-g의 R_{1N} 및 R_{2N}은 각각 독립적으로, H, C_1-C_6 알킬(1개 또는 2개의 히드록실기 및 3개 까지의 할로겐기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$-아릴, $-(CH_2)_n$-헤테로아릴 또는 $-(CH)_2)_n$-헤테로고리기이고;

[2848] ULM-g의 V는 O, S 또는 NR_1이고;

[2849] ULM-g의 R_1은 전술한 바와 같고;

[2850] ULM-g의 R^{1} 및 $R_{1'}$은 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_3 알킬기이고;

[2851] ULM-g의 $X^{R2'}$ 및 $X^{R3'}$은 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)$-(시스 또는 트랜스), $-(CH_2)_n-CH\equiv CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ 또는 C_3-C_6 시클로알킬기(X_v는 H, 할로 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기이고;

[2852] ULM-g의 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[2853] ULM-g의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;

[2854] ULM-g의 각각의 n 은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;

[2855] ULM-g의 각각의 n' 은 독립적으로 0 또는 1이고;

[2856] ULM-g의 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고;

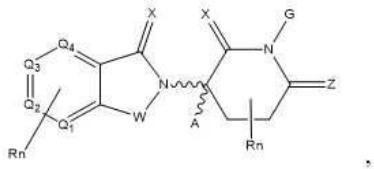
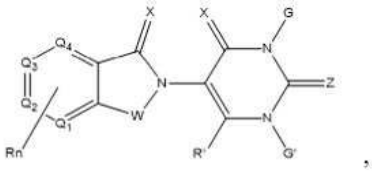
[2857] ULM-g의 각각의 v 는 독립적으로 0 또는 1이고;

[2858] ULM-g의 각각의 w는 독립적으로 0 또는 1이고;

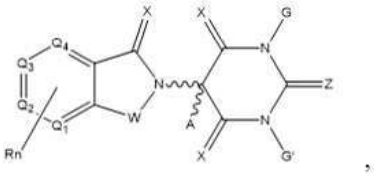
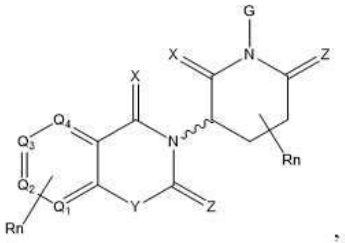
[2859] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-g의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 연결기를 통해 PTM기에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[2860] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 이소체, 또는 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 세레블론 E3 리가아제-결합 잔기(CLM)이다.

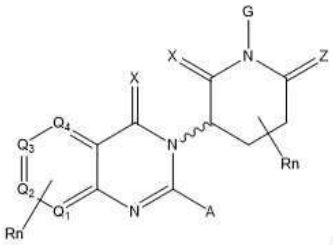
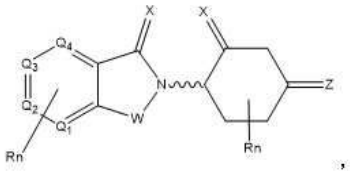
[2861] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:

[2862]  ,  ,

(a) (b)

[2863]  ,  ,

(c) (d)

[2864]  , 또는  ,

(e) (f)

[2865] 여기에서,

[2866] W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2867] 각각의 X는 O, S, 및 H_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2868] Y는 CH2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2869] Z는 O, S, 및 H_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[2870] G 및 G'는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'으로 선택적으로 치환된 CH_2-헤테로시클릴, 및 R'으로 선택적으로 치환된 벤질로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2871] Q_1, Q_2, Q_3및 Q_4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;

[2872] A는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택되고;

[2873] R은 -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)nR", -아릴, -헤타릴, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) -알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR",

-NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR',

[2874] -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 및 -OCF_3를 포함하고;

[2875] R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 헤테로시클릴로 이루어진 군(이들 각각은 선택적으로 치환됨)으로부터 독립적으로 선택되고;

[2876] 〰 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

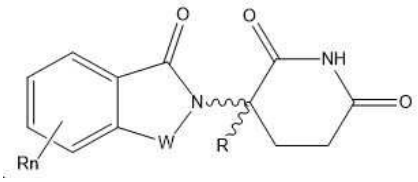
[2877] R_n은 작용기(선택적으로 치환된 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시); 여기에서 알콕시는 할로겐, 시클로알킬(예를 들어, C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 작용원자를 포함하고,

[2878] n은 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4)이고,

[2879] n이 1인 경우, R_n은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고,

[2880] n이 2, 3 또는 4인 경우, 하나의 R_n은 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형되고, 임의의 다른 R_n은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.

[2881] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:

[2882] 

[2883] 여기에서,

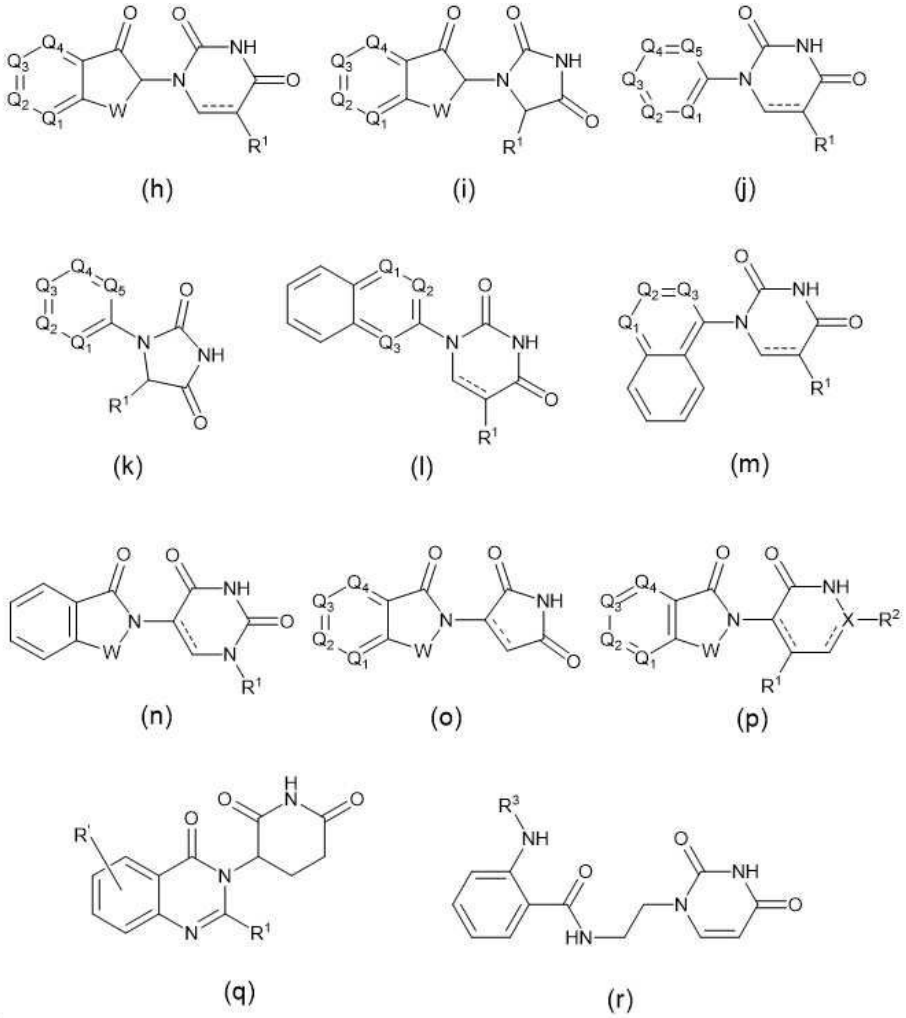
[2884] W는 CH2, C=O, NH, 및 N-알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[2885] R은 H, 메틸, 또는 알킬(예를 들어, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

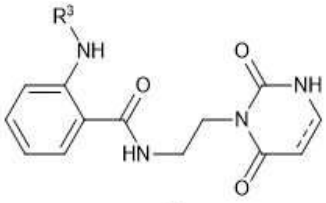
[2886] 〰 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

[2887] Rn은 1 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기(선택적으로 치환된 알콕실기(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시); 여기에서 알콕시는 할로겐, 시클로알킬(예를 들어, C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴)로 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 작용원자를 포함하고, 선택적으로, 이들 중 하나는 PTM, 화학적 연결기(L), CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

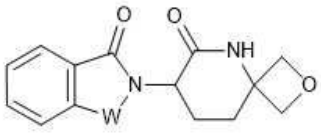
[2888] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로 나타내어지는 화학 구조식을 가진다:



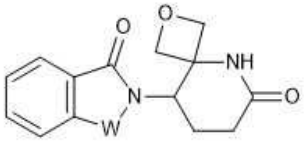
[2889]



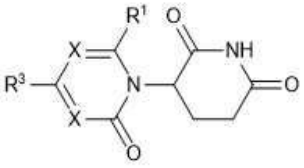
(s)



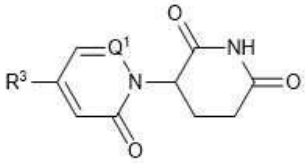
(t)



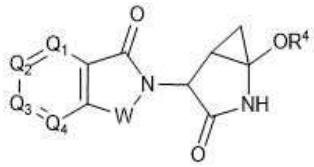
(u)



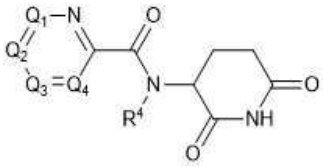
(v)



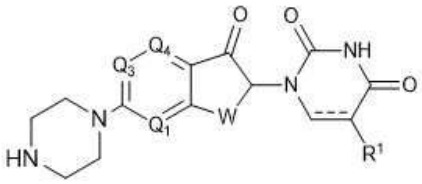
(w)



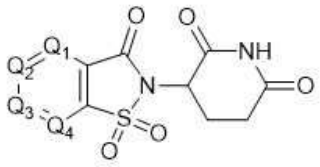
(x)



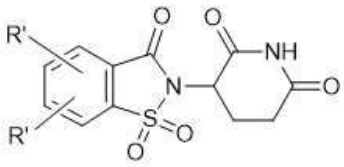
(y)



(z)



(aa)



(ab)

[2890]

[2891] 여기에서,

[2892] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[2893] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;

[2894] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^1은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;

[2895] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^2는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF_2, CF_3, CHO의 군으로부터 선택되고;

[2896] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^3는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[2897] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^4는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;

[2898] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R^5는 H 또는 저급 알킬이고;

[2899] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;

[2900] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R'은 H, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[2901] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R은 H, OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로겐화 저급 알콕시 또는 할로겐화 저급 알킬이고,

[2902] ⫽ (화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;

[2903] CLM은 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[2904] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리디논, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀리논으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학적 잔기를 갖는 (MDM2) 결합 잔기(MLM)이다.

[2905] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 아미노산 알라닌(A), 발린(V), 프롤린(P), 및 이소류신(I) 또는 그들의 인공적인 모방체를 포함하는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ILM)이다.

[2906] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 AVPI 테트라펩티트 단편 또는 이의 유도체를 포함하는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ILM)이다.

[2907] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학식으로 나타내어지는 화학적 구조 유닛을 포함한다:

[2908] $-(A^L)_q-$,

[2909] 여기에서,

[2910] $(A^L)_q$는 ULM 또는 PTM 잔기에 연결되는 기이고;

[2911] q는 1 이상의 정수이고;

[2912] 여기에서, 각각의 A^L은, 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C_{3-11}헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2}는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, 0 내지 4개의 R^{L5}기로 선택적으로 치환됨);

[2913] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}은 각각 독립적으로, H, 할로, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{1-8}시클로알킬, SC_{1-8}시클로알킬, NHC_{1-8}시클로알킬, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)(C_{1-8}$알킬), $P(O)(OC_{1-8}$알킬$)_2$, CC-C_{1-8}알킬, CCH, CH=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=CH(C_{1-8}알킬), C(C_{1-8}알킬)=C(C_{1-8}알킬$)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}$알킬$)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}$알킬$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 할로겐, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}알킬, $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, $SONHC_{1-8}$알킬, $SON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $CONHC_{1-8}$알킬, $CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)CONH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)CON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH(C_{1-8}$알킬), $NHCON(C_{1-8}$알킬$)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2NH(C_{1-8}$알킬), $N(C_{1-8}$알킬$)SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}$알킬), NH $SO_2N(C_{1-8}$알킬$)_2$, NH SO_2NH_2임.

[2914] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조

로 나타내어지는 기를 포함한다:

[2915] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

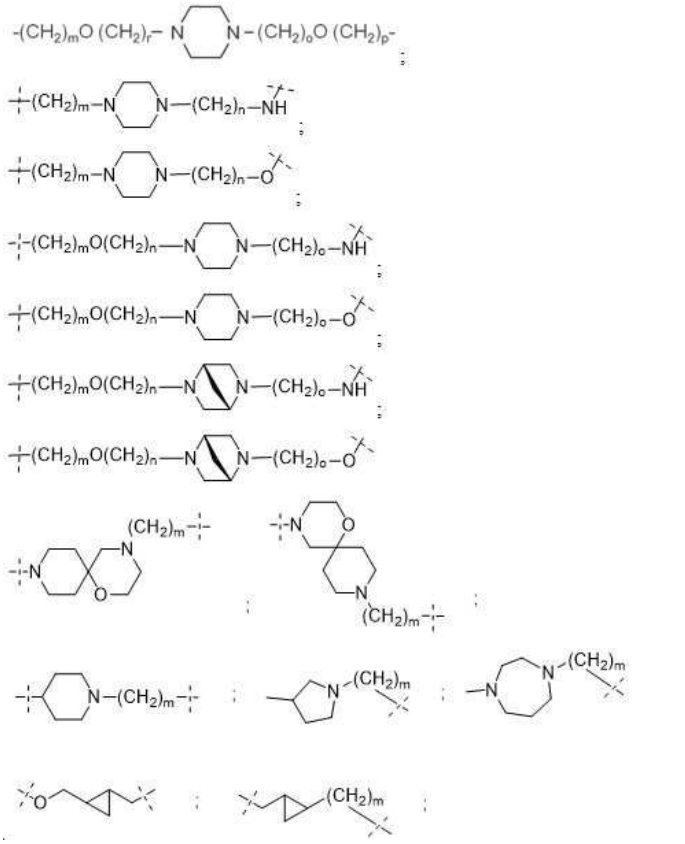
[2916] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

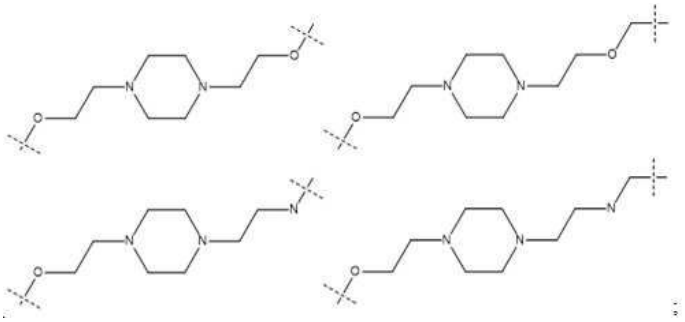
[2917] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

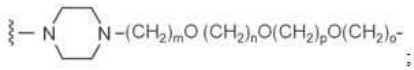
[2918] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

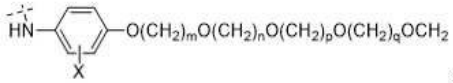
[2919] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

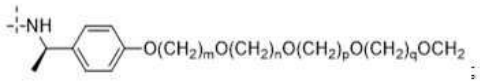
[2920] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-;

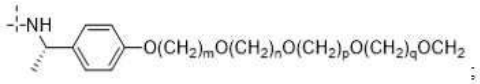
[2921] 

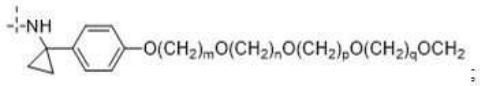
[2922] 

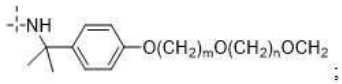

;

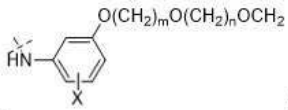

;


;

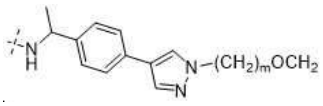

;


;

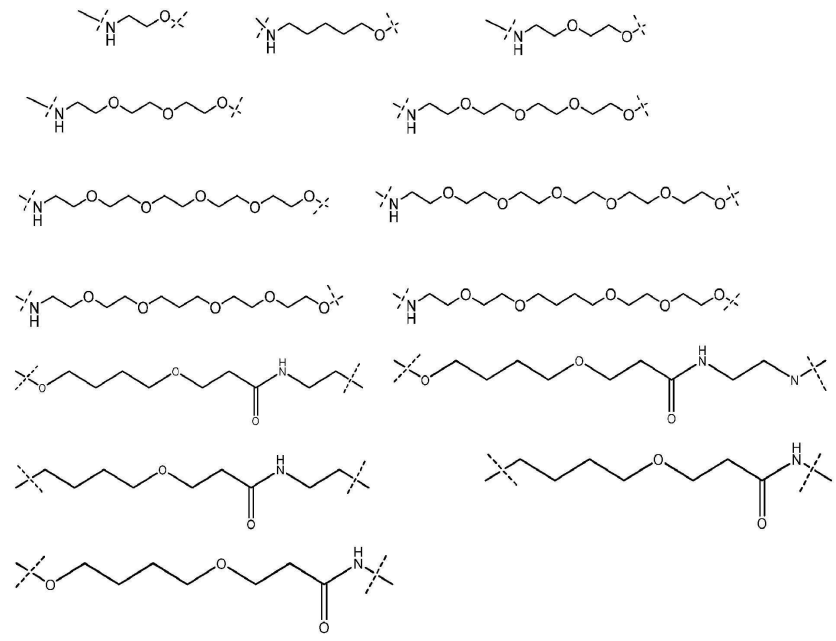

;


; 및

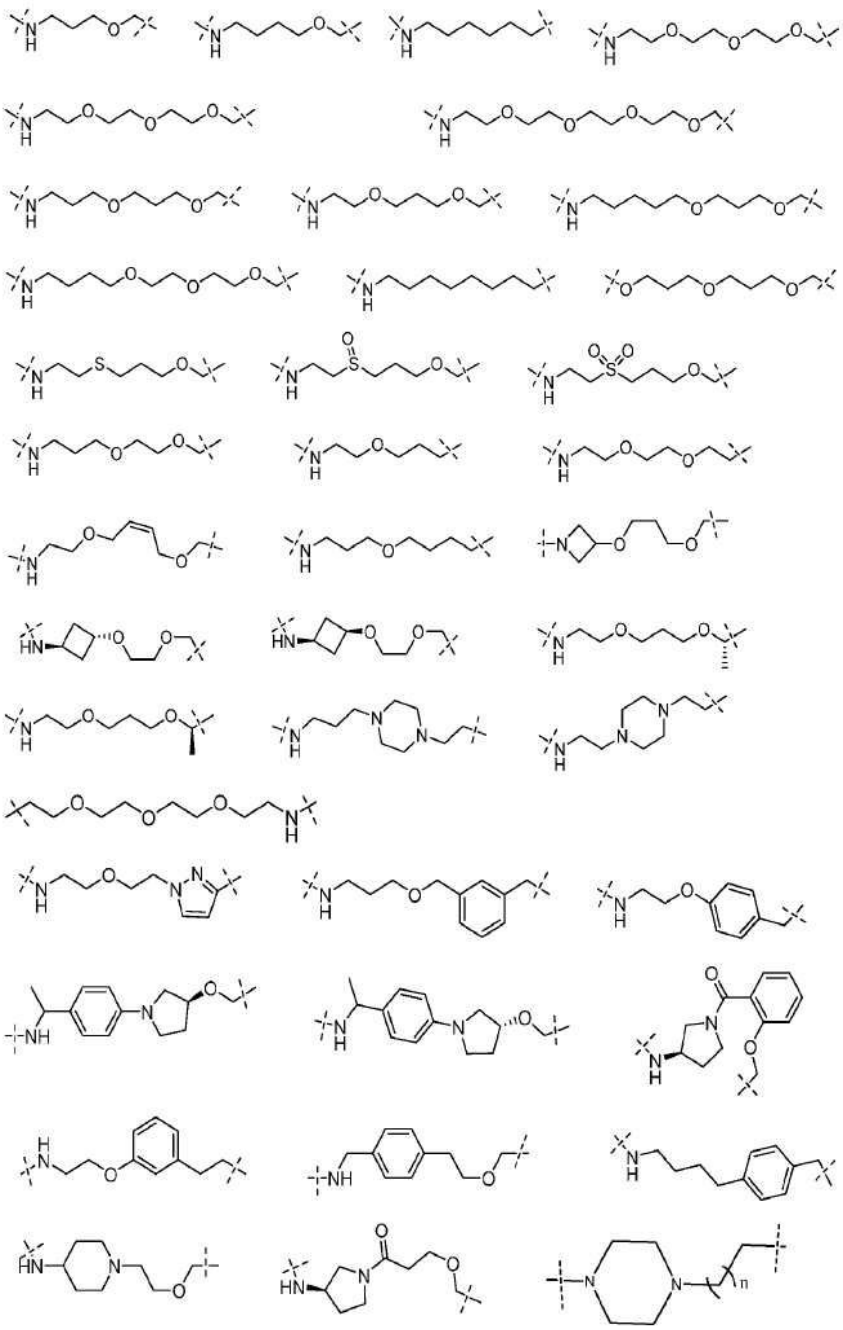
[2923]


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

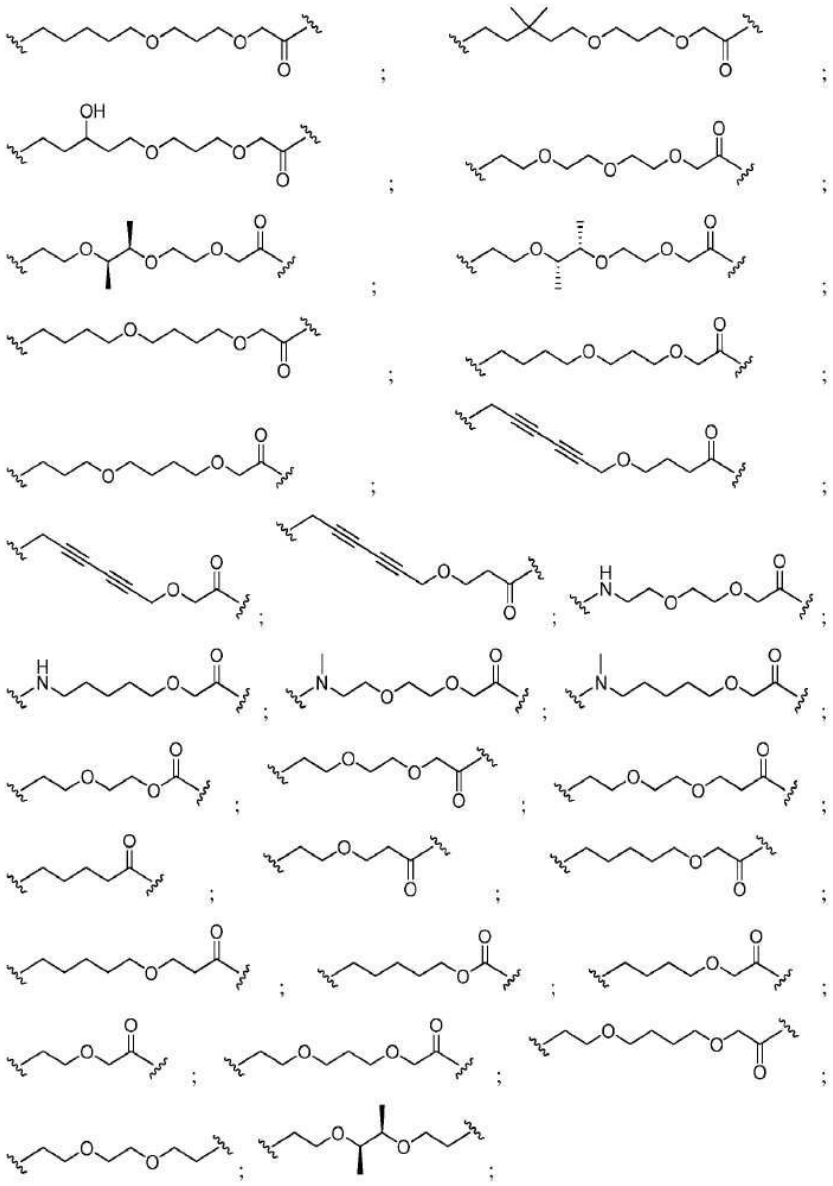
[2924]



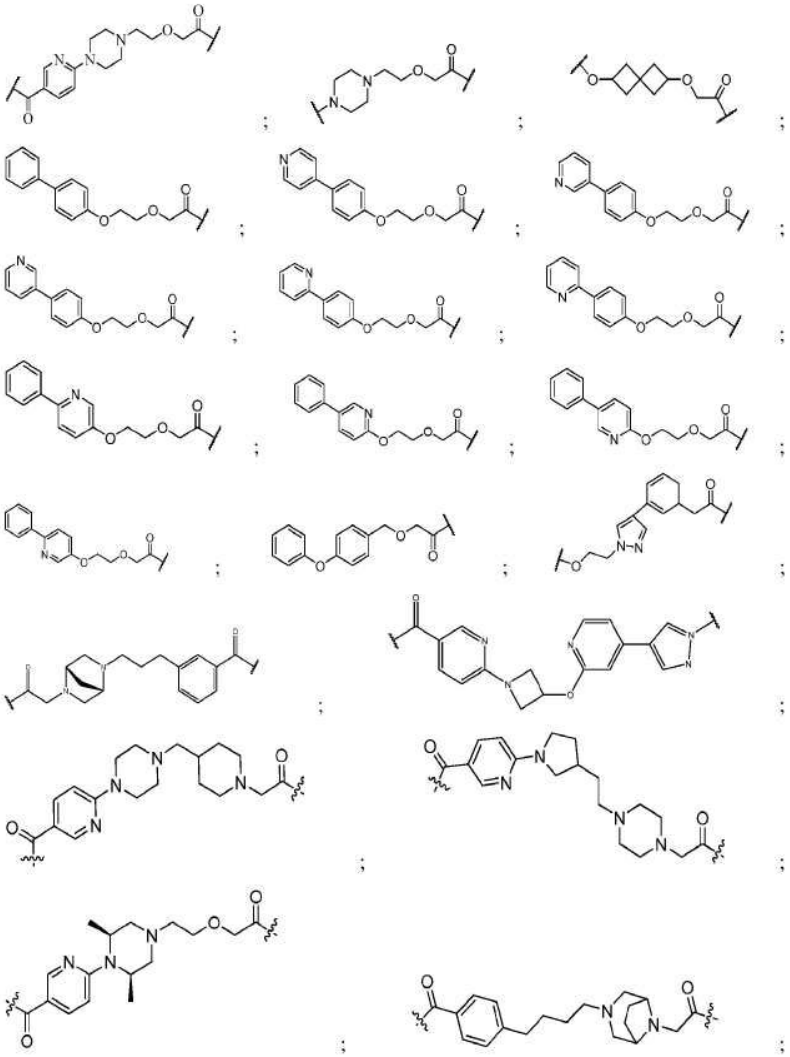
[2925]



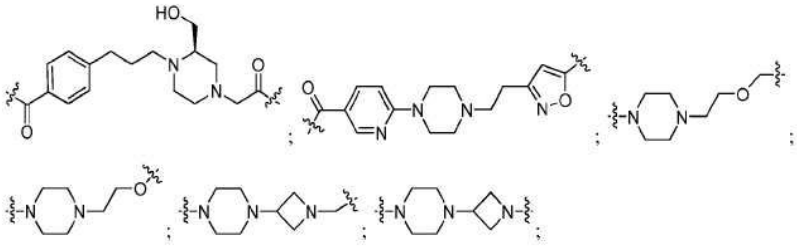
[2926]



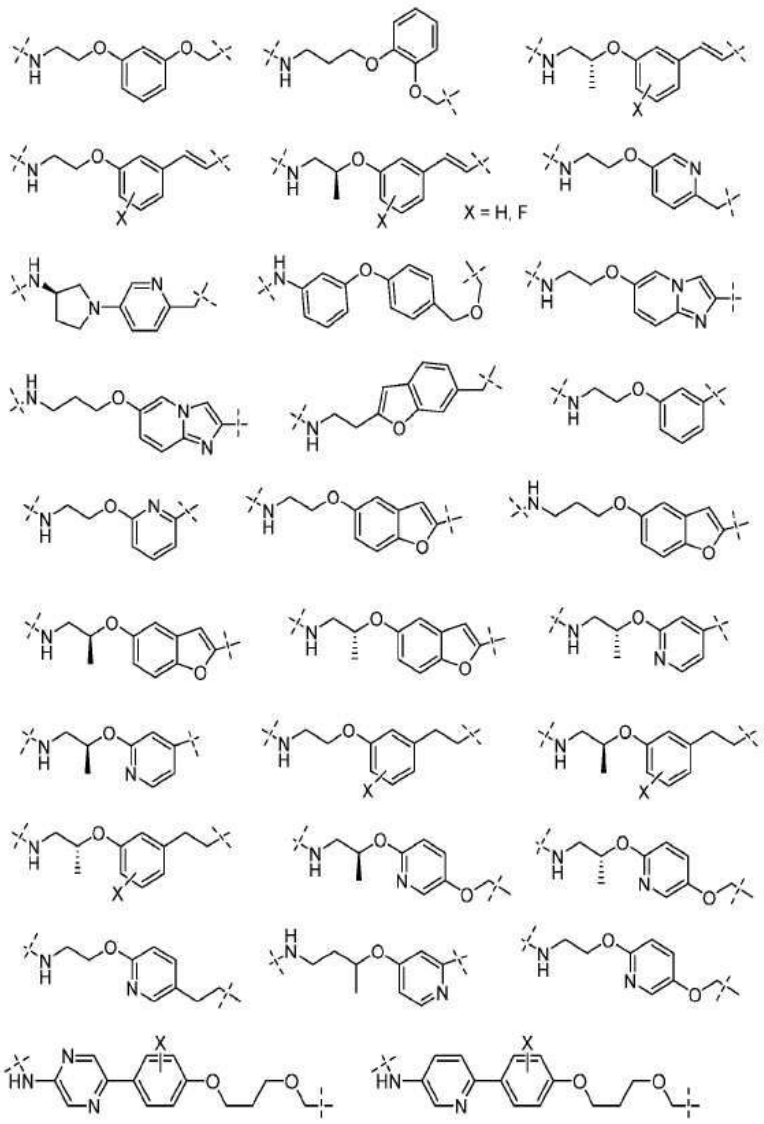
[2927]



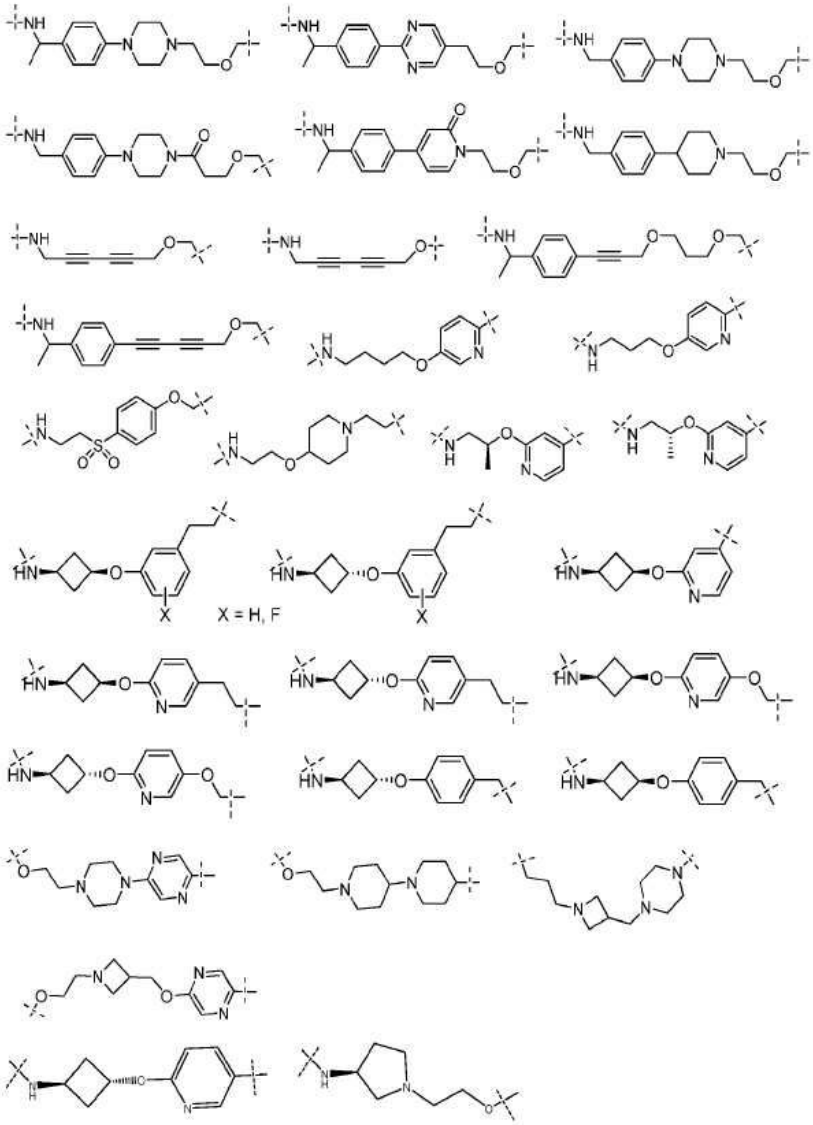
[2928]



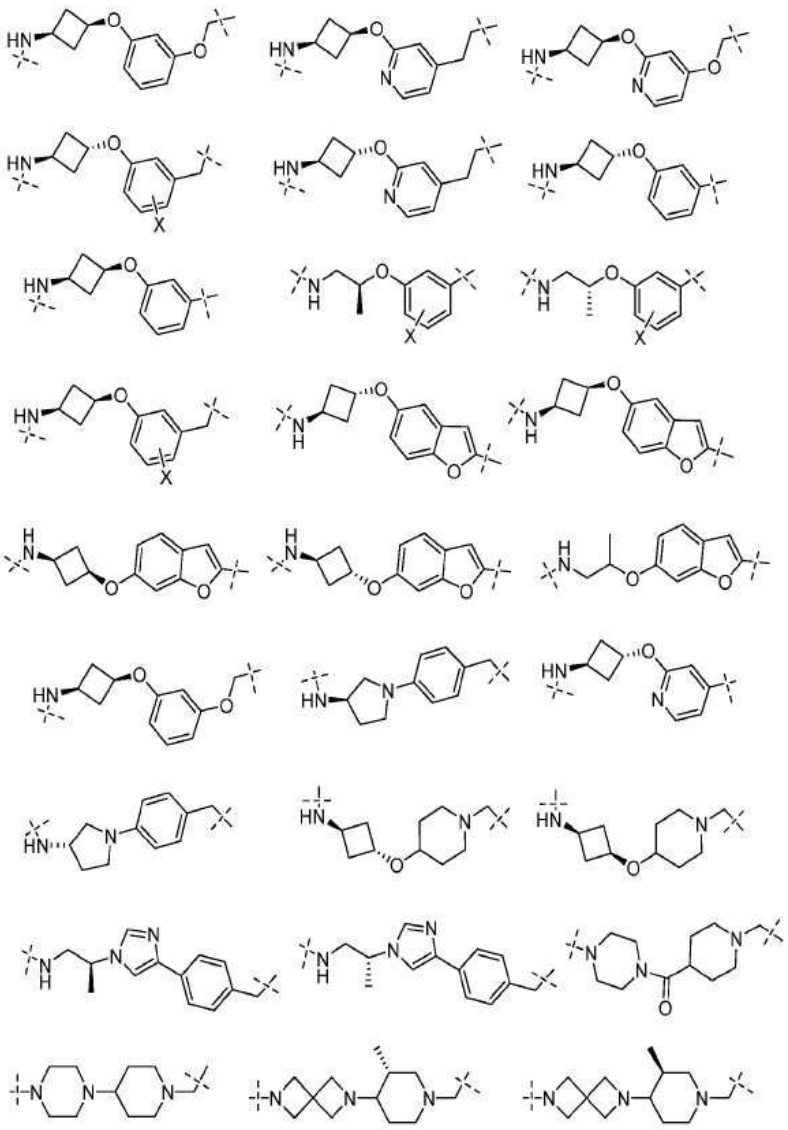
[2929]



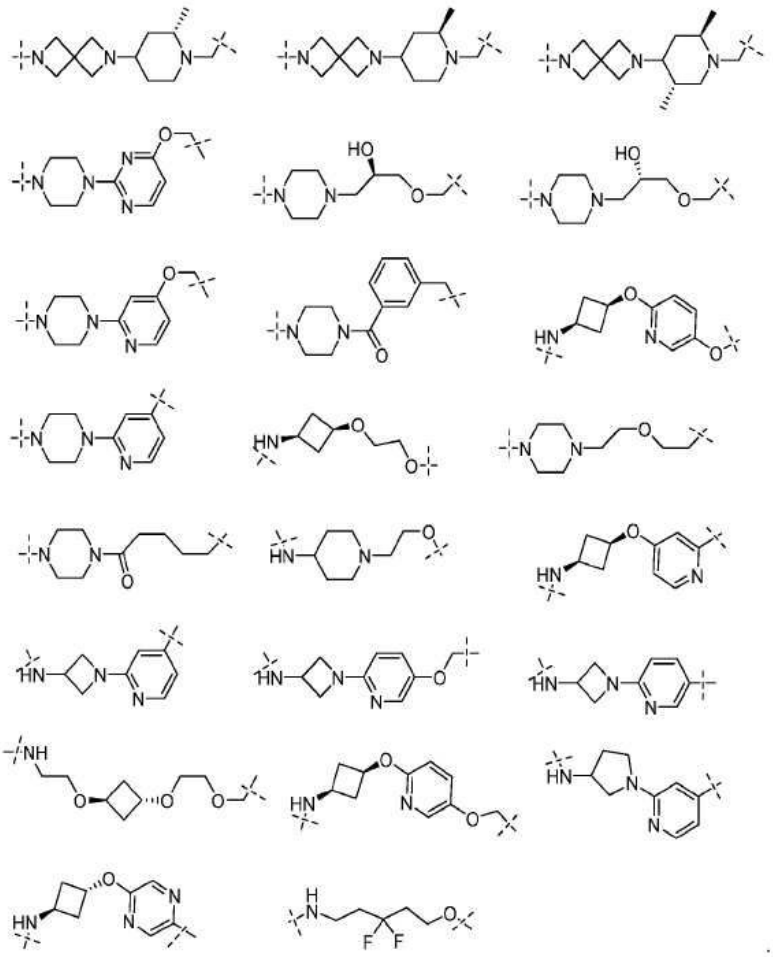
[2930]



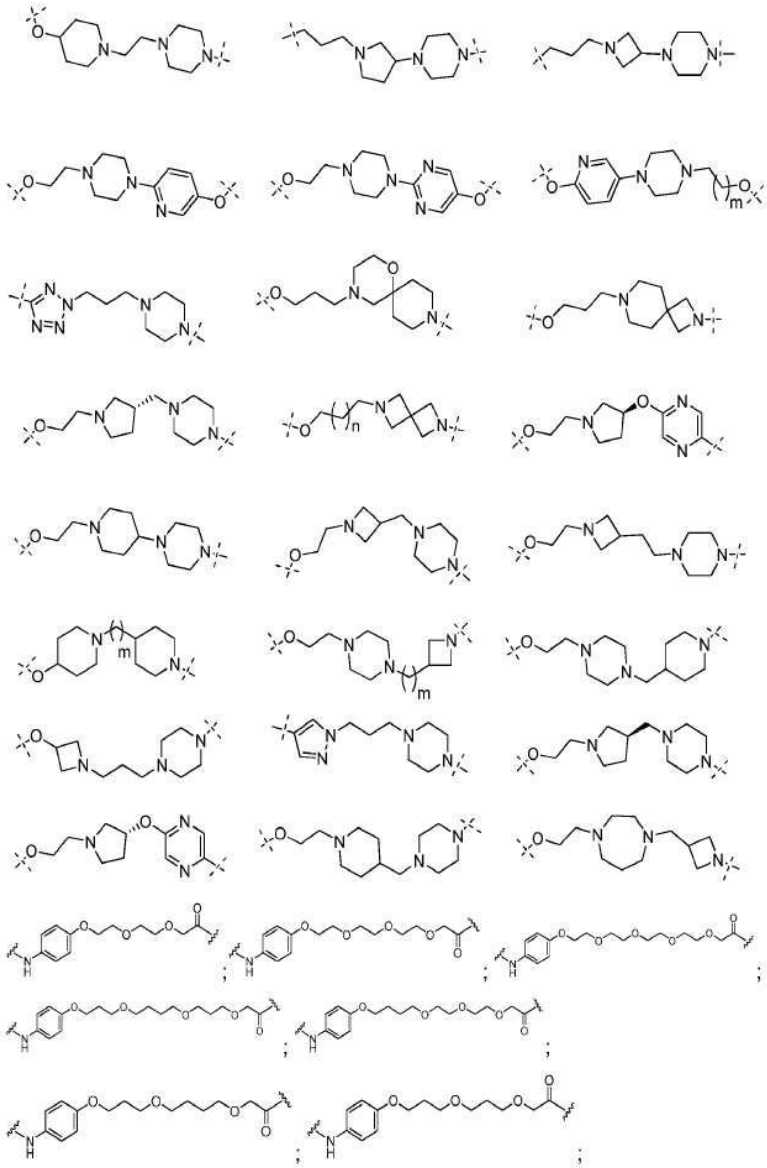
[2931]



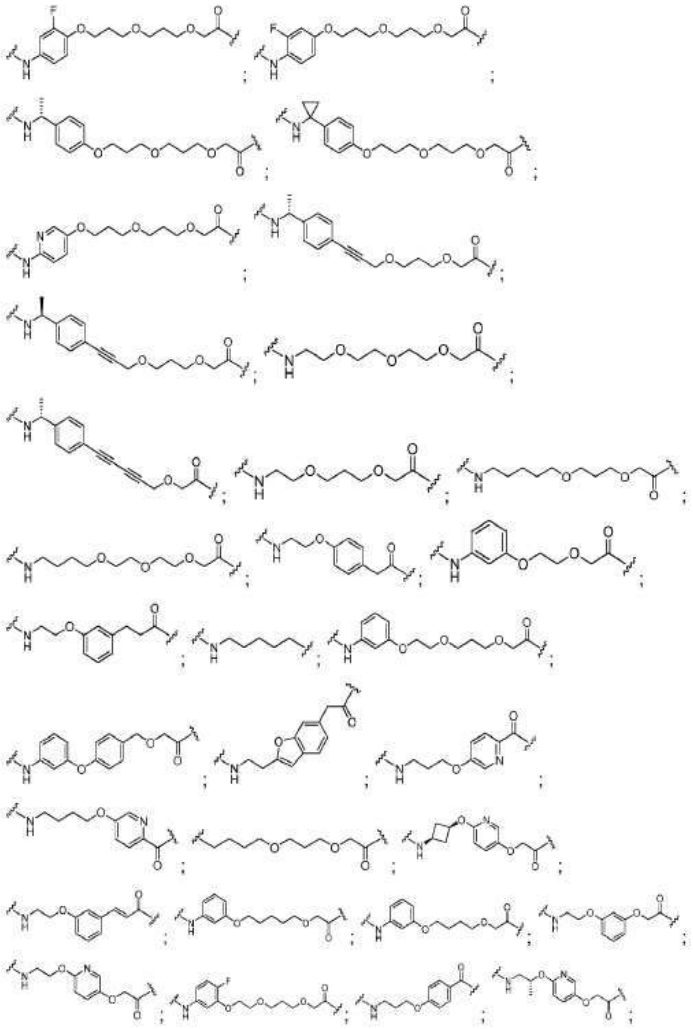
[2932]

[2933] 

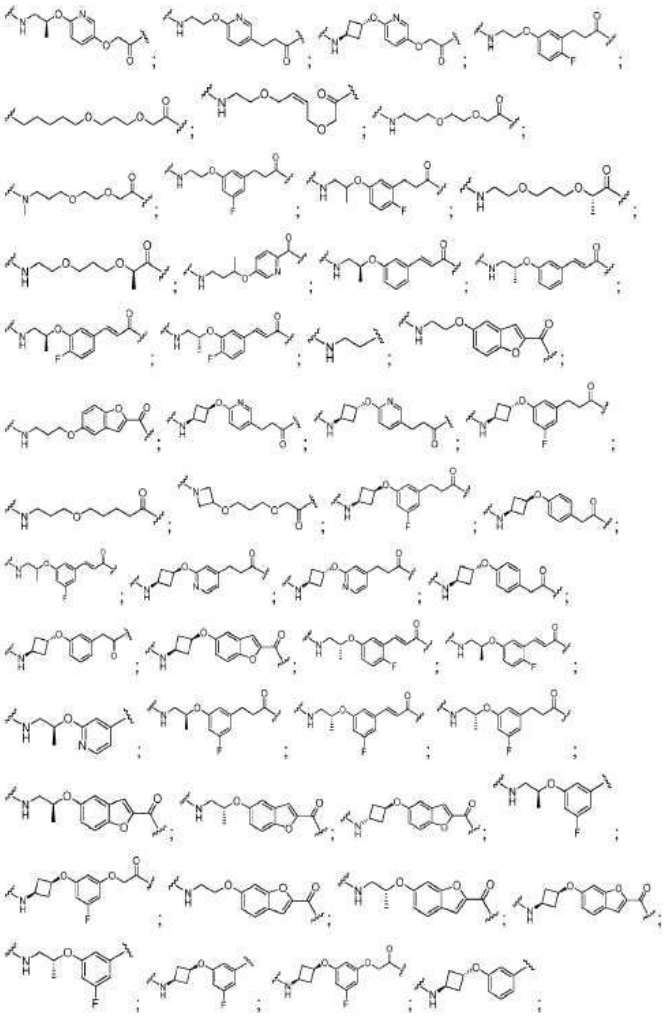
[2934] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



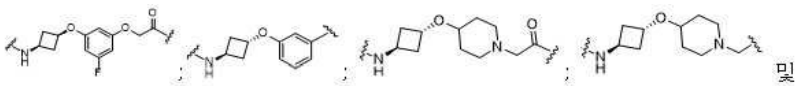
[2935]



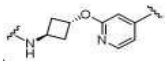
[2936]



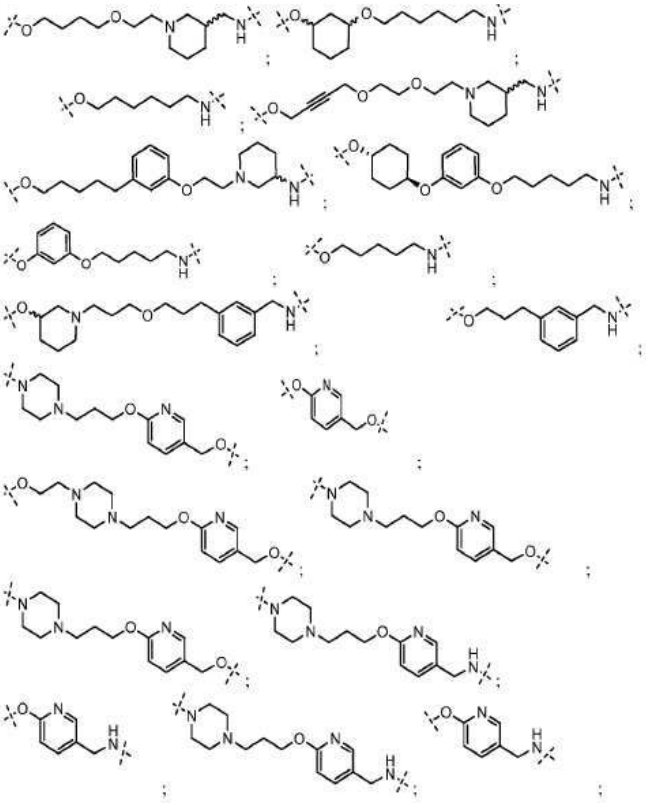
[2937]



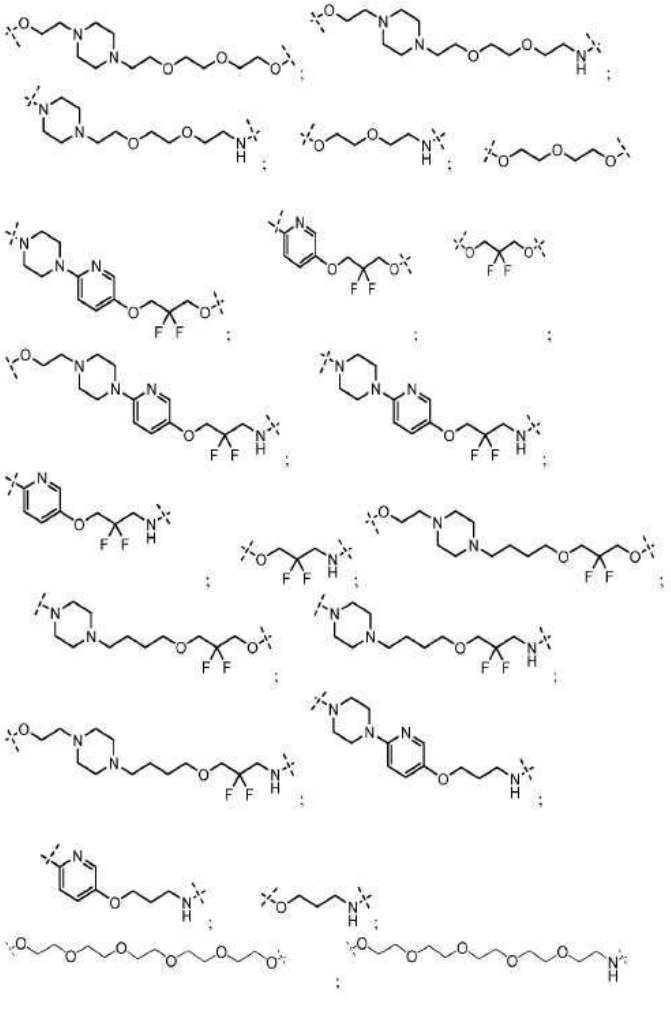
[2938] 및

[2939] , 여기에서, 각각의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

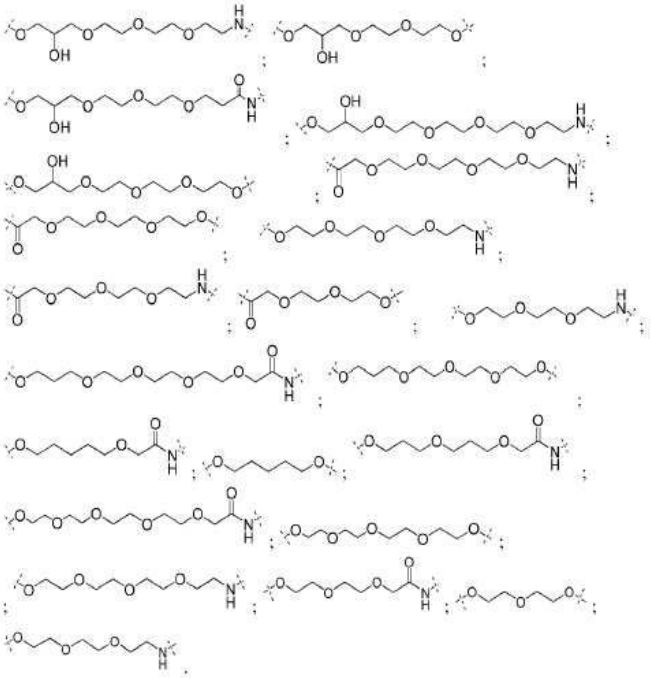
[2940] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[2941]

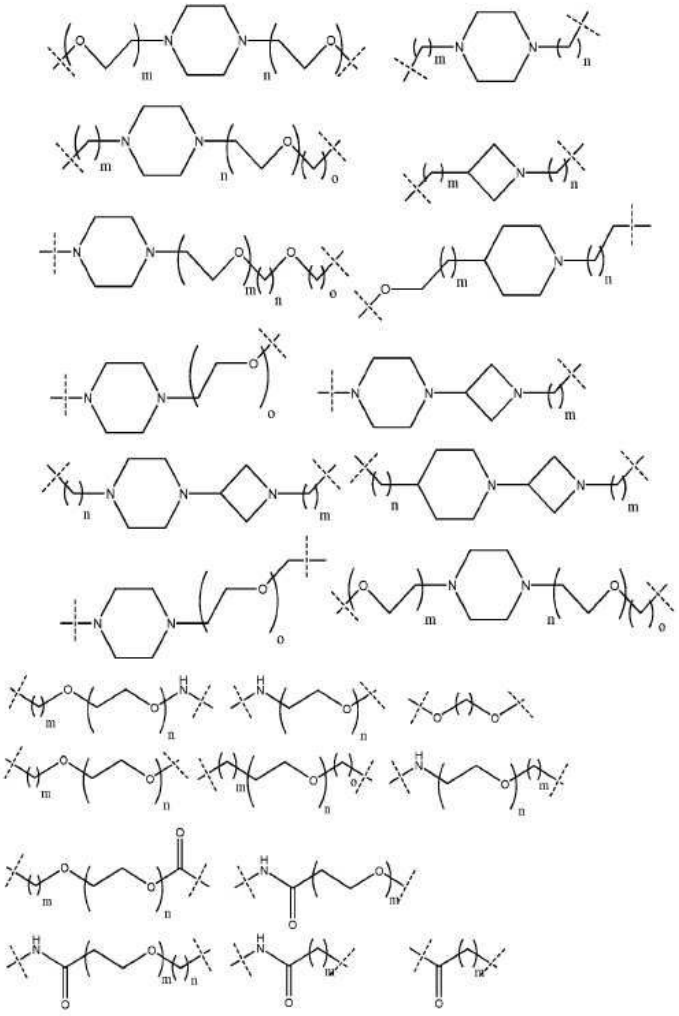


[2942]



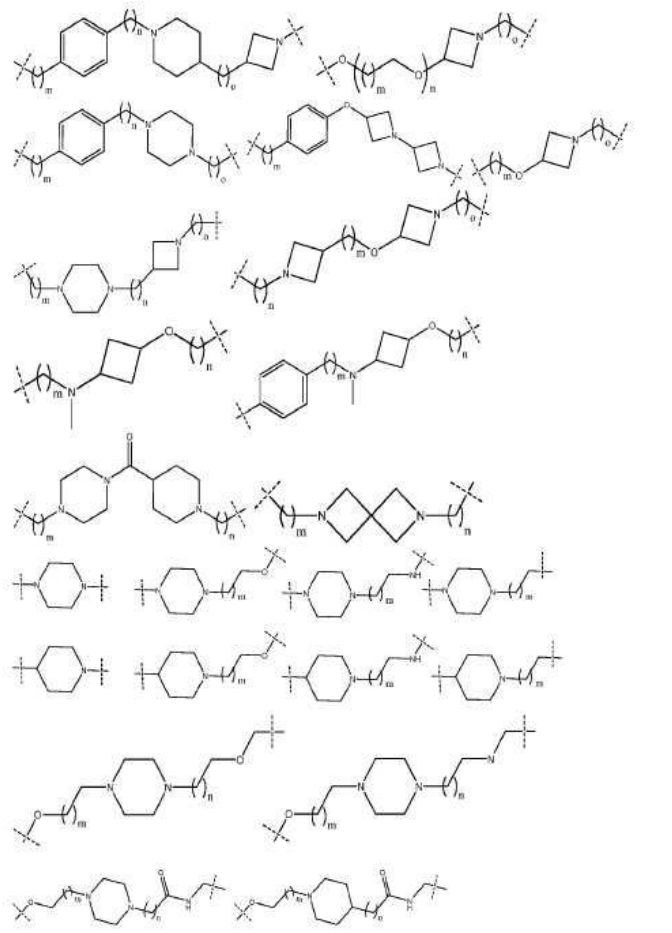
[2943]

[2944] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

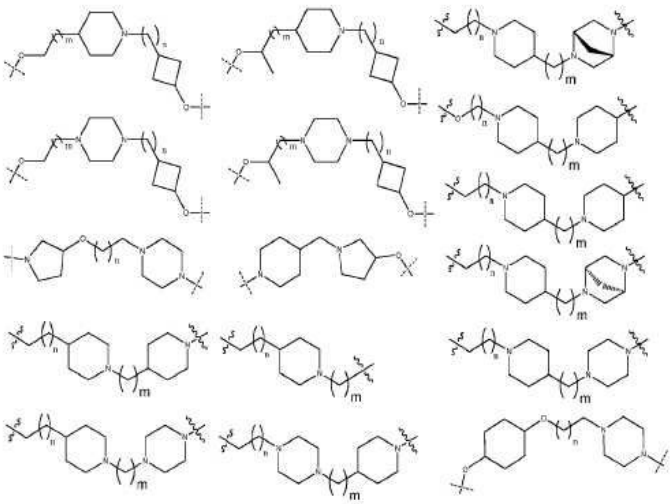


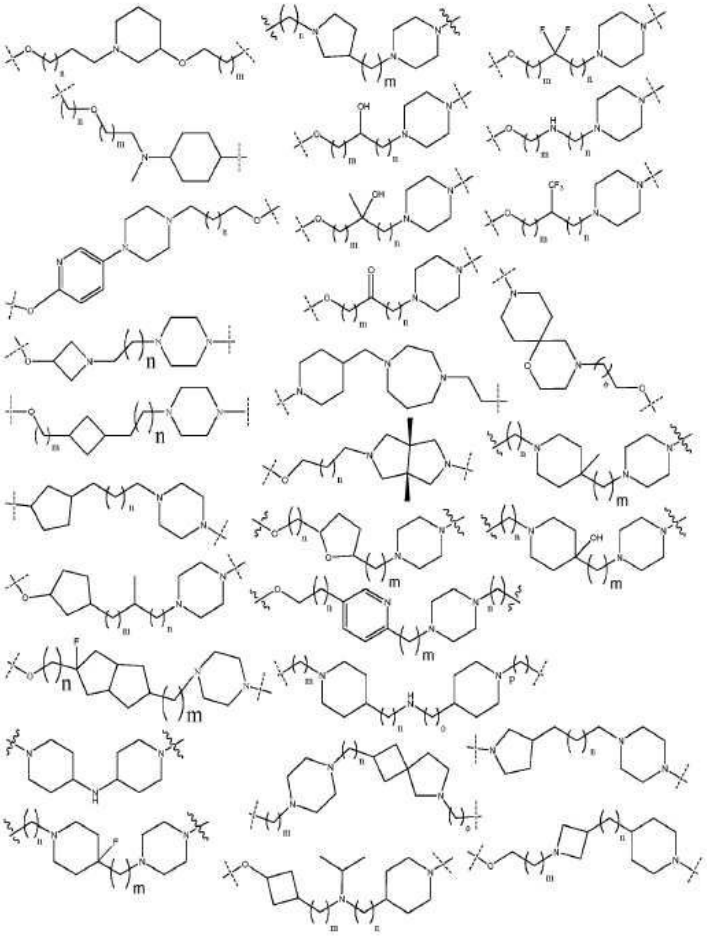
[2945]

[2946]

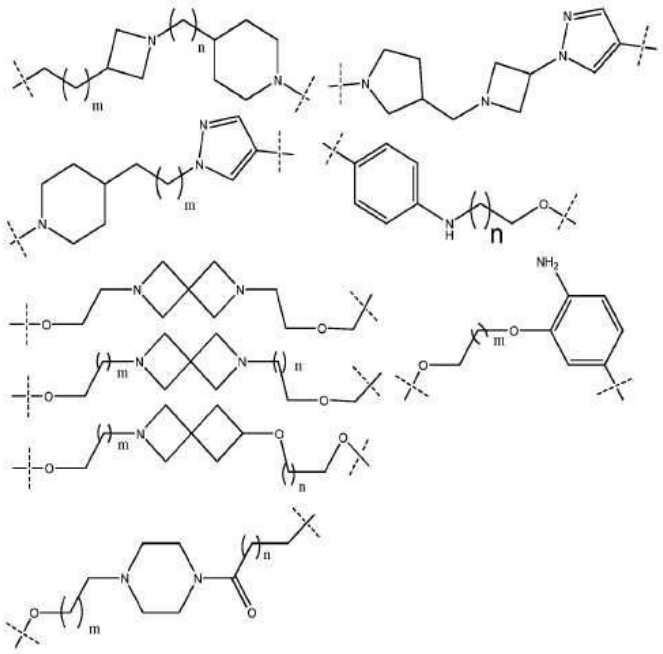


[2947]

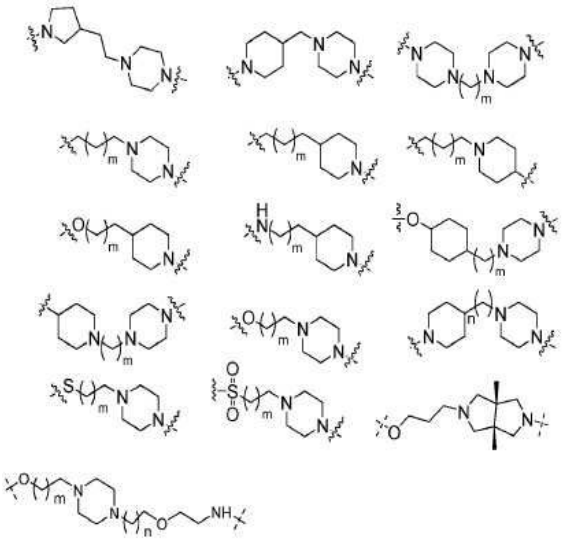




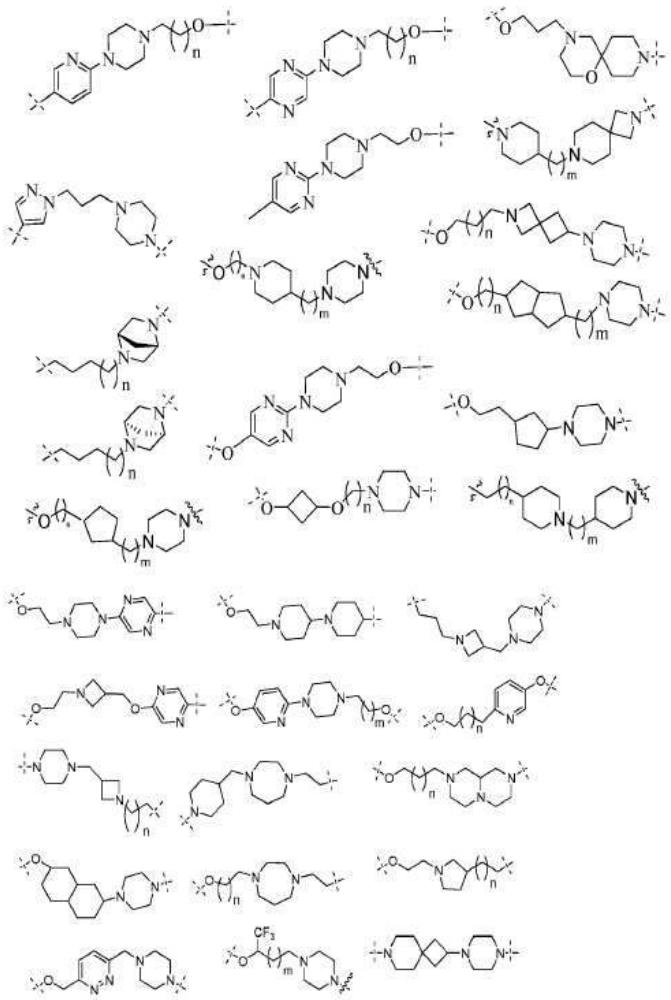
[2948]



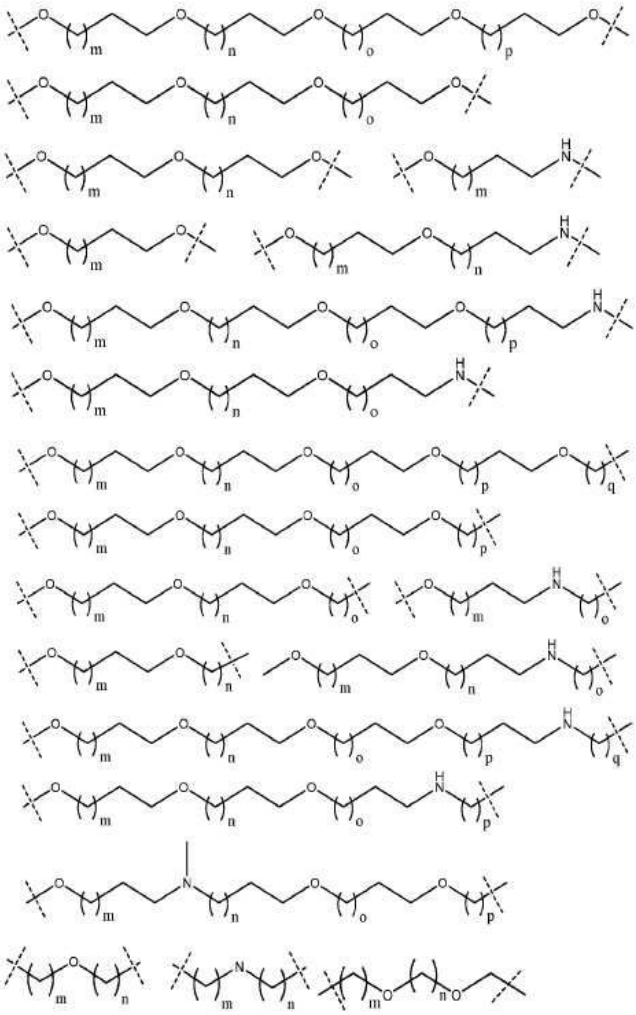
[2949]



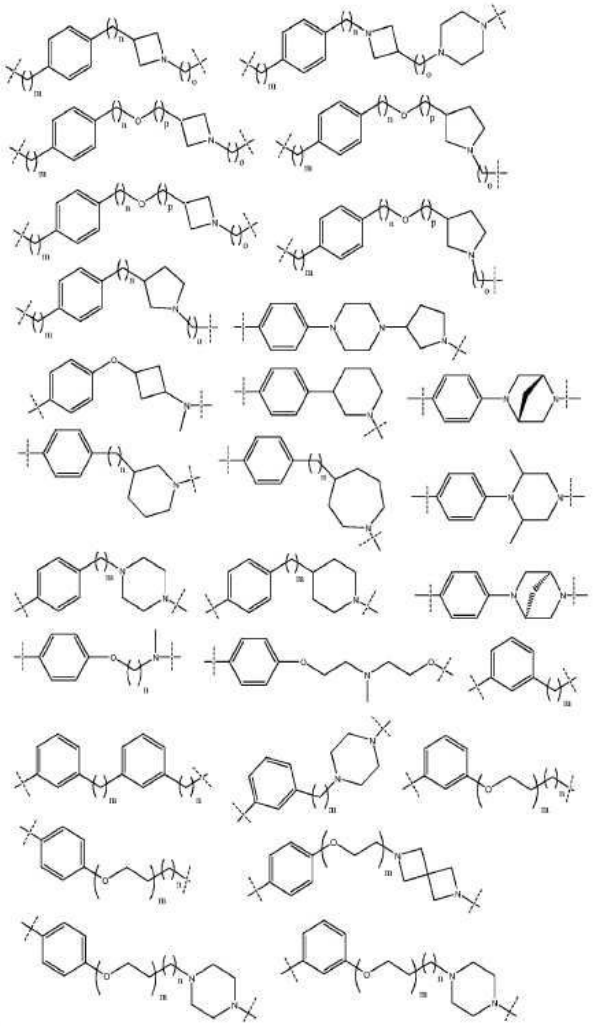
[2950]

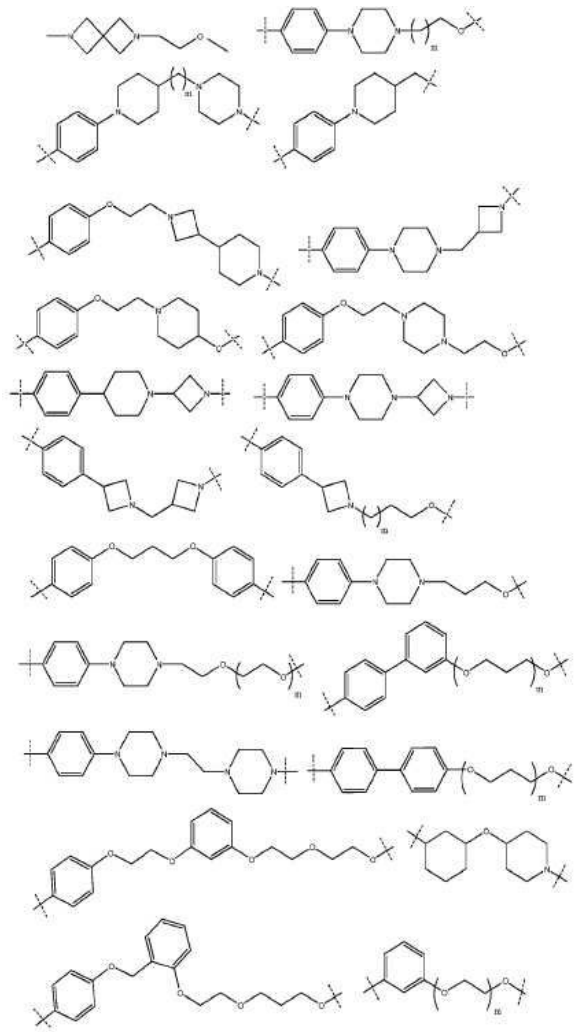


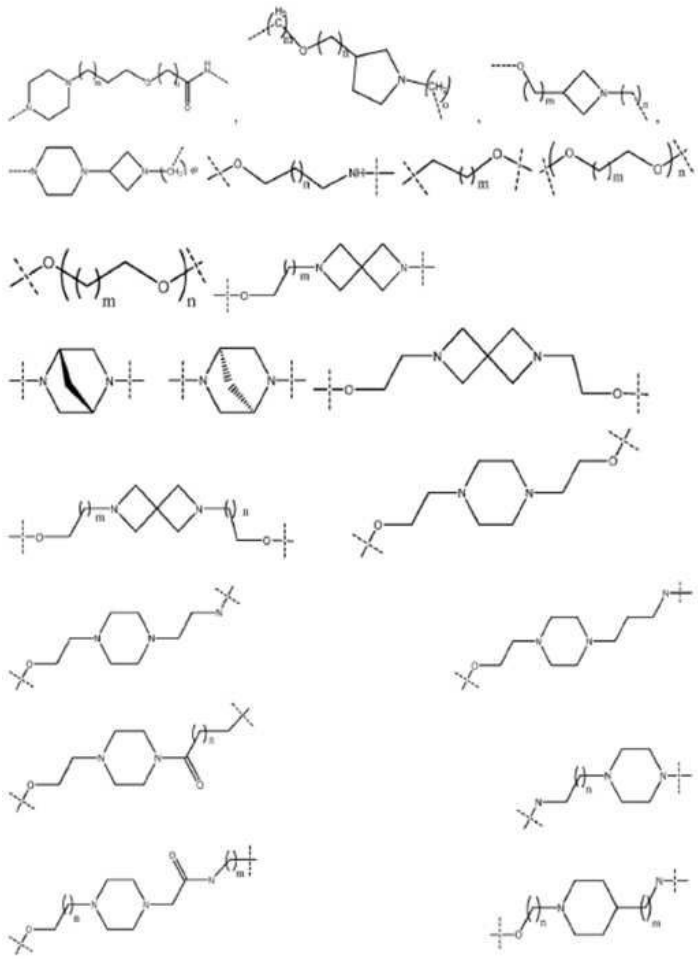
[2951]



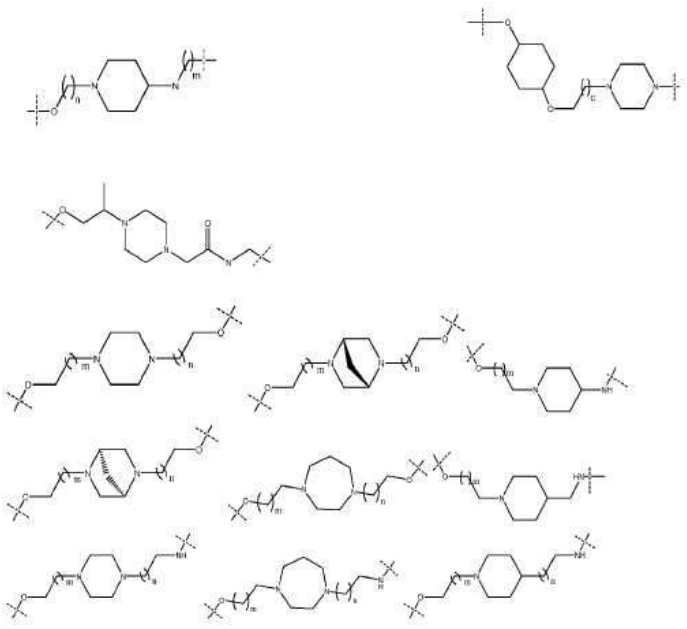
[2952]

[2953] 

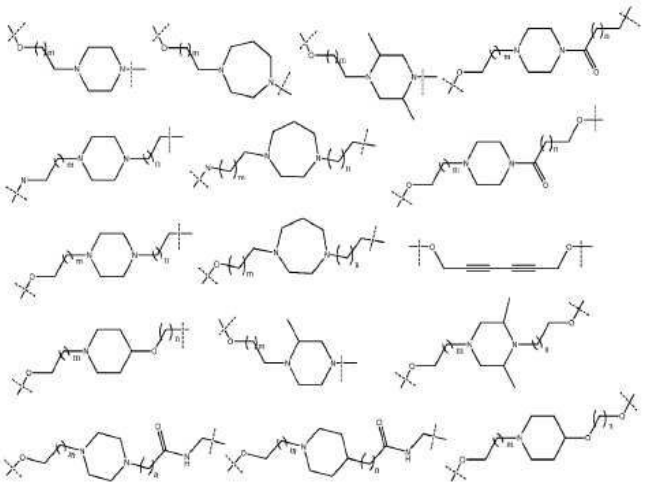
[2954] 

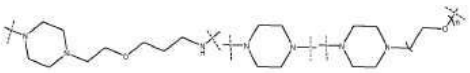


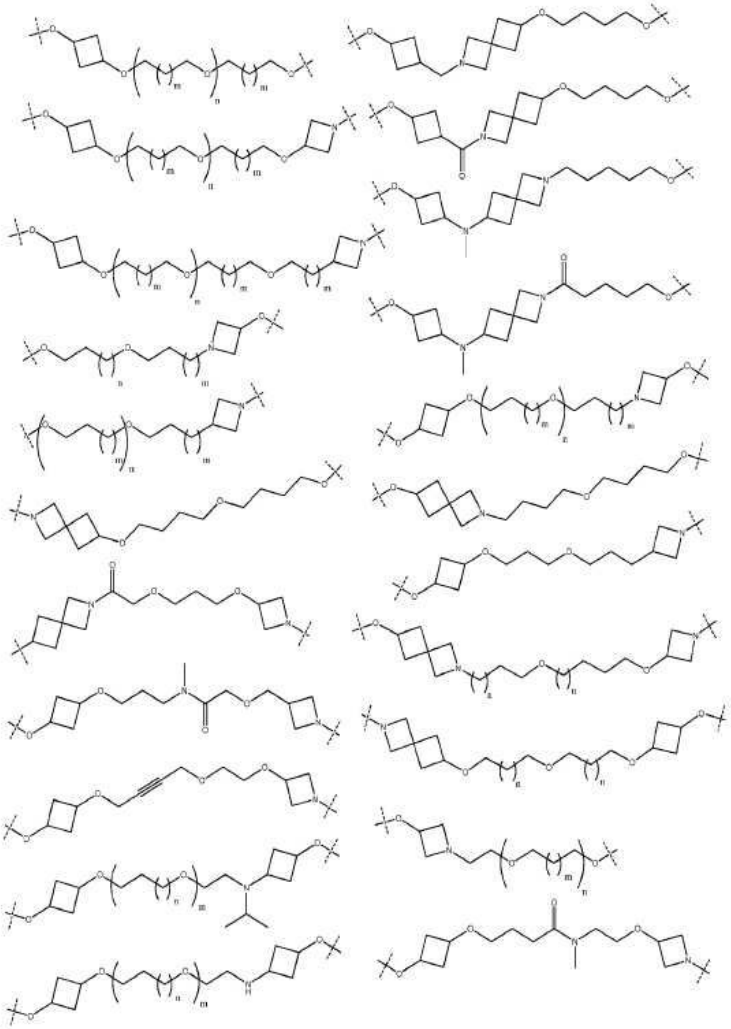
[2955]

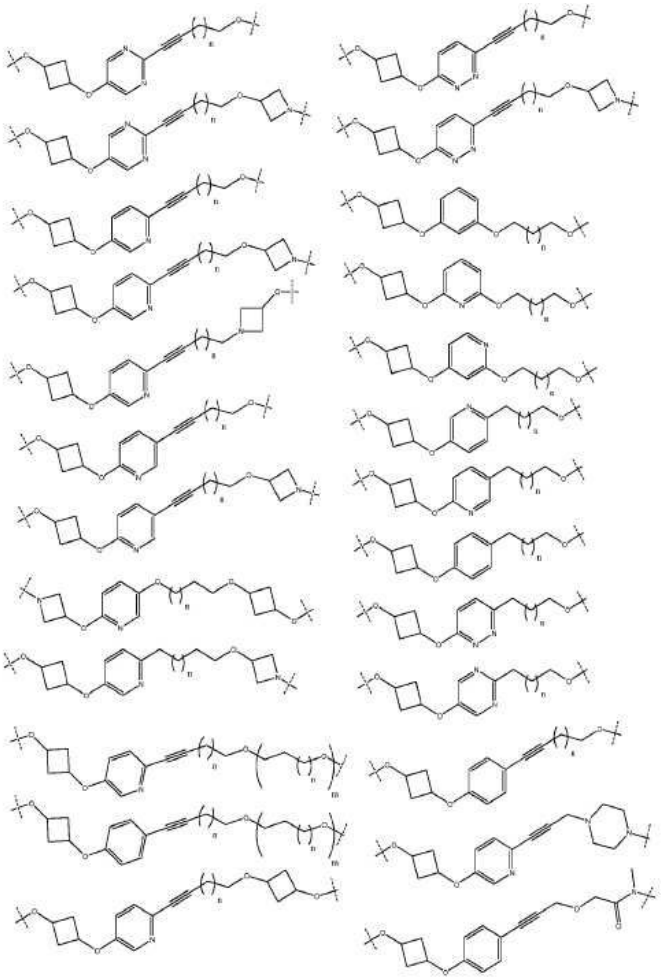


[2956]

[2957] 

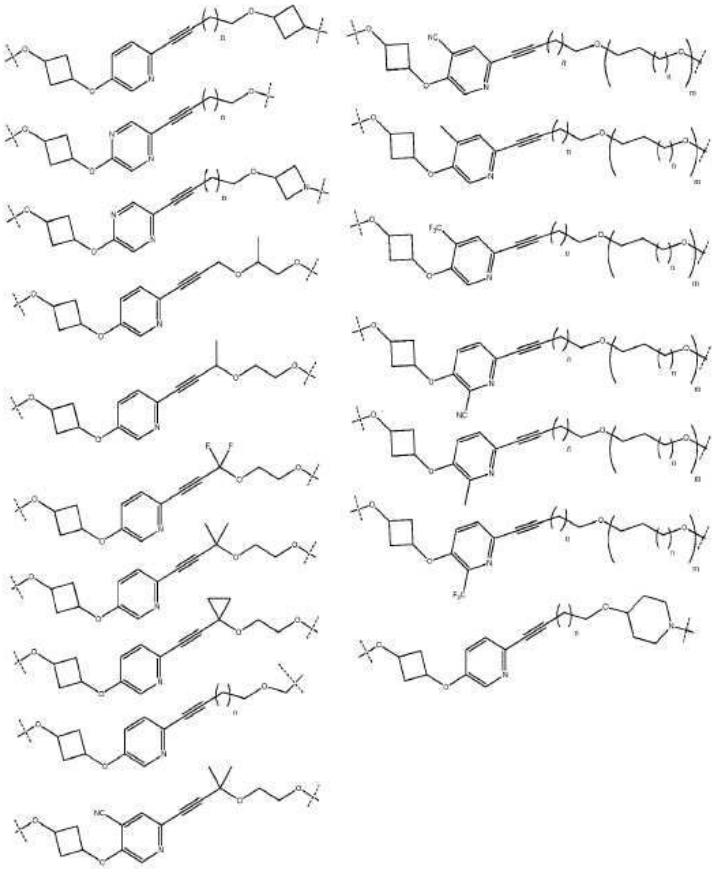
[2958] 

[2959] 

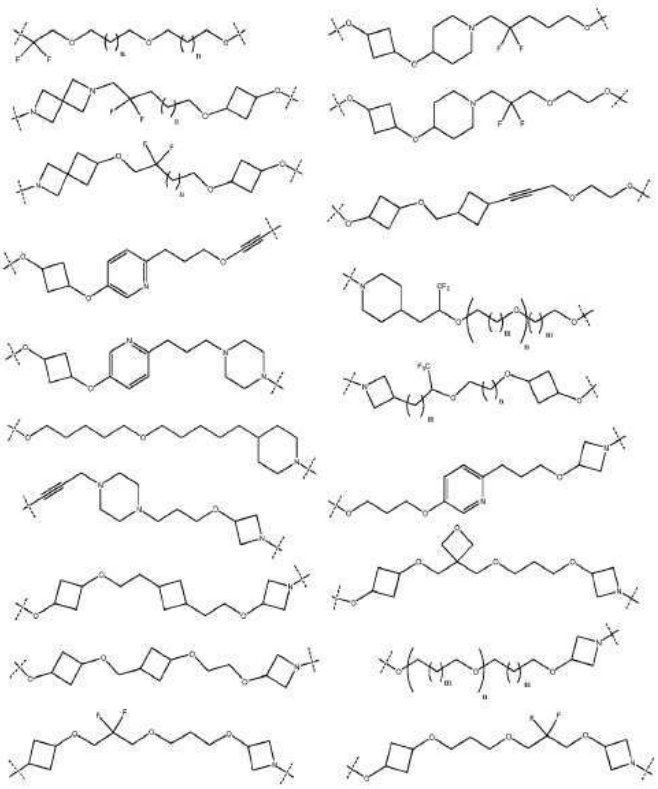


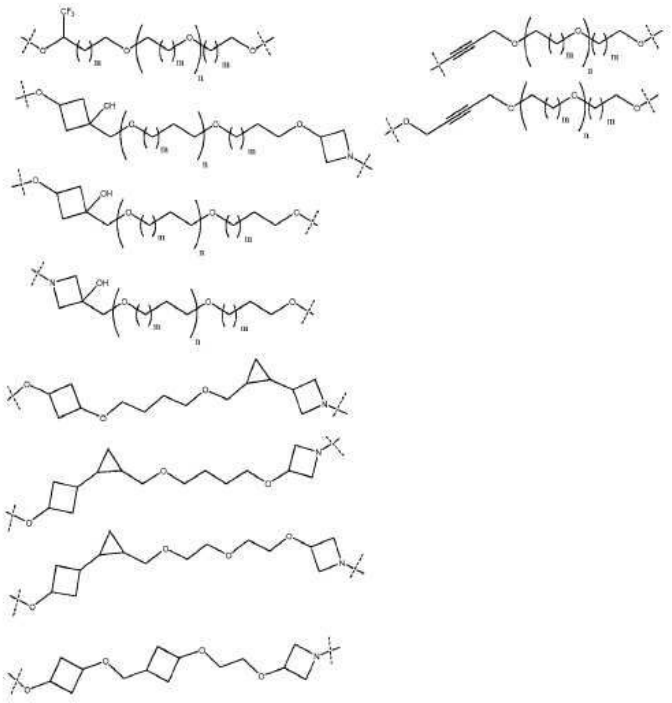
[2960]

[2961]

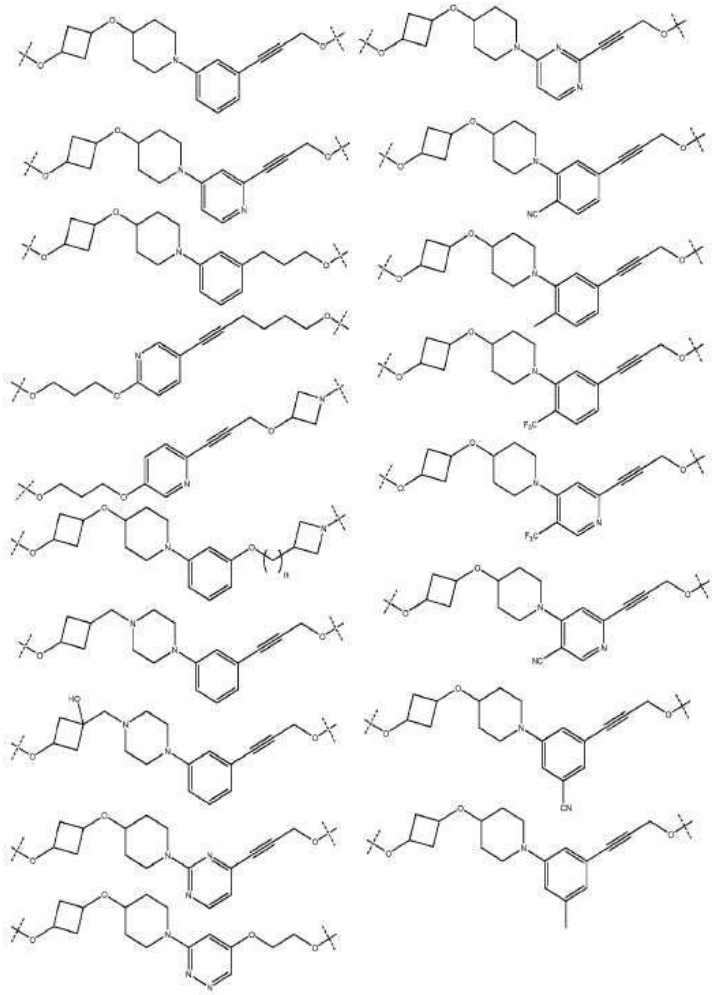


[2962]

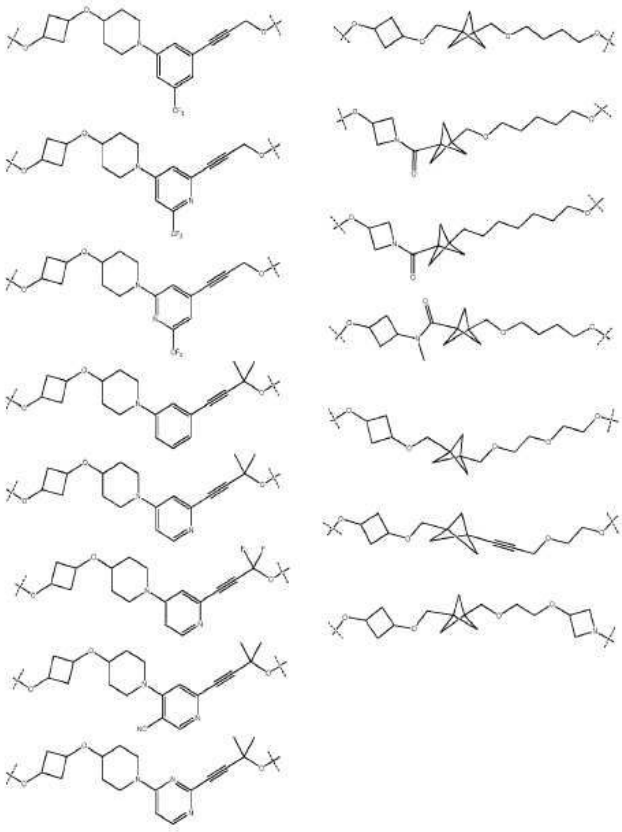




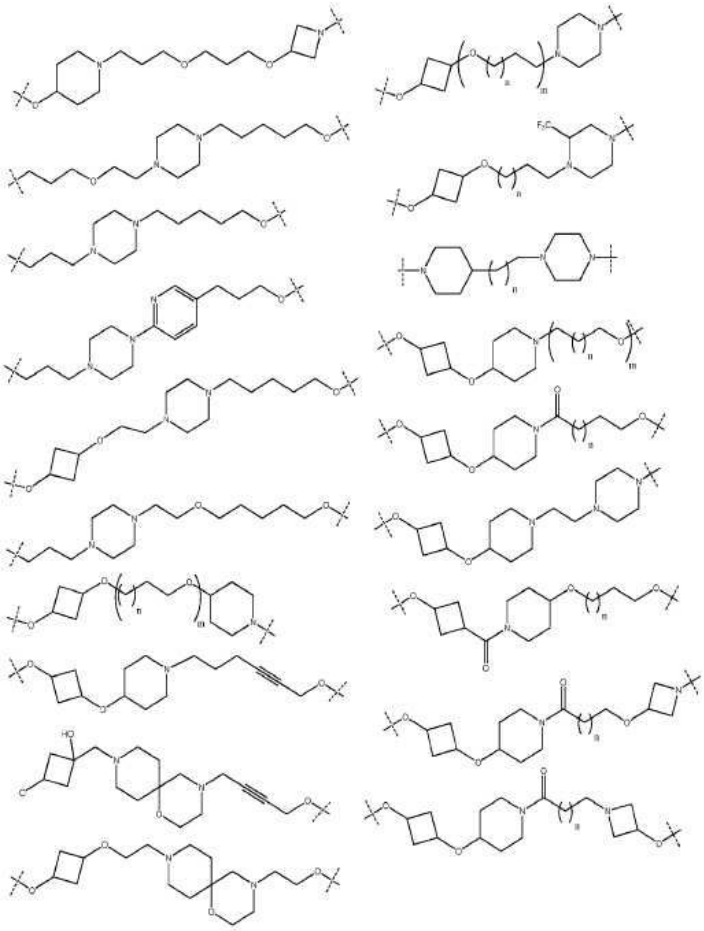
[2963]



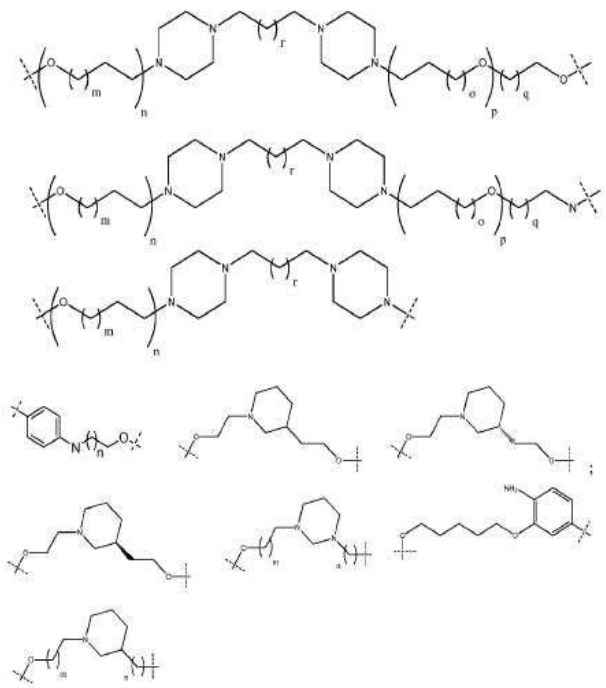
[2964]



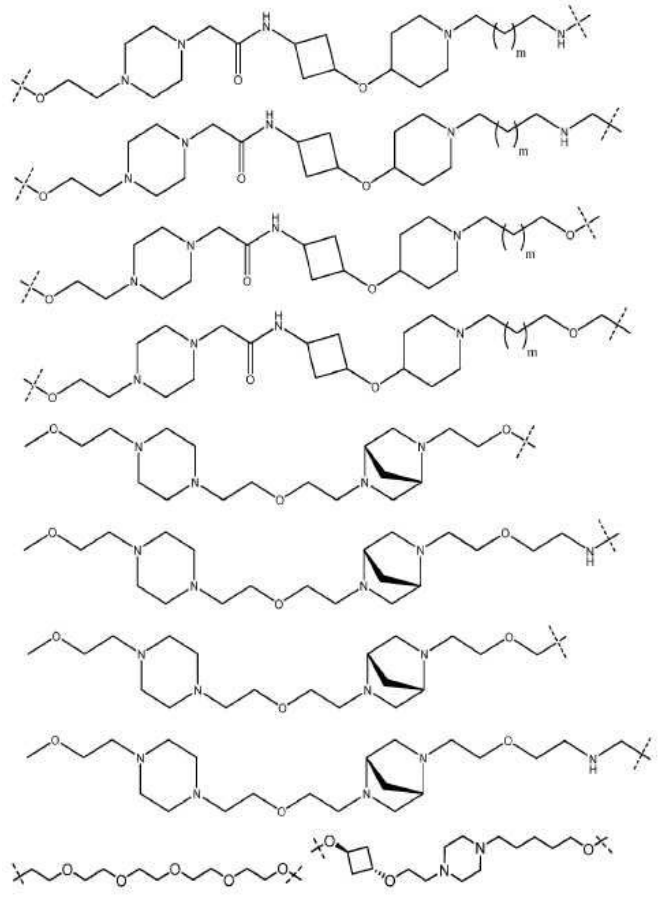
[2965]



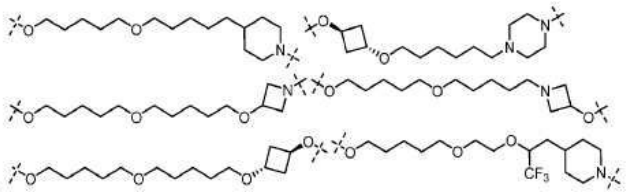
[2966]

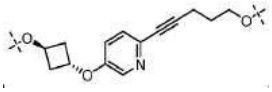


[2967]

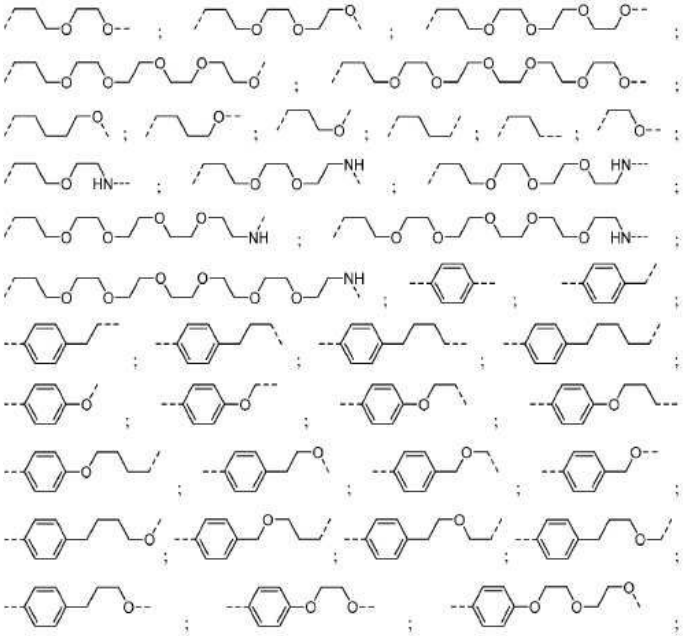


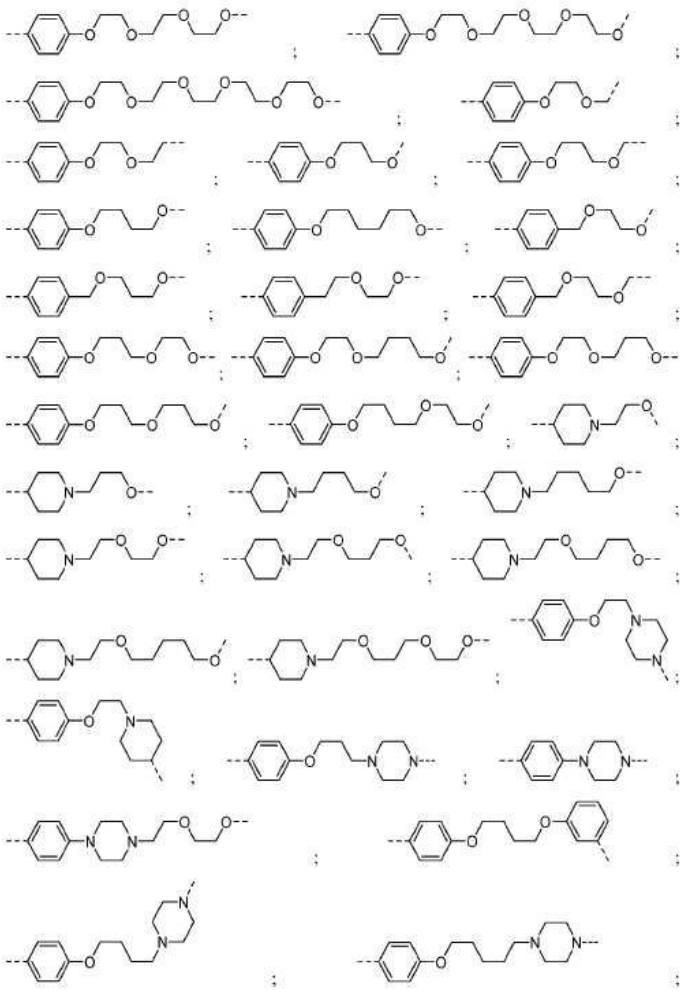
[2968]

[2969] 

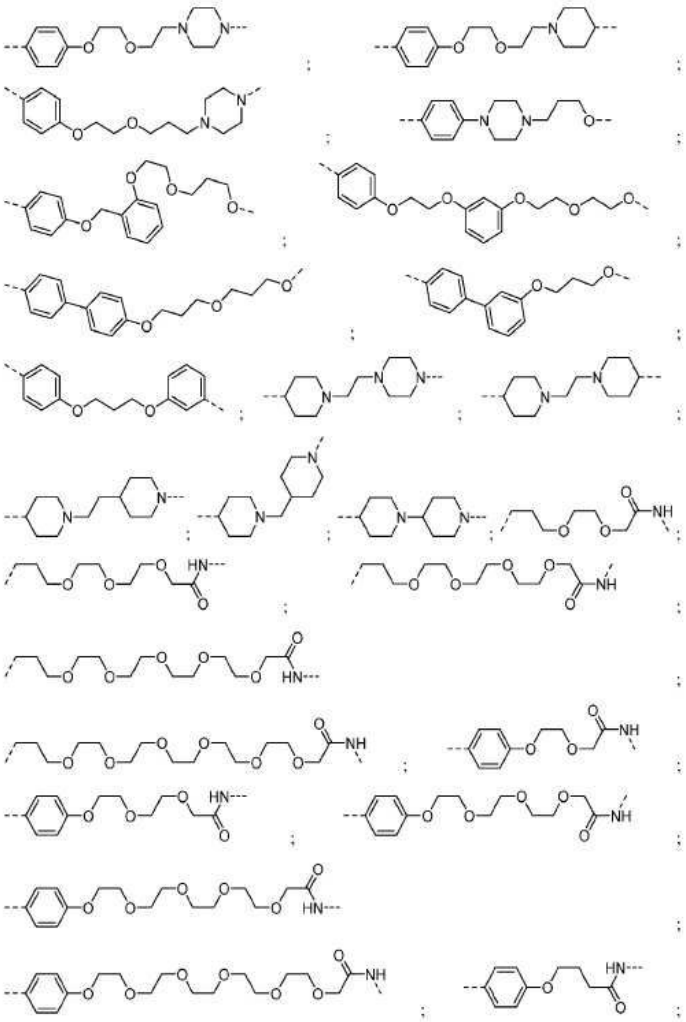
[2970] , 여기에서, m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7이다.

[2971] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

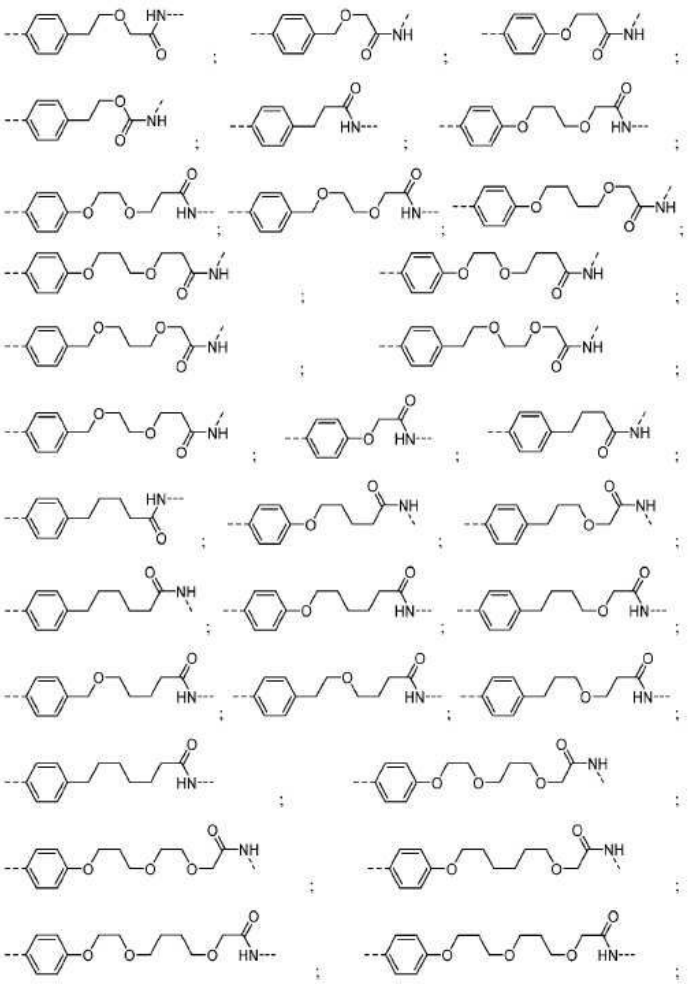
[2972] 



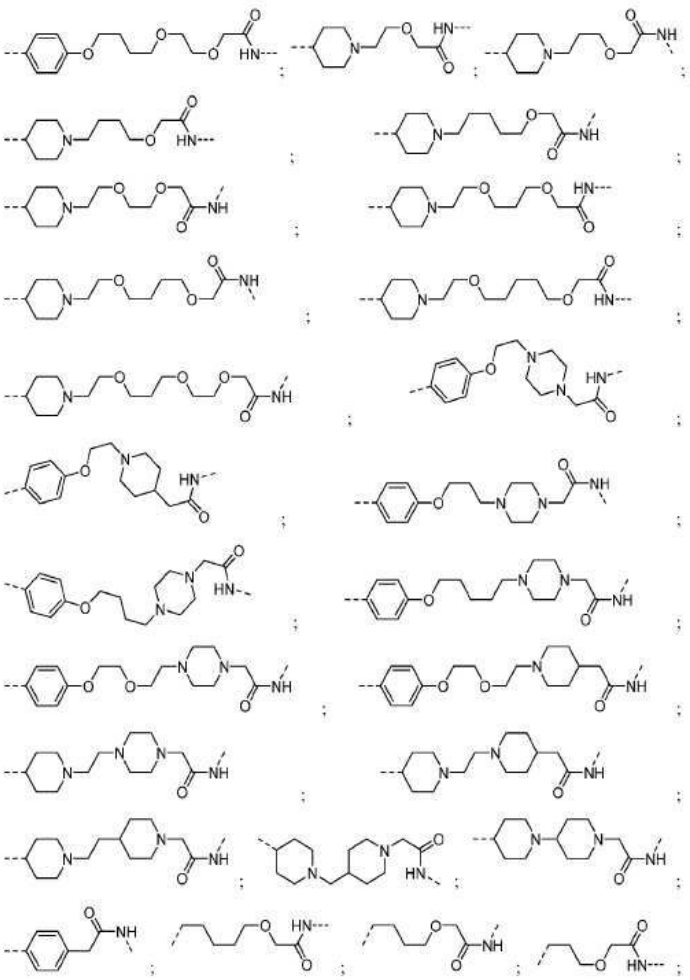
[2973]



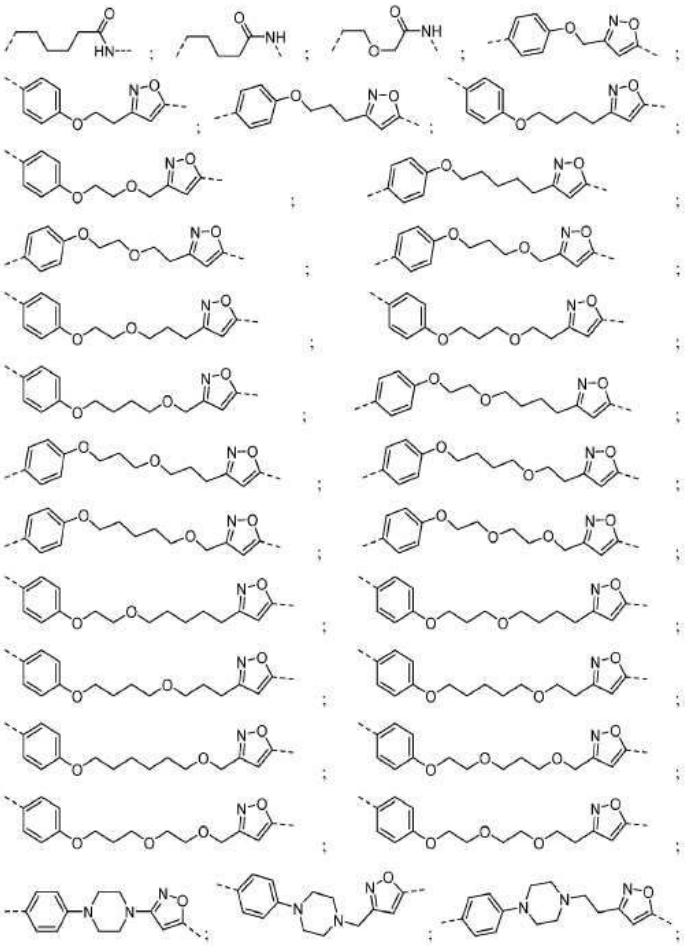
[2974]



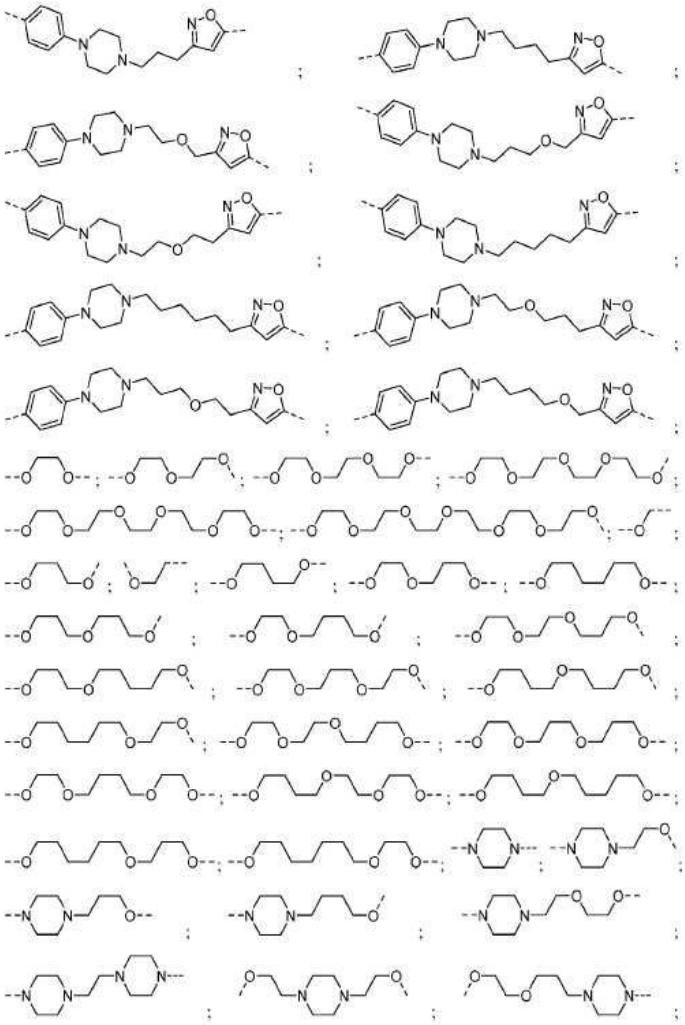
[2975]



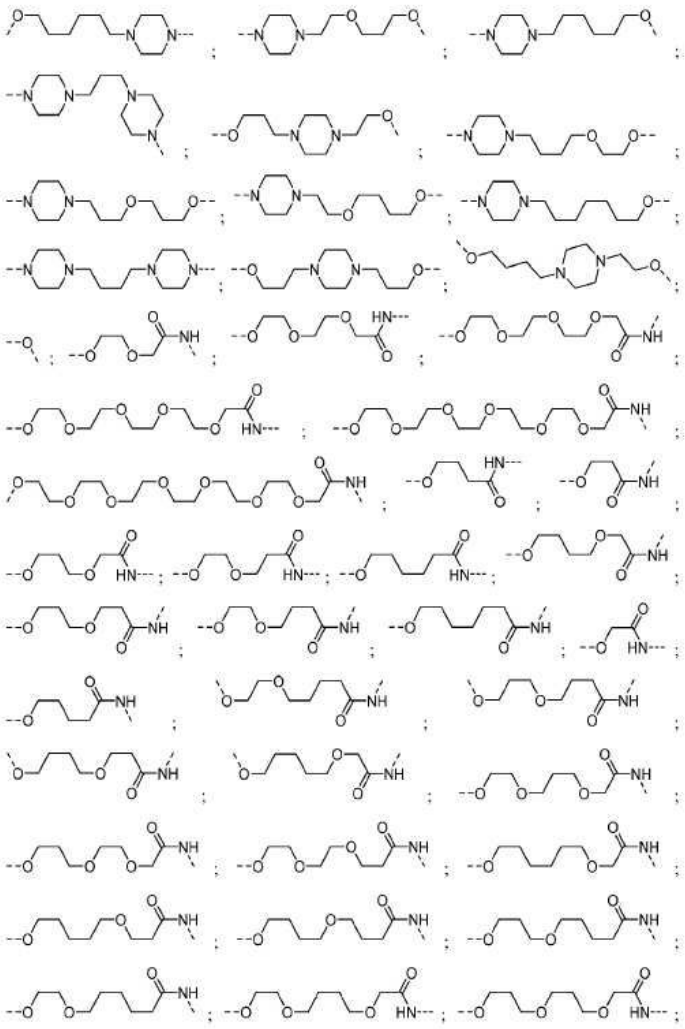
[2976]

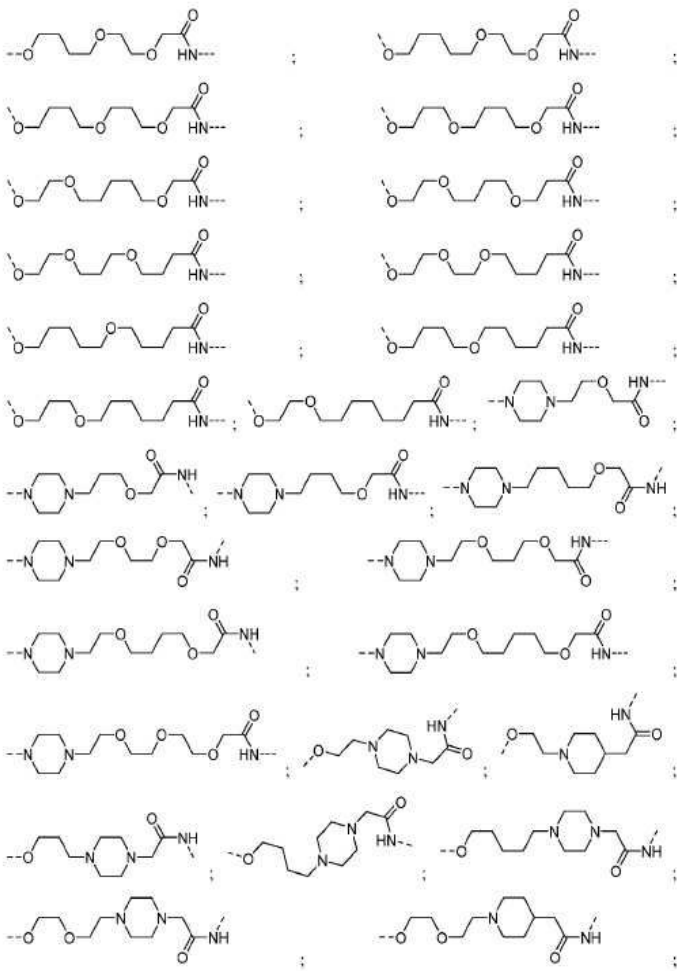


[2977]

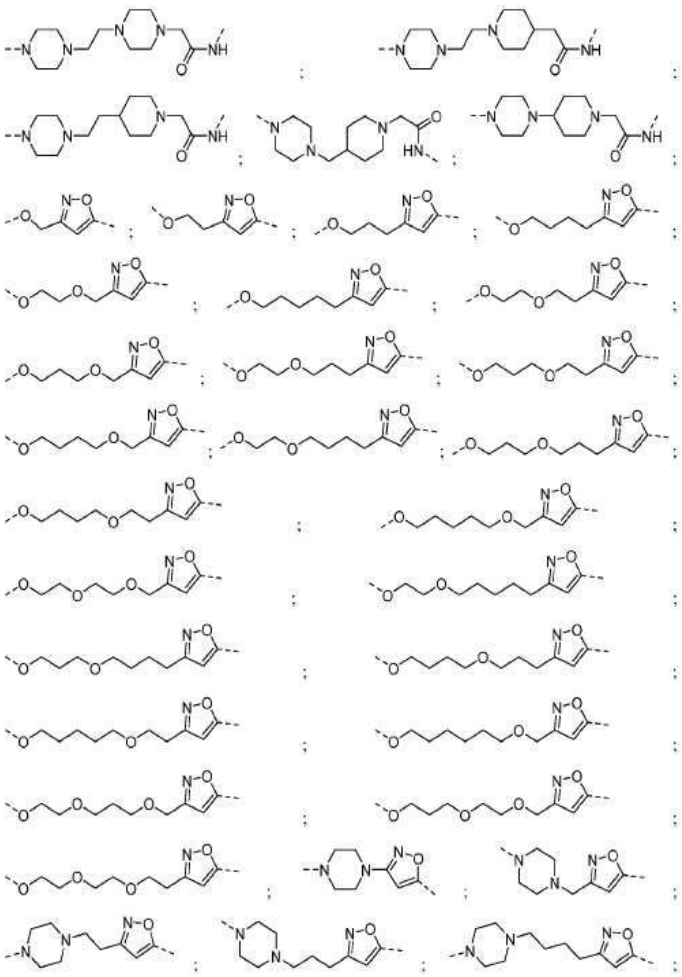


[2978]

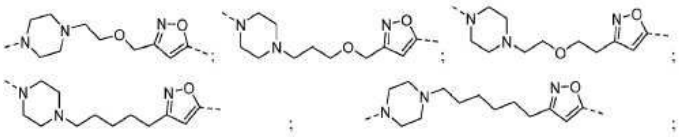
[2979] 



[2980]



[2981]



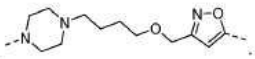
[2982]

[2983]

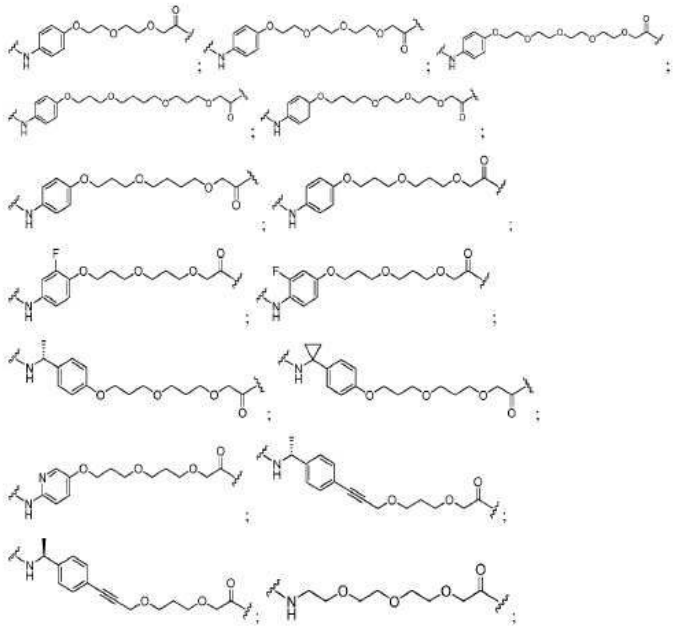


; 및

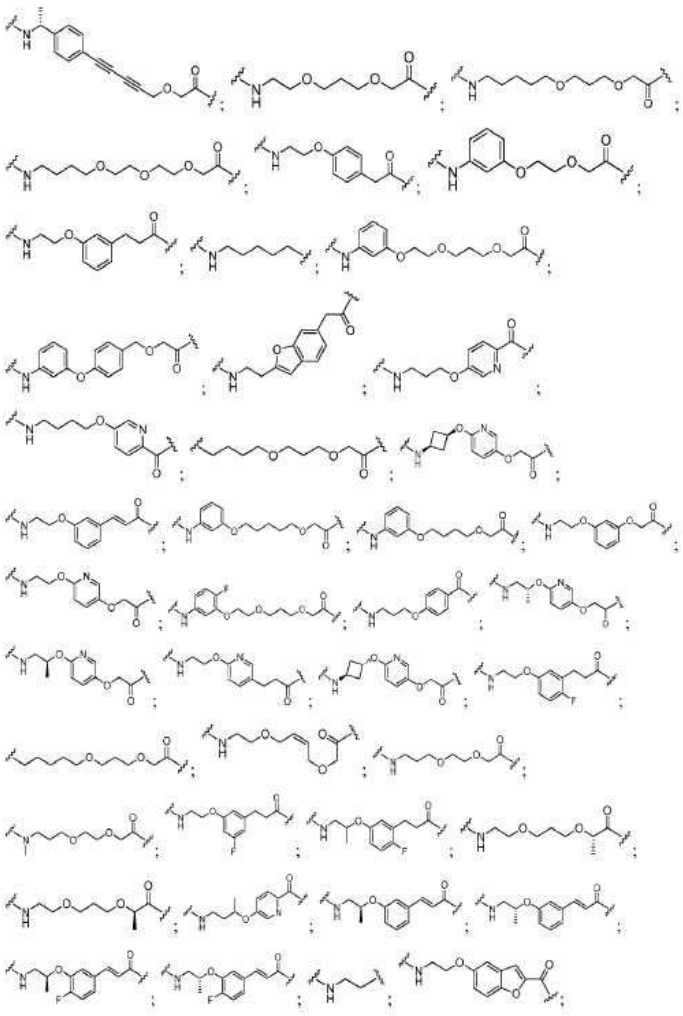
[2984]



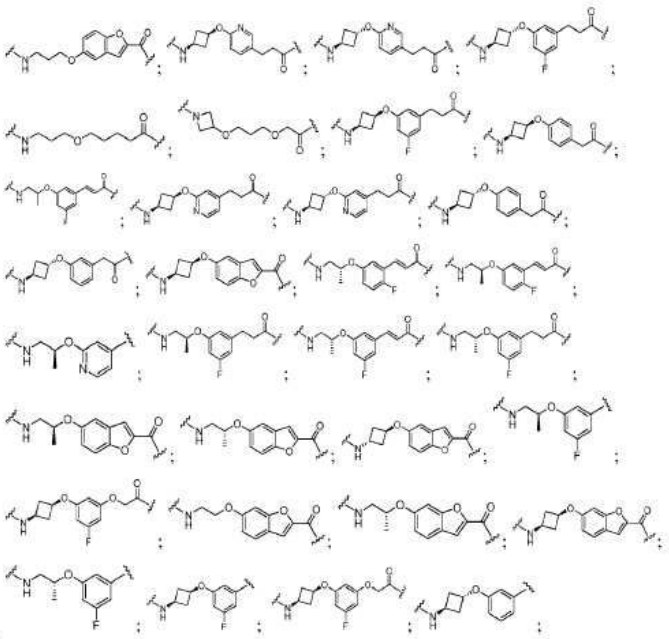
[2985] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

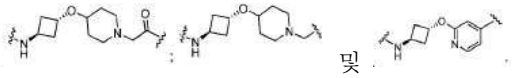


[2986]

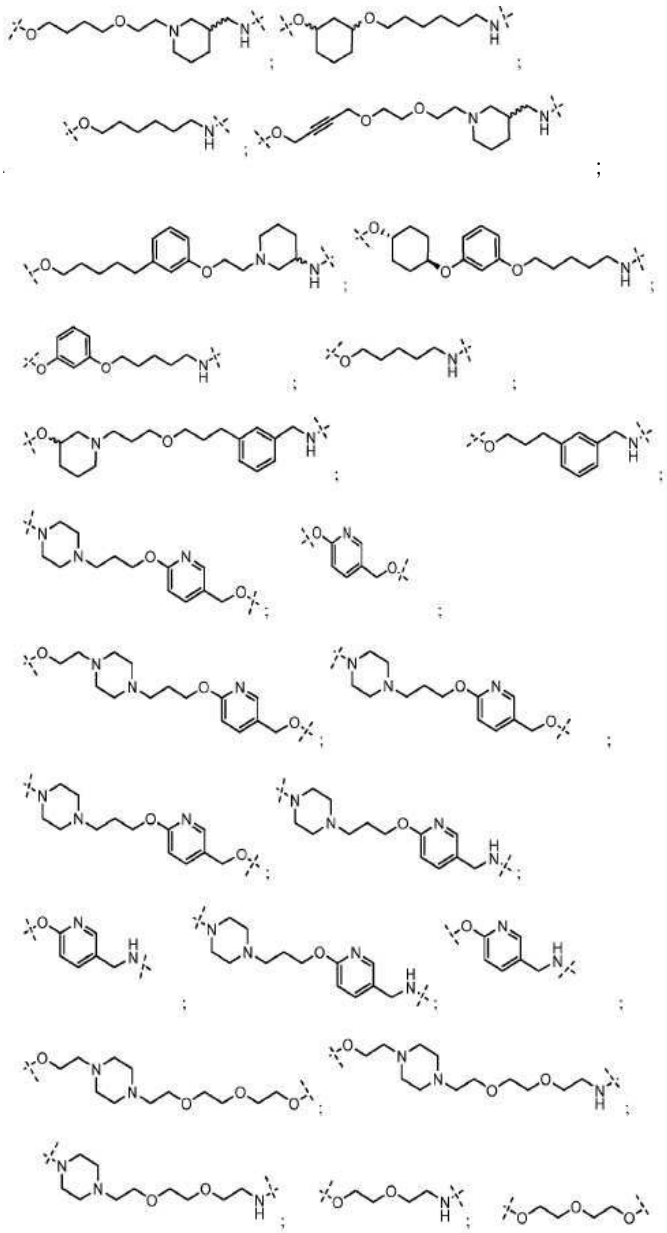


[2987]

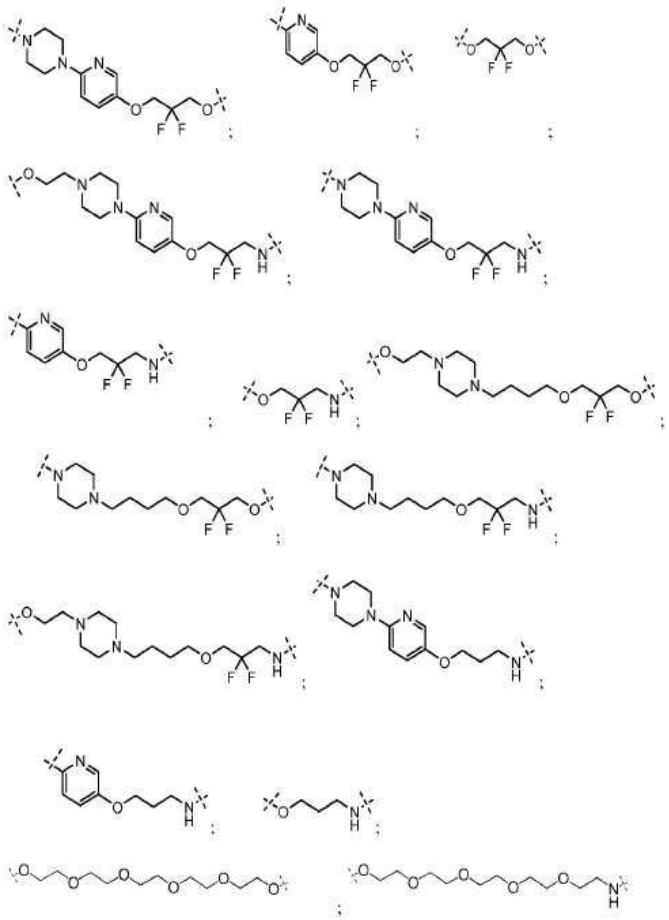
[2988] 

[2989]  및 .

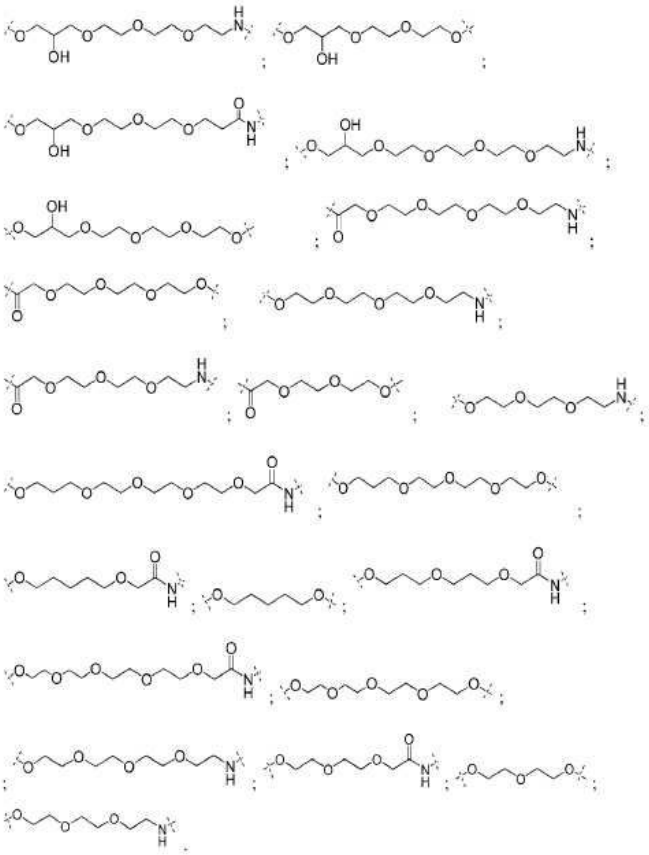
[2990] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[2991] 

[2992]

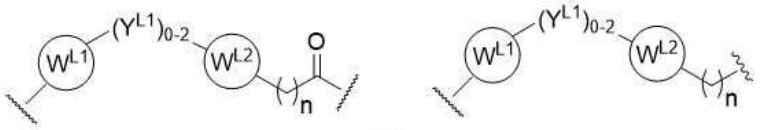


[2993]



[2994]

[2995] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학 구조식을 포함한다:



[2996] 또는

[2997] 여기에서,

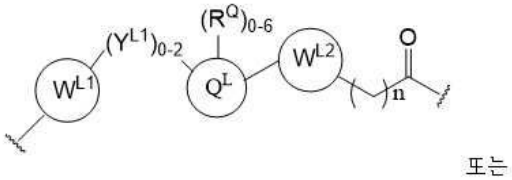
[2998] W^{L1} 및 W^{L2}각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 RQ로 선택적으로 치환된 4- 내지 8-원 고리로서, 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고(각각의 RQ는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF3, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 RQ기임);

[2999] Y^{L1}은 각각 독립적으로, 결합부, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C1-C6 알콕시로 치환되며;

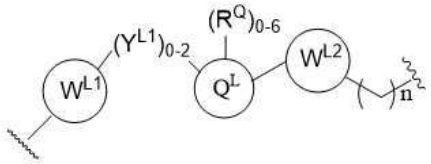
[3000] n은 0 내지 10이고;

[3001] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[3002] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음의 화학 구조식을 포함한다:



또는



[3003]

[3004] 여기에서,

[3005] W^{L1} 및 W^{L2}는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C_{1-6} 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각 R^Q로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3, 히드록실, 니트로, C≡CH, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC_{1-3}알킬, OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 R^Q기고;

[3006] Y^{L1}은 각각 독립적으로 결합부, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되고;

[3007] Q^L은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의 R^Q와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^Q는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6} 알킬,

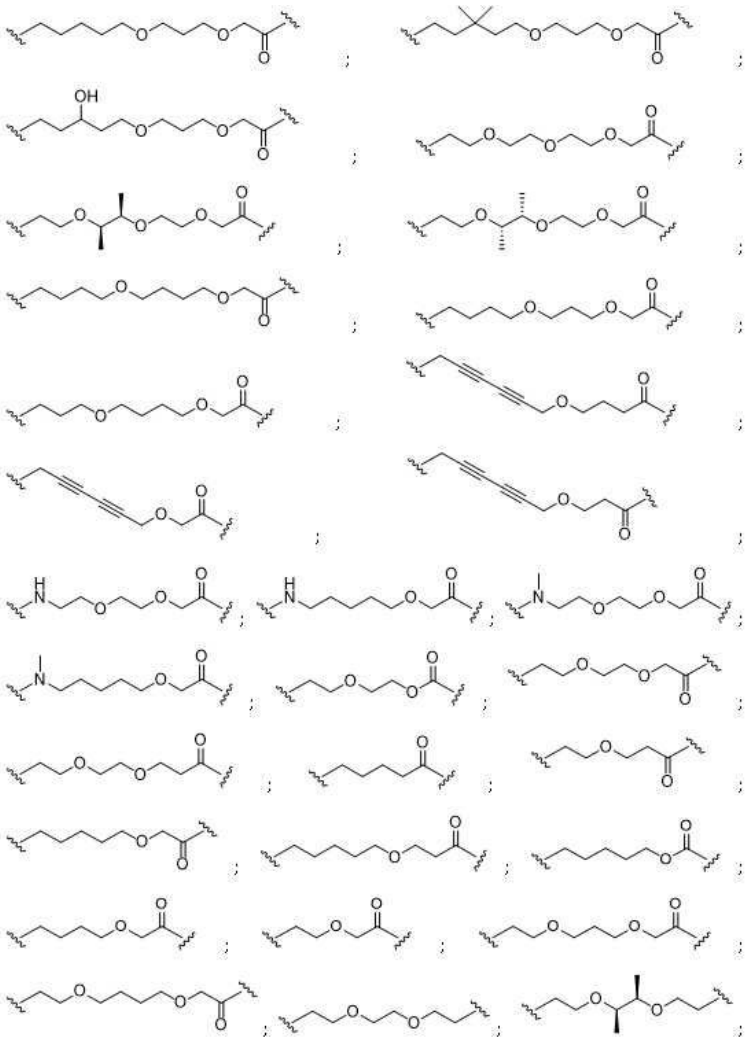
또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의 R^{Q}기이고;

[3008] R^{YL1}, R^{YL2}는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6} 알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 R^{1}, R^{2}로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

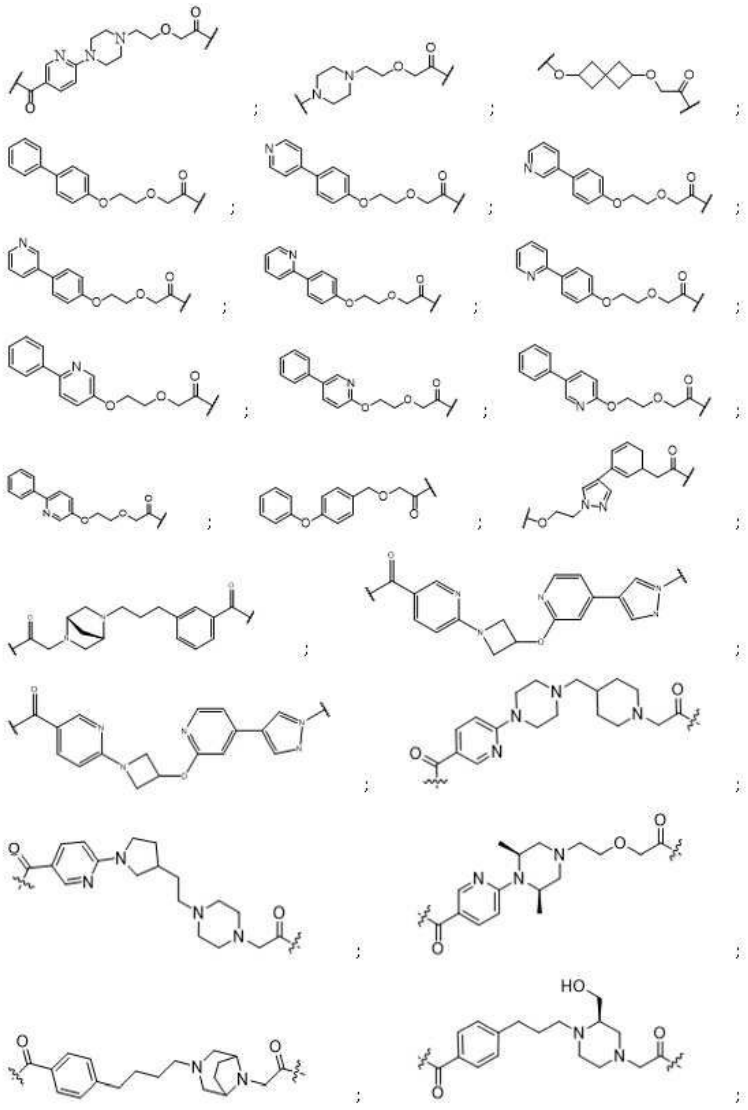
[3009] n은 0 내지 10이고;

[3010] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[3011] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[3012]

[3013] 

[3014] ; 및

[3015] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, 연결기(L)은 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌기이다.

[3016] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기는 표 1 내지 표 40으로부터 선택된다.

[3017] 본원에 기술된 임의의 측면 또는 구현예에서, 화합물은 다수의 ULM, 다수의 PTM, 다수의 연결기 또는 이들의 조합을 포함한다.

[3018] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 표 1 내지 표 43으로부터 선택된다.

[3019] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 B-RAF 단백질 표적 잔기를 포함하는 소분자이다.

[3020] 추가적인 양태에서, 본 발명은 조성물을 제공한다. 조성물은 본 발명의 이작용성 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[3021] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 조성물은 부가적인 생리활성제, 또는 본 발명의 또 다른 이작용성 화합물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다.

[3022] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 항암제이다.

[3023] 본 발명의 다른 양태는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 대상체 내에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물을 제공하며, 방법은 조성물을 필요로 하는 대상체에게 이를 투여하는 단계를 포함하되, 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 완화시키는데 효과적이다.

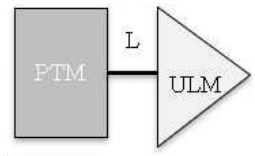
[3024] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 Raf 축적 및 응집과 연관된다.

[3025] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 RAF 축적 및 응집과 연관된 암; 심장심부 자극 증후군; 신경 섬유종증 제1형; 코스텔로 증후군; 누난 증후군; 레오파드 신드롬(흑자, 심전도 이상, 안구 고혈압증, 폐 협착증, 비정상적 성기, 지연 성장, 청각 장애)이다.

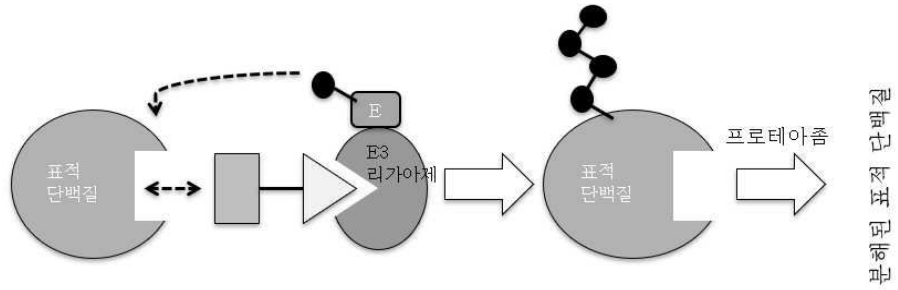
[3026] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 암은 신장 세포 암종; 췌장암, 결장 직장암; 폐암; 난소암; 갑상선암; 모양세포성 성상세포종; 전립선암; 위암; 간세포암종; 및 흑색종이다.

도면

도면1a



도면1b



도면2

표 42. 본 발명의 예시적인 단백질 표적화 잔기 및 화합물.

도면3

표 43. 본 발명의 예시적인 단백질 표적화 잔기 및 화합물의 데이터.