(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0171979
(43) 공개일자 2023년12월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7039019
(22) 출원일자(국제) 2022년04월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/025041
(87) 국제공개번호 WO 2022/221673
국제공개일자 2022년10월20일
(30) 우선권주장
63/175,678 2021년04월16일 미국(US)

(71) 출원인
아비나스 오퍼레이션스, 인코포레이티드
미국 06511 코네티컷 뉴 헤이븐 윈체스터 애비뉴 395 사이언스 파크 5
(72) 발명자
베를린, 마이클
미국 08822 뉴저지 플레밍턴 핸드릭 로드 14
동, 한칭
미국 06443 코네티컷 매디슨 오프닝 힐 로드 248
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

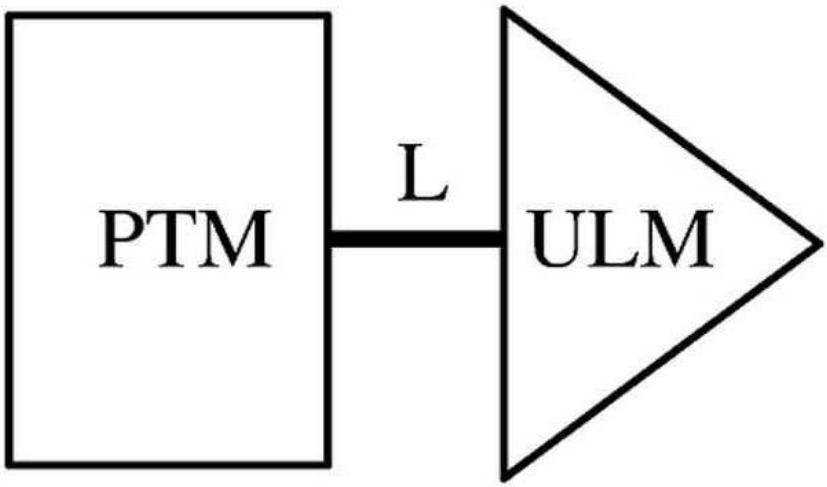
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **BCL6 단백질 분해의 조절제 및 관련 사용 방법**

(57) 요 약

B-세포 림프종 6 단백질(BCL6; 표적 단백질)의 조절제로서 유용한 이작용성 화합물이 본원에 기술된다. 특히, 본 발명의 이작용성 화합물은, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 위치되어 표적 단백질의 분해(및 억제)를 수행하도록, 각각의 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 세레블론 리간드를 하나의 말단에 함유하고 표적 단백질에 결합하는 모이어티를 다른 하나의 말단에 함유한다. 본 발명의 이작용성 화합물은 표적 단백질의 분해/억제와 관련된 광범위한 약리학적 활성을 보여준다. 표적 단백질의 응집 또는 축적으로부터 기인하는 질환 또는 장애는 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 471/10 (2013.01)
C07D 487/10 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)
(72) 발명자
셔만, 댄
미국 06443 코네티컷 매디슨 콜로니얼 로드 103
스나이더, 로렌스 비.
미국 06419 코네티컷 킬링워스 라파타 레인 13
왕, 징
미국 06460 코네티컷 밀포드 에름 스트리트 25
장, 웨이
미국 06443 코네티컷 메디슨 오프닝 로드 218

명 세 서

청구범위

청구항 1

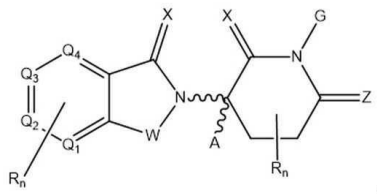
하기 화학 구조식을 갖는 화합물:

CLM－L－PTM,

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 및 중수소화된 형태로서,

식 중:

(a) CLM은 다음으로 표시되는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고:



,

식 중:

W는 CH_2, O, CHR(예를 들어 $CH(CH_3)$), C=O, NH, 또는 N이고;

각각의 X는 부재, O, S, 및 CH_2로부터 독립적으로 선택되고;

Z는 O, S, 또는 CH_2이고;

G는 H, 메틸, 또는 OH이고;

Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 H 및 R로 치환된 N 또는 C를 독립적으로 나타내고;

A는 H, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 알킬, Cl, 또는 F이고;

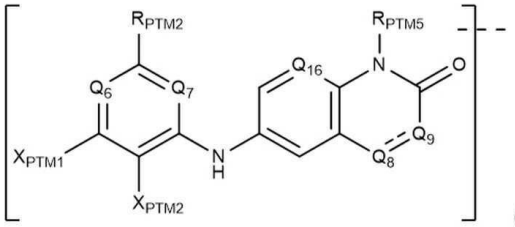
n은 1 내지 4의 정수(예를 들어, 1 또는 2, 1~3, 1, 2, 3, 또는 4)이고;

각각의 R은 독립적으로 결합, H, -OR’, -NR’R”, -CR’R”-, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, C1-C3 알킬 및/또는 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 것), 치환되지 않았거나 치환된 알콕실기(예를 들어 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, C1-C3 알킬, 할로알킬, 또는 C1-C3 플루오로알킬로 임의 치환됨), 임의 치환된 4원 내지 6원 시클로알킬, 임의 치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 하나의 R은 L에 공유 결합되고;

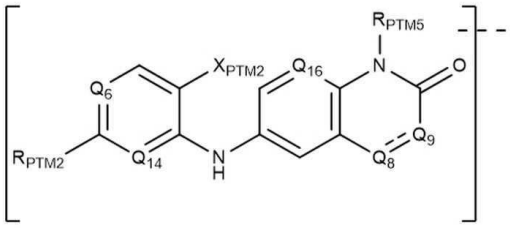
R’ 및 R”은 결합, H, 및 치환되었거나 치환되지 않은 C1-C4 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로부터 각각 독립적으로 선택되고;

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

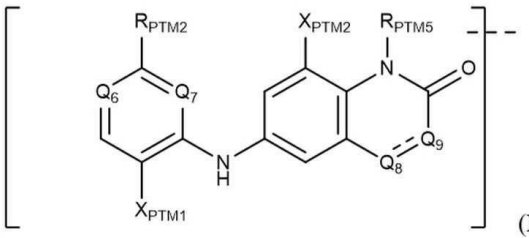
(b) PTM은 다음으로부터 선택된 B-세포 림프종 6 단백질(BCL6) 표적화 모이어티를 포함하는 소분자이고:



(PTMIIa1),



(PTMIIa2), 및



(PTMIIa4),

식 중:

R_{PTM5}는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬(예: 메틸, 에틸, 또는 이소프로필 기), C1-C4 알킬-O(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-O-, C1-C4 알킬-NH(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-N(C1-C3 알킬)$_2$, 임의 치환된 C5-C10 아릴, 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬, 또는 임의 치환된 C3-C10 헤테로시클릴이고;

Q_6 및 Q_{16}은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

Q_7 및 Q_{14}는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

X_{PTM1}은 H, Cl, 또는 F이고;

X_{PTM2}는 H, Cl, F, 또는 CN이고;

Q_8 및 Q_9의  는 단일 결합 또는 이중 결합이고, 여기서

Q_8 및 Q_9가 단일 결합에 의해 연결되는 경우:

Q_8은 CH_2이고;

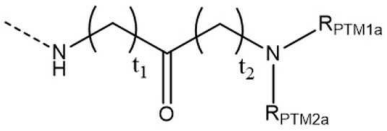
Q_9는 CH(R_{PTM3}), 또는 N(R_{PTM3})이고;

Q_8 및 Q_9가 이중 결합에 의해 연결되는 경우:

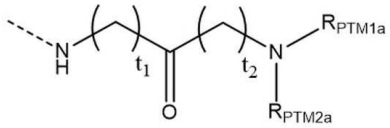
Q8은 CH이고;

Q_9는 C(R_{PTM3})이고;

R_{PTM3}은 다음과 같고: -OH; -Cl; -F; -CN; 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C1-C6 알콕시



(예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$); 임의 치환된 (예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, -Cl; -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것); 또는 임의 치환된



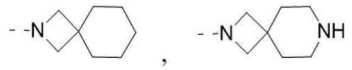
(예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, -Cl, -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것);

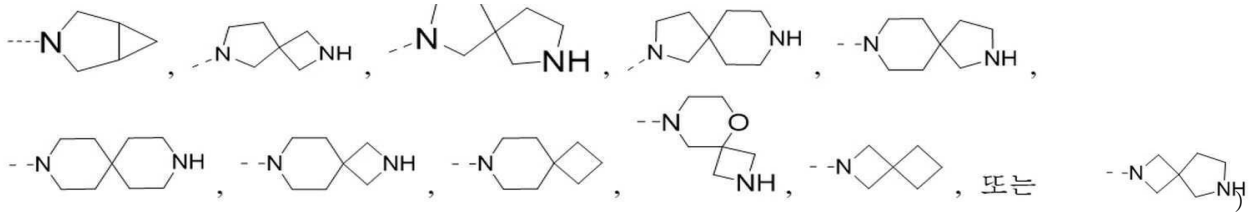
각각의 R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C1-C4 알킬(예: CH_3 또는 CH_2CH_3), 임의 치환된 C1-C4 알콕시(예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$), 또는 CH_2OCH_3이고;

각각의 t_1은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

각각의 t_2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

R_{PMT2}는 H, OH, CN, -F, -Cl, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 $-NH_2$(예: $-N(C1-C3\ 알킬)_2$ 또는 -NH(C1-C3 알킬)), 임의 치환된 선형 또는 분지형 -O-C1-C4 알킬, 임의 치환된 단환식 또는 이환식 C3-C12 헤테로시클로알킬(예: 아제티딘-1-일, 아제티딘-1-일-3-올, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 호모피페라진-1-일,





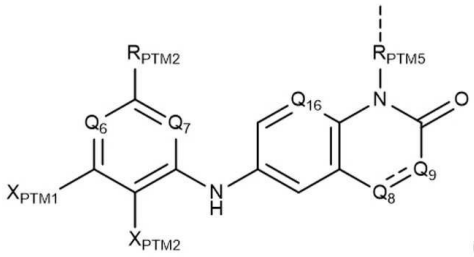
(각각 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환됨), 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬(예를 들어 하나 이상의 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환됨), 또는 임의 치환된 C3-C12 시클로알킬(예를 들어 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환됨), 임의 치환된 C5-C6 헤테로아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환됨), 또는 임의 치환된 C5-C6 아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환됨)이고;

PTM의 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

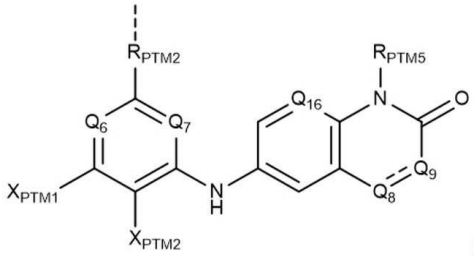
(c) L은 CLM과 PTM을 공유 연결하는 화학적 링커기인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, PTM은 다음으로부터 선택된 화학 구조를 갖고:



(PTMIIb1), 및

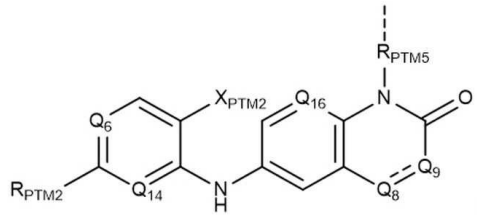


(PTMIIc1),

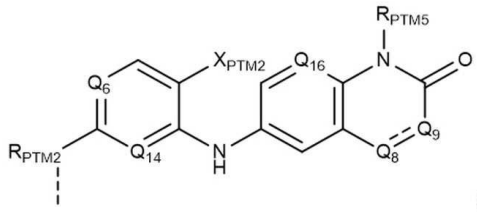
식 중 PTM의 ´´´는 L과의 부착 지점을 나타내는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, PTM은 다음으로부터 선택된 화학 구조를 갖고:



(PTMIIb2), 및

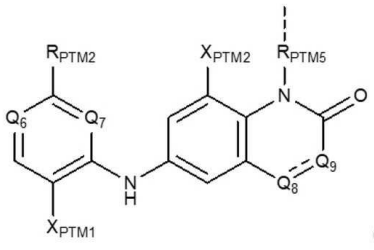


(PTMIIc2),

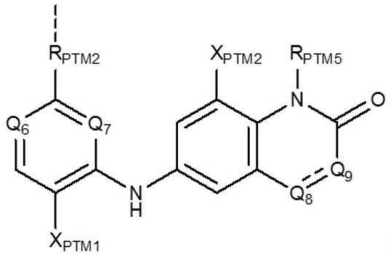
식 중 PTM의 ´´´는 L과의 부착 지점을 나타내는, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, PTM은 다음으로부터 선택된 화학 구조를 갖고:



(PTMIIb4), 및



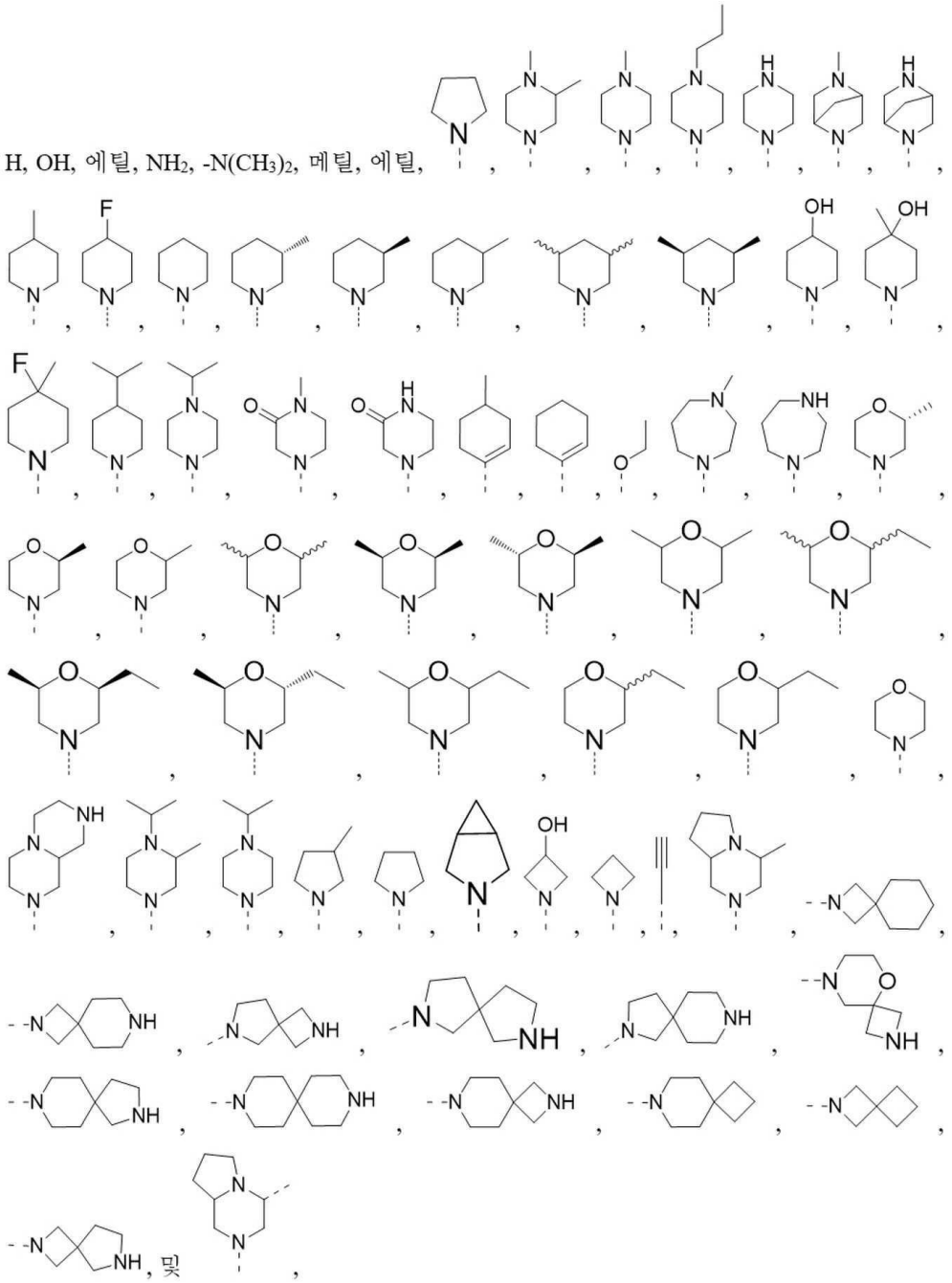
(PTMIIc4),

식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타내는, 화합물.

청구항 5

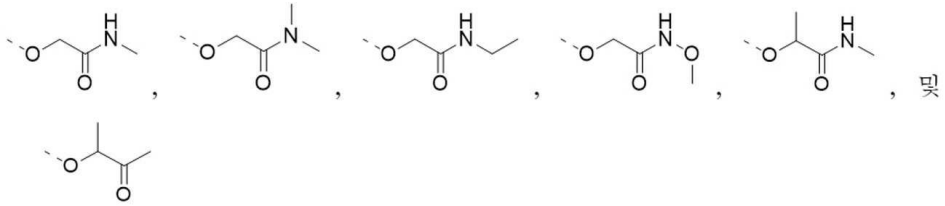
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2, 및 PTMIIc4의 R_{PTM2} 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택되거나:

H, OH, 에틸, NH_2, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 

(식 중 는 입체특이적((R) 또는 (S))이거나 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고 는 PTM의 아릴 또는 헤테로아릴에 대한 부착 지점을 나타냄);

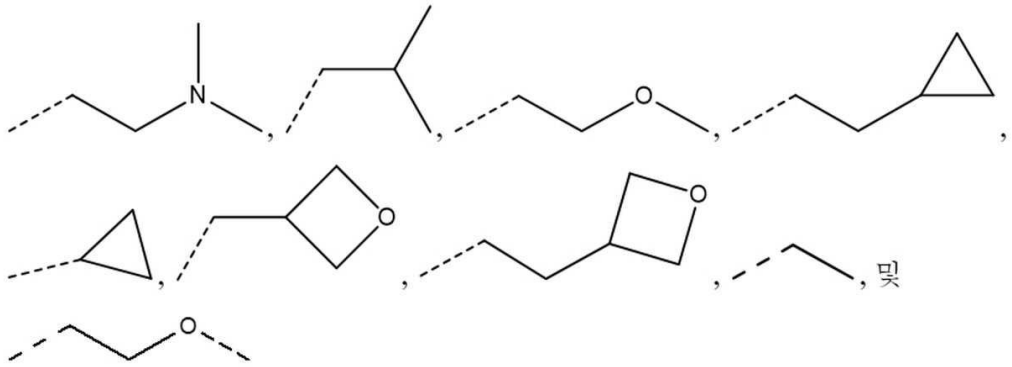
(c) PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2, 및 PTMIIc4의 R_{PTM3} 중 적어도 하나는 다음으로부터 선택되거나:



(식 중  는 PTM의 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클에 대한 R_{PTM3}의 부착 지점을 나타냄);

(d) PTMIIa1, PTMIIa2, PTMIIa4, PTMIIb1, PTMIIb2, PTMIIb4, PTMIIc1, PTMIIc2, 및 PTMIIc4의 R_{PTM5}는 다음으로부터 선택되거나:

H, 메틸, CFH_2, CF_2H, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 펜틸, 헥실,

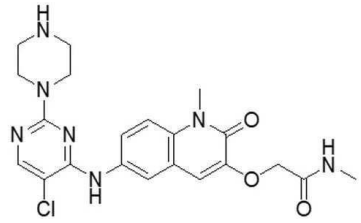
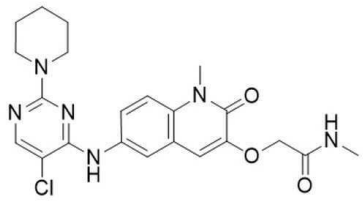
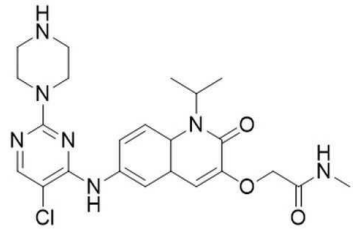
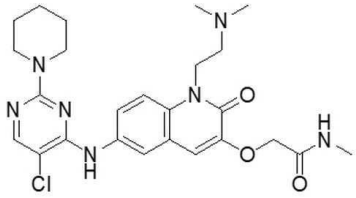
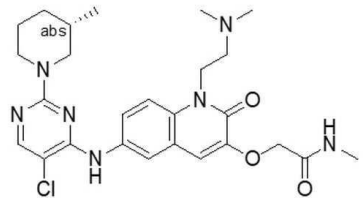
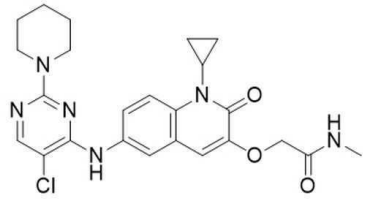
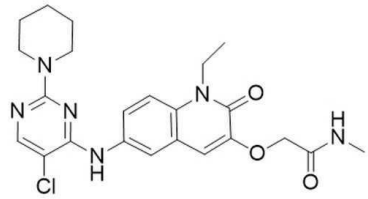
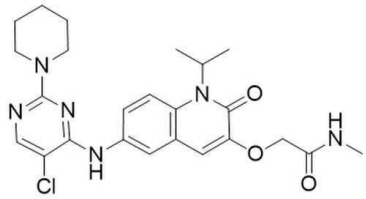
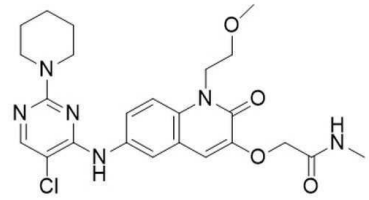
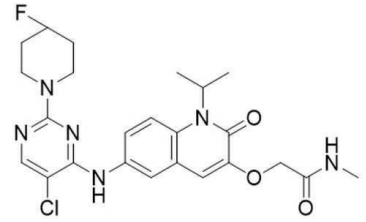


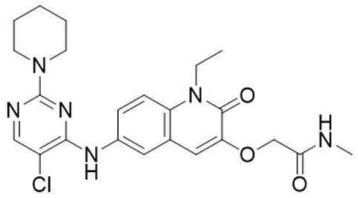
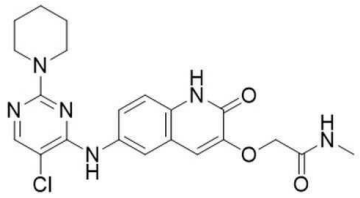
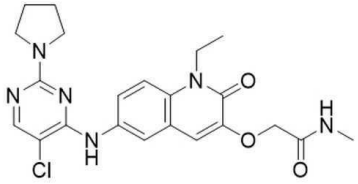
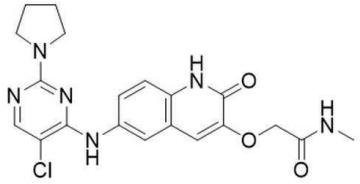
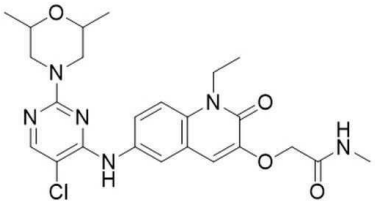
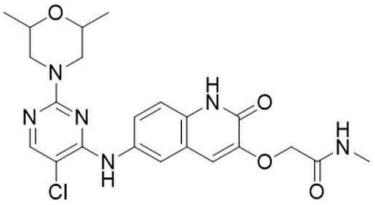
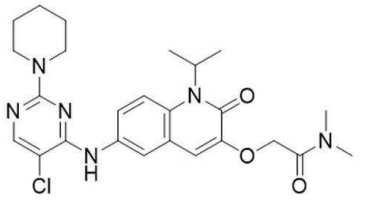
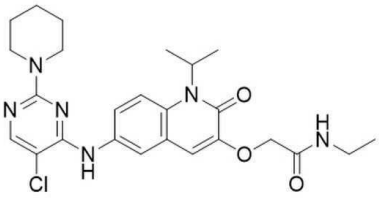
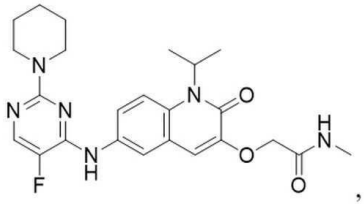
, (식 중 ⁻⁻⁻는 PTM의 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클에 대한 R_{PTM5}의 부착 지점을 나타냄);

(e) 이들의 조합인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 다음 화학 구조로 표시되는, 화합물:

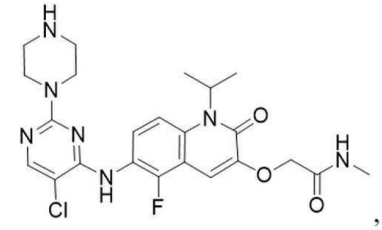
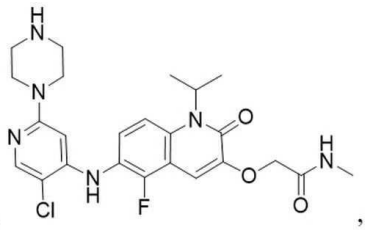
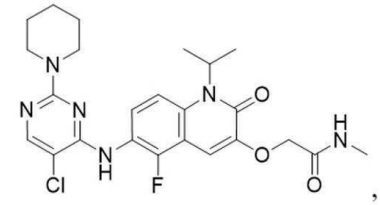

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

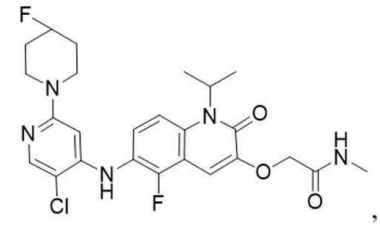
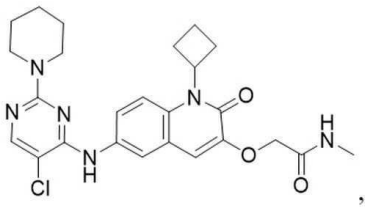
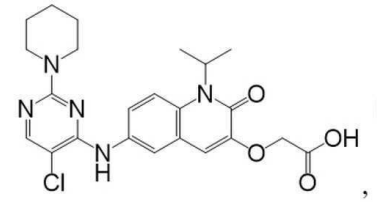
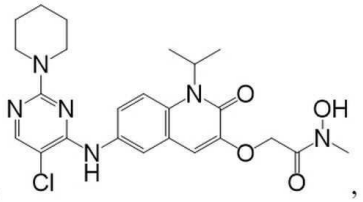
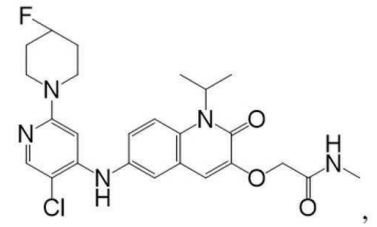
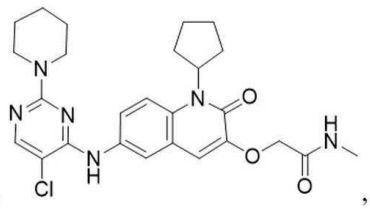
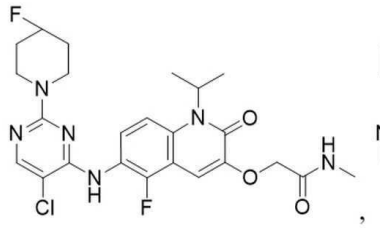
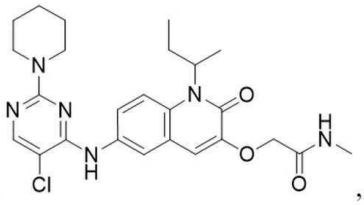
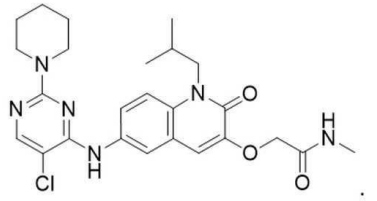

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

.

청구항 7

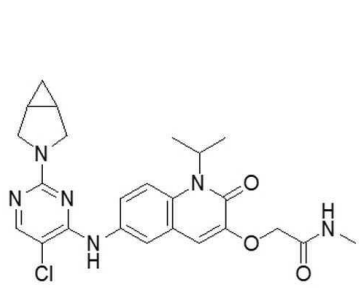
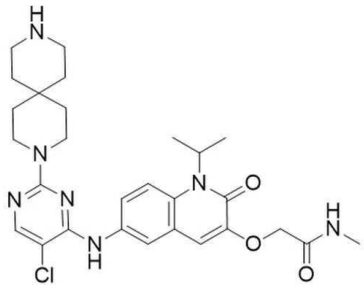
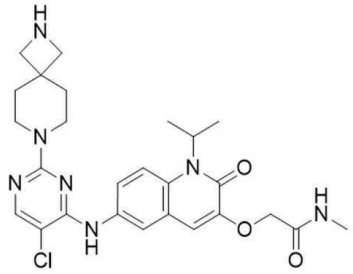
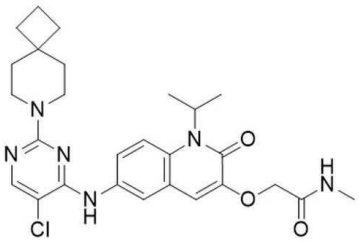
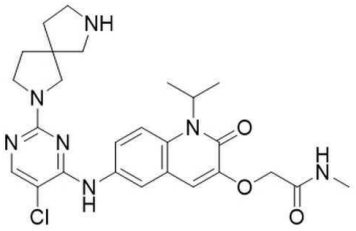
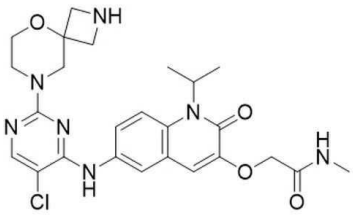
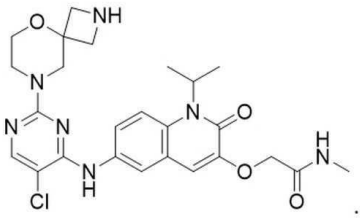
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 다음으로 표시되는, 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,또는

.

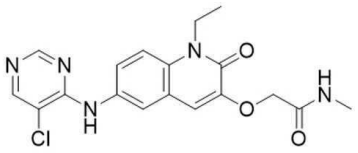
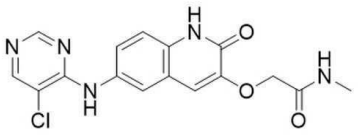
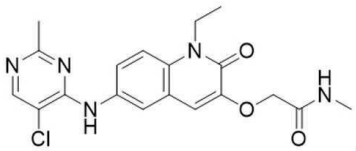
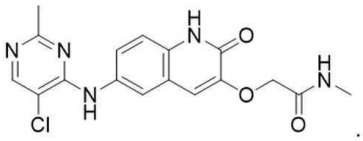
청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 다음으로 표시되는, 화합물:


,

,

,

,

,

, 또는

.

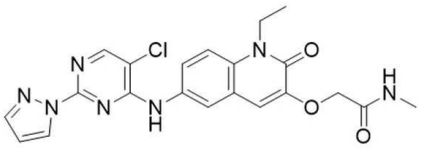
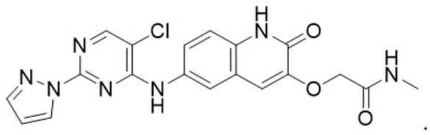
청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 다음으로 표시되는, 화합물:


,

,

, 또는

.

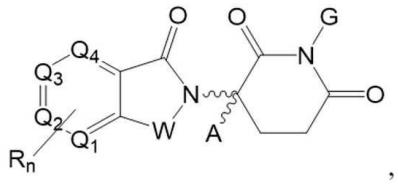
청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 다음으로 표시되는, 화합물:


또는

.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, CLM은 다음으로 표시되는 화학 구조를 갖고:


,

식 중:

W는 CH_2, O, CH(C_{1-3} 알킬)(예: CH(CH_3)), 또는 C=O이고;

G는 H, 메틸, 또는 OH이고;

Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 독립적으로 N, CH, 또는 CR을 나타내고;

A는 H, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 알킬, Cl, 또는 F이고;

n은 1 내지 4의 정수이고;

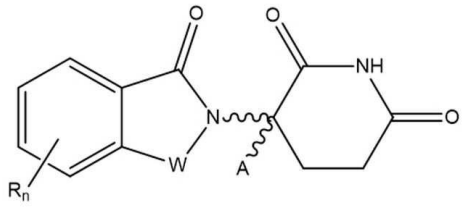
R은 결합, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, C1-C3 알킬 및/또는 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 것), 치환되지 않았거나 치환된 알콕실기(예를 들어 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, C1-C3 알킬, 할로알킬, 또는 C1-C3 플루오로알킬로 임의 치환됨), 임의 치환된 4원 내지 6원 시클로알킬, 임의 치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, 또는 -NO_2이고, 여기서 하나의 R은 L에 공유 결합되고;

R' 및 R"은 결합, H, 및 치환되었거나 치환되지 않은 C1-C4 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로부터 각각 독립적으로 선택되고;

〰 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, CLM은 다음으로 표시되는 화학 구조를 갖고:


,

식 (g)

식 중:

W는 CH_2, O, CH(C_{1-3} 알킬)(예: CH(CH_3)), 또는 C=O이고;

A는 H, 메틸, 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬이고;

n은 1 내지 4의 정수이고;

R은 H, O, OH, N, NH, NH_2, 메틸, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬), C1-C6 알콕시, 및 -알킬-아릴(예를 들어 C1-C6 알킬, C4-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 -알킬-아릴), 아릴(예를 들어 C5-C7 아릴), 아민, 아미드, 또는 카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 하나의 R 또는 W는 PTM, 화학적 링커기(L), ULM, CLM (또는 CLM'), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 임의 변형되고;

식 (g)의 〰 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커기(L)는 다음 식으로 표시되는 화학 구조 단위를 포함하고:

$-(A^L)_q-$,

식 중:

$-(A^L)_q-$는 CLM 및 PTM에 연결되는 기이고;

q는 1 이상의 정수이고;

각각의 A는 $CR^{L1}R^{L2}$, 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, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 아릴, 및 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, 및 R^{L5}는 독립적으로 H, 할로겐, 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, 5원 또는 6원 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{3-8}시클로알킬, SC_{3-8}시클로알킬, NHC_{3-8}시클로알킬, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, 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$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 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$)_2$, 또는 NH SO_2NH_2인, 화합물.

청구항 14

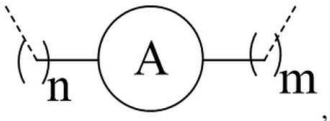
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커기는 임의 치환된 C_1-C_{50} 알킬(예를 들어, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, 또는 C_{50} 알킬)을 포함하고, 여기서:

각각의 탄소는 $CR^{L1}R^{L2}$, 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, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11} 헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 아릴, 또는 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 헤테로아릴로 임의 치환되고;

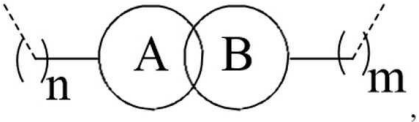
각각의 R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, 및 R^{L5}는 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{3-8}시클로알킬, SC_{3-8}시클로알킬, NHC_{3-8}시클로알킬, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, CC-C_{1-8}알킬, 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$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 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$)_2$, 또는 NH SO_2NH_2인, 화합물.

청구항 15

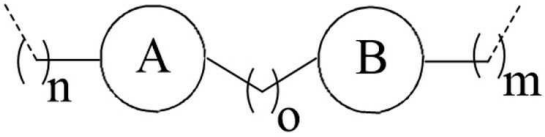
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:



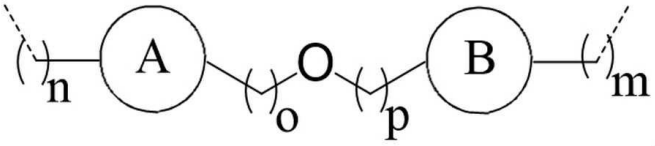
,



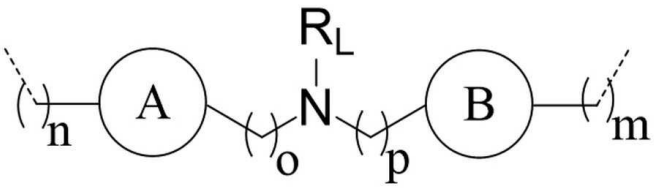
,



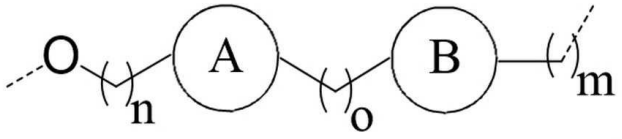
,



,



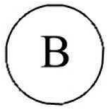
, 및



,

식 중:





및 는 각각 독립적으로 3원 내지 7원 시클로알킬 또는 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬(예를 들어 4원 내지 6원 시클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬)이고, 여기서 중첩된 원은 스피로시클릭 고리를 나타내고;

각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

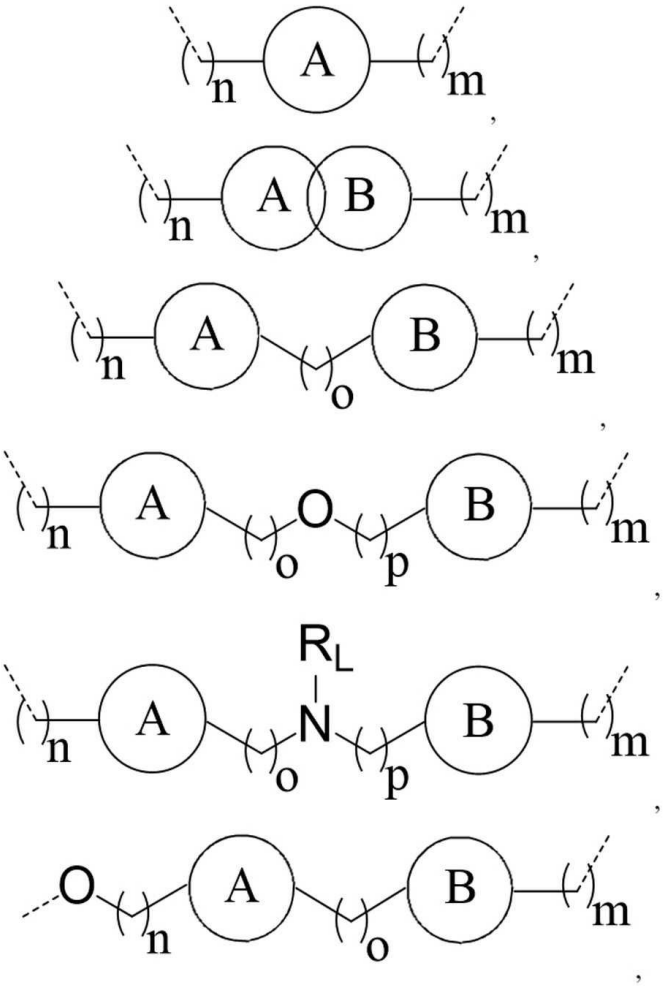
R_L은 H 또는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

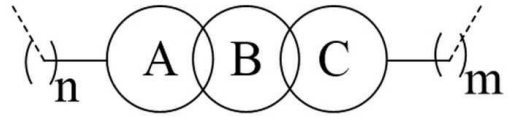
링커는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

~~ 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착되는 지점을 나타내는, 화합물.

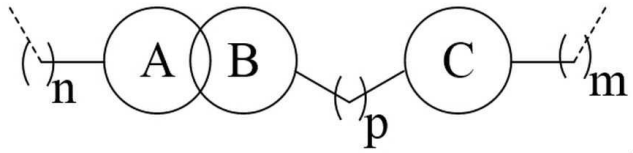
청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커는 다음 화학 구조를 갖고:

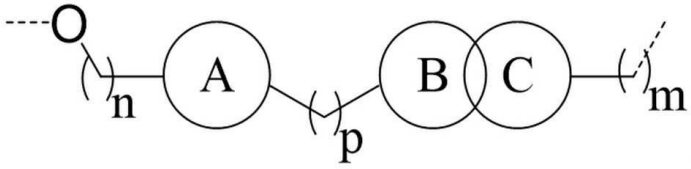




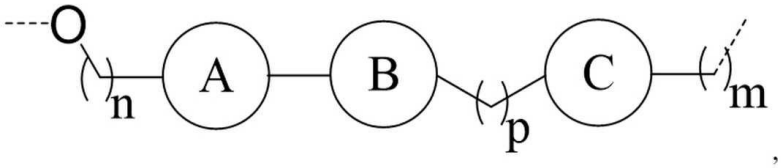
,



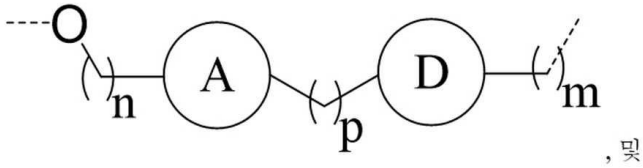
,



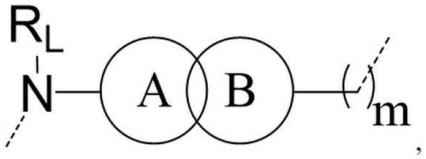
,



,

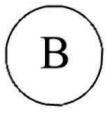
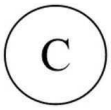


, 및



,

식 중:


, 
, 및 
는 각각 독립적으로 3원 내지 7원 시클로알킬 또는 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬(예를 들어 4원 내지 6원 시클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬)이고, 여기서 중첩된 원은 스피로시클릭 고리를 나타내고;


는 8원 내지 10원 가교된 시클로알킬, 8원 내지 10원 가교된 헤테로시클로알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 갖는 3원 내지 7원 헤테로시클릴(예를 들어 1개 또는 2개의 이중 결합을 갖는 3원 내지 7원 헤테로시클릴), 또는 7원 내지 10원 융합된 이환식 헤테로시클로알킬(예를 들어 7원 내지 9원 융합된 이환식 헤테로시클로알킬)이고;

각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

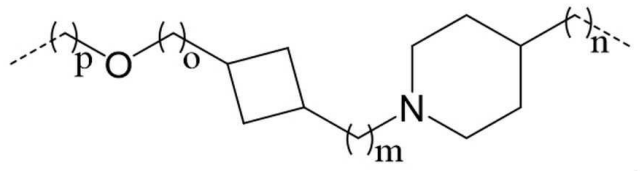
R_L은 H 또는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

링커는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸), OH, 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

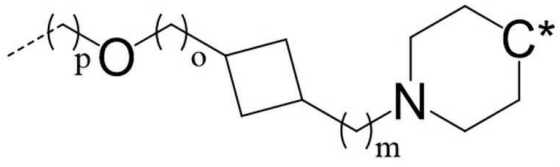

는 PTM 또는 CLM에 대한 부착되는 지점을 나타내는, 화합물.

청구항 17

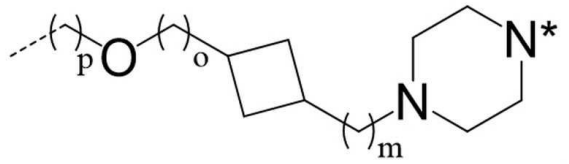
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커기는 다음과 같고:



,



,또는



,

식 중:

치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

*는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소, 탄소, 또는 산소)이고;

는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

m, n, o, 및 p의 각각은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)인, 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서,

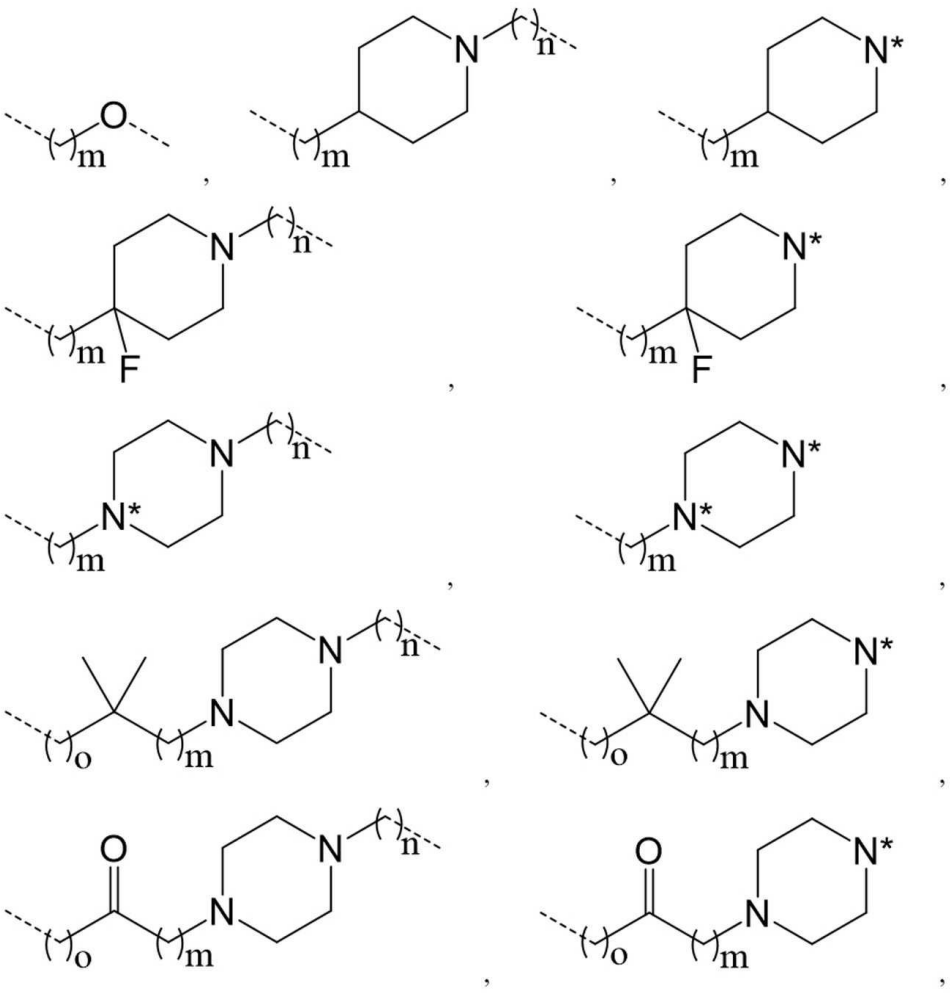
화학적 링커기는 C_{1-3} 알킬(바람직하게는 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환으로 임의 치환되고;

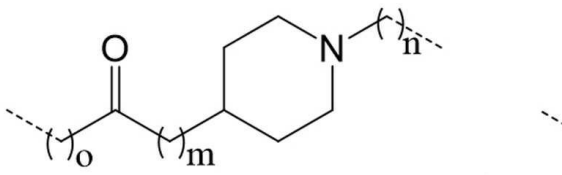
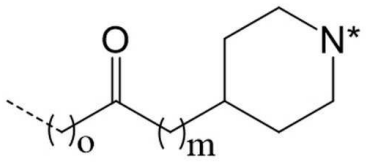
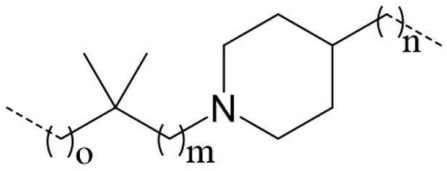
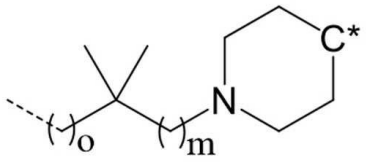
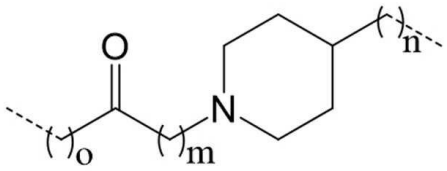
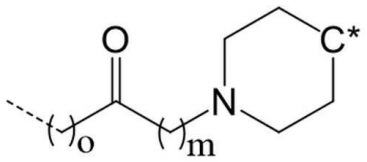
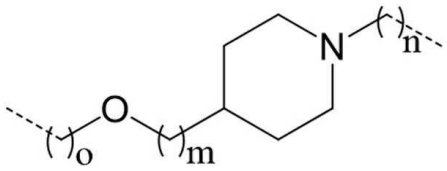
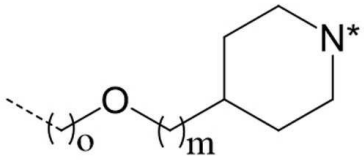
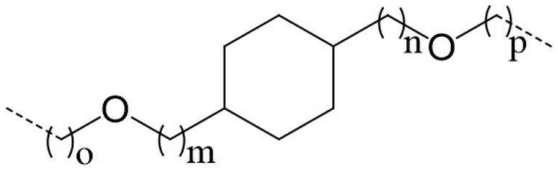
p 및 o는 각각 0이고;

m은 1인, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:




,

,

,

,

,

,

, 및

,

,

식 중:

치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

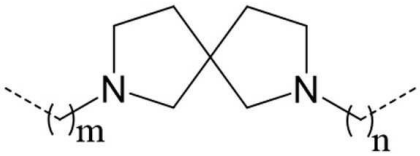
*는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)이고;


는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

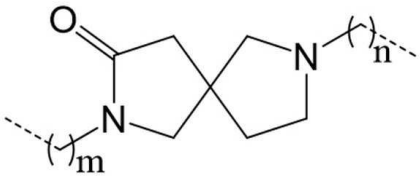
각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)인, 화합물.

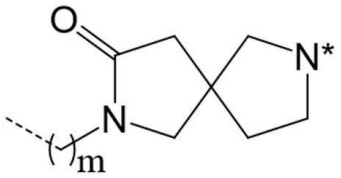
청구항 20

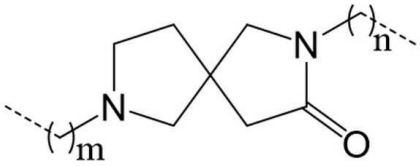
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:



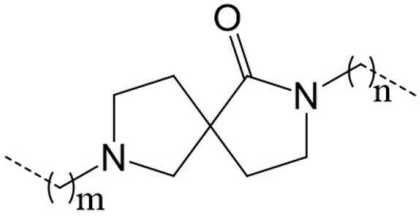
,

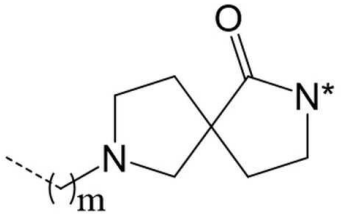

,


,


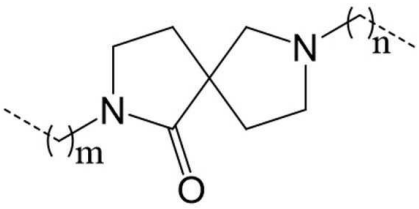
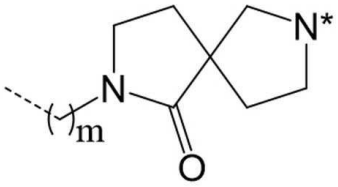
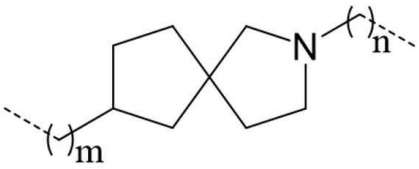
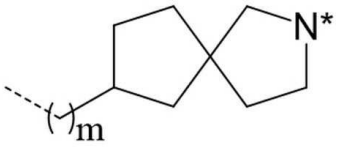
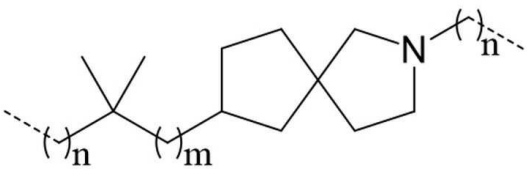
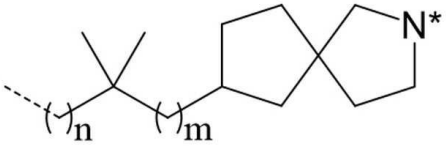
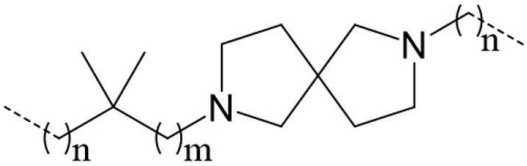
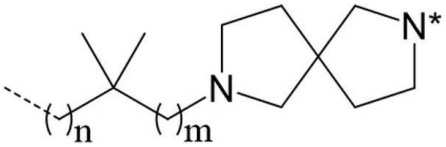
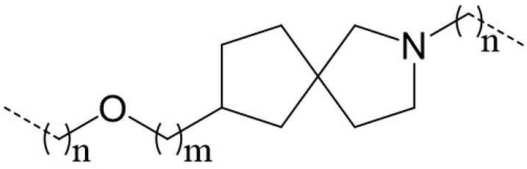
,


,


,


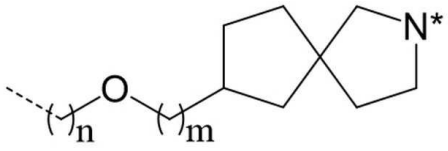
,


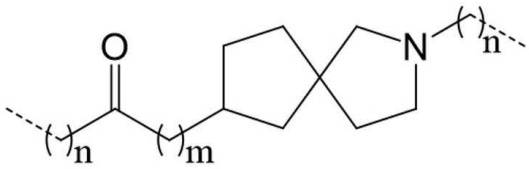
,

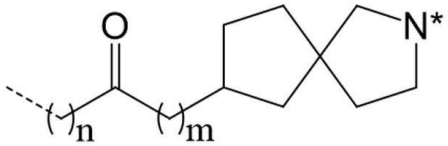

,

,

,

,

,

,

,

,

,

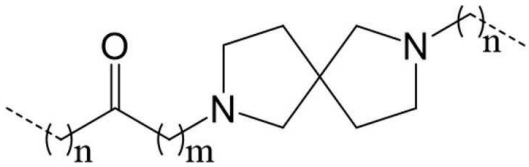
,

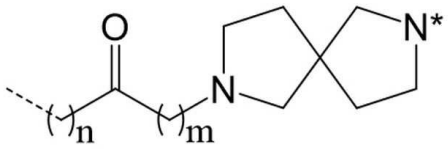
,

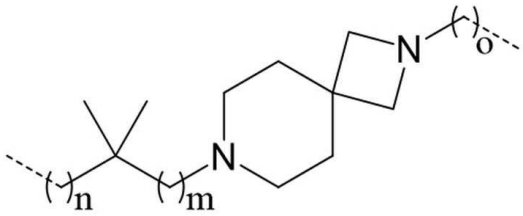

,

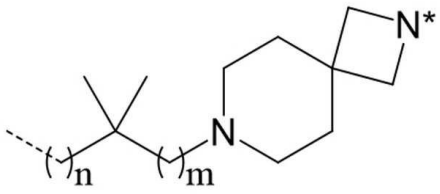

,

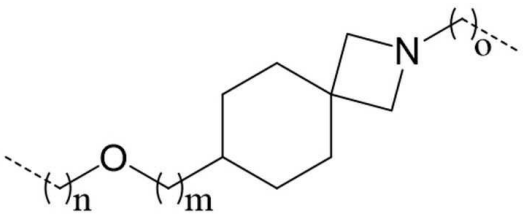
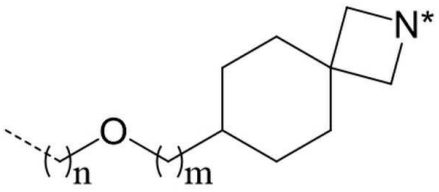
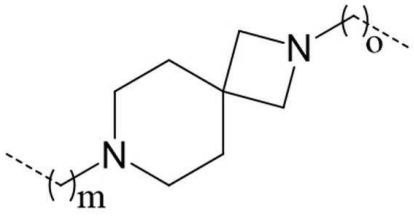
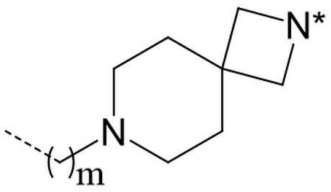
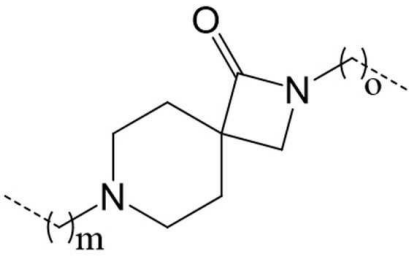
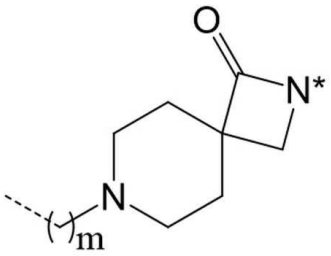
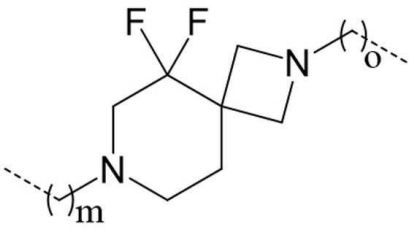
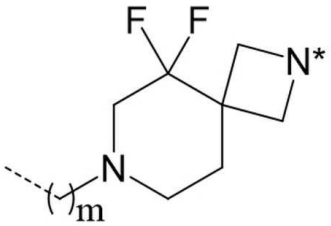
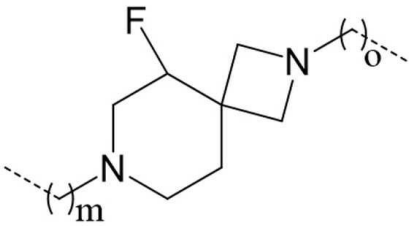

,


,


,

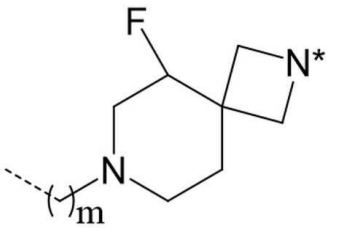
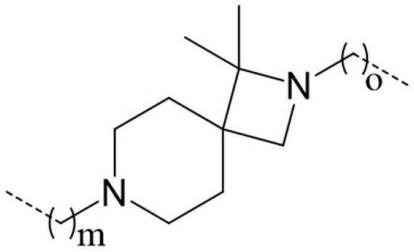
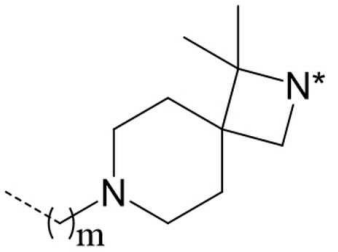
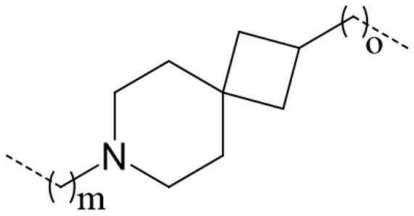
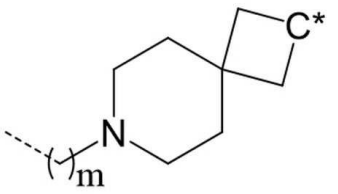
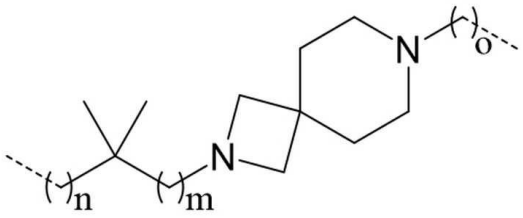
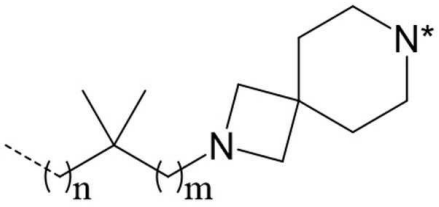
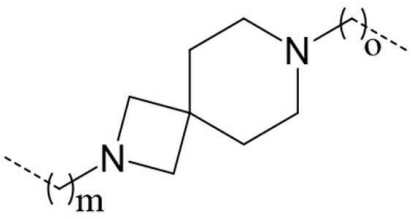
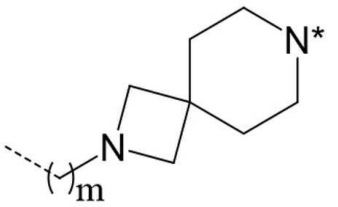
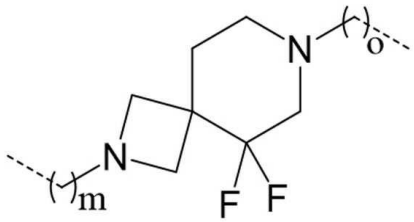

,


,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

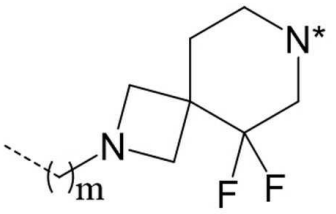
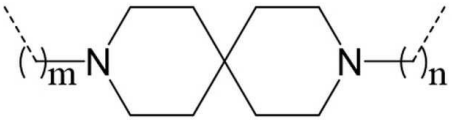
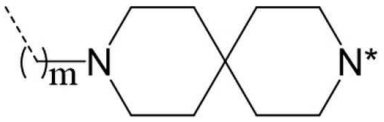
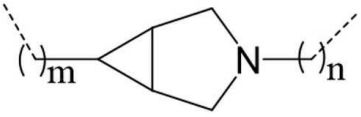
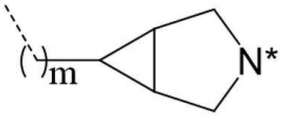
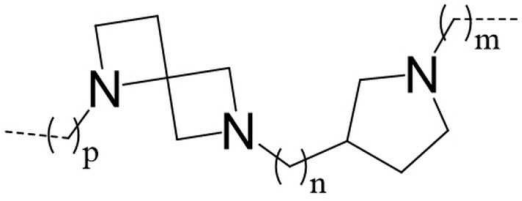
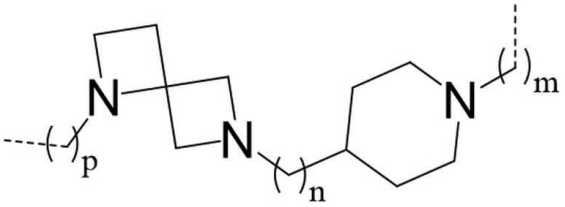
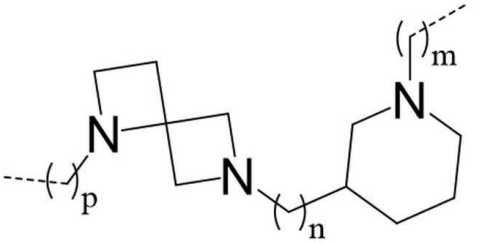
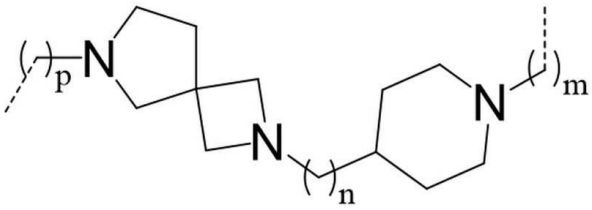
,

,

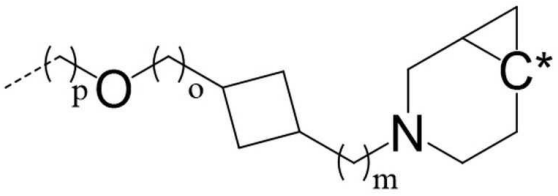

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

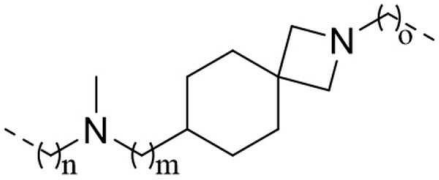
,

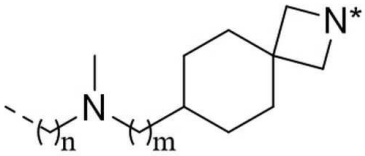
,

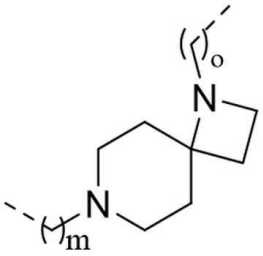

,

,

,

,

,

,

,

,

,

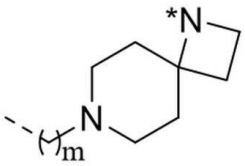
,

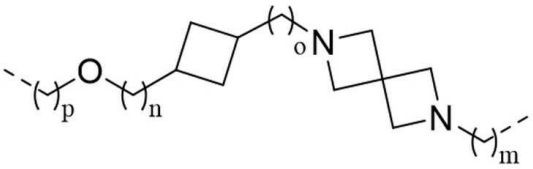

,

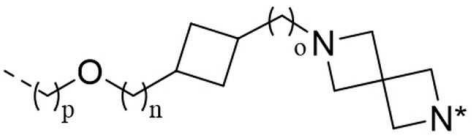

,

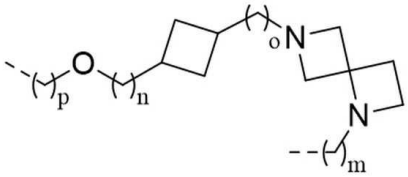

,

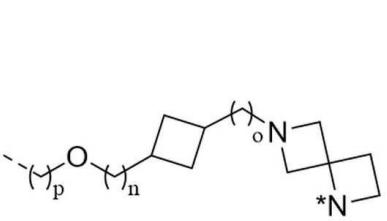

,

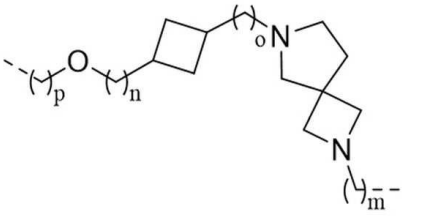

,

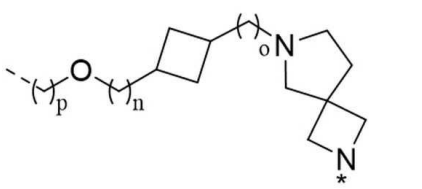
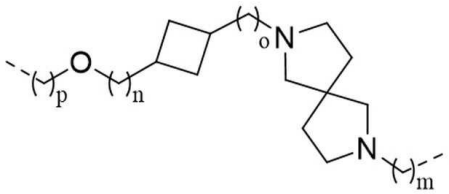
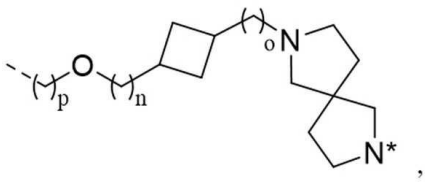
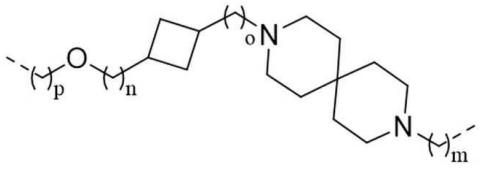
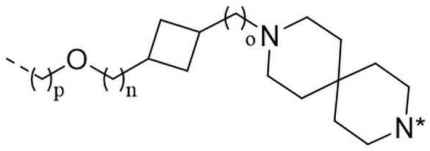
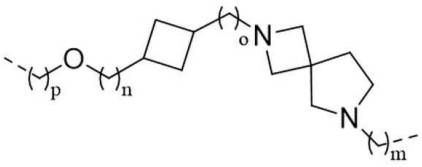
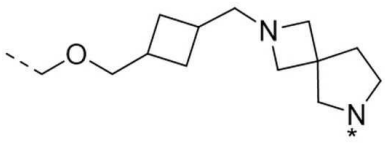
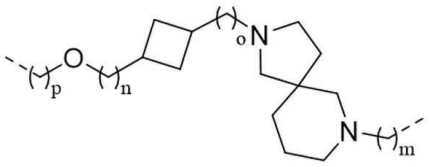
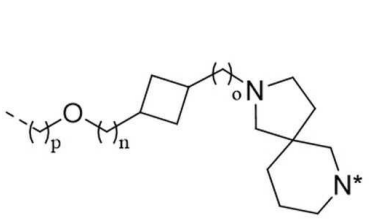
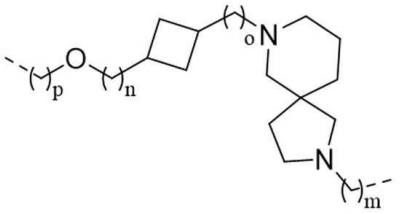
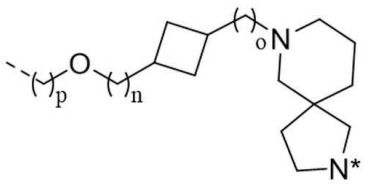
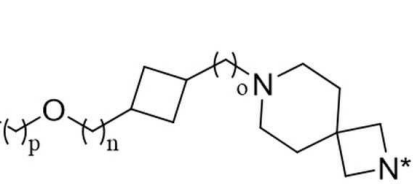
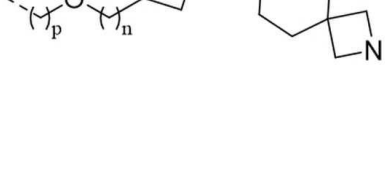

,


,


,


,

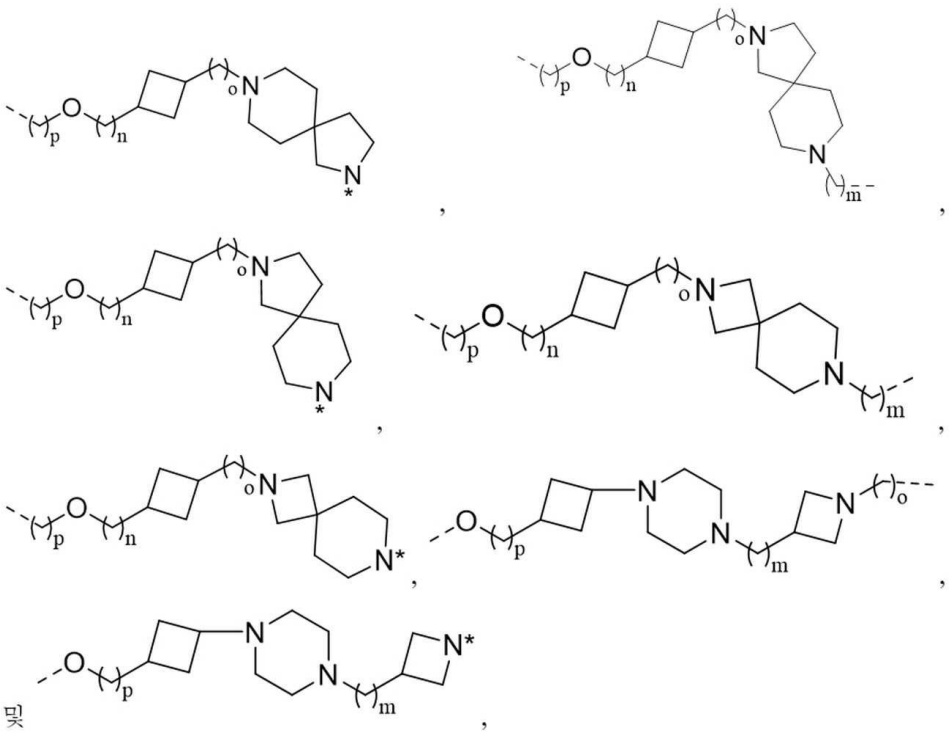

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



식 중:

치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

*는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

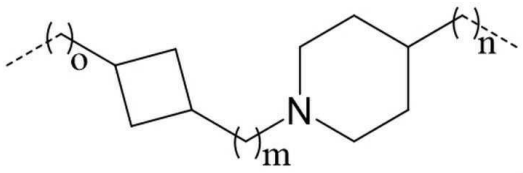


는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

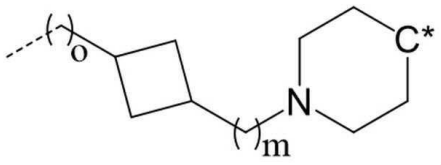
각각의 m, n, 및 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)인, 화합물.

청구항 21

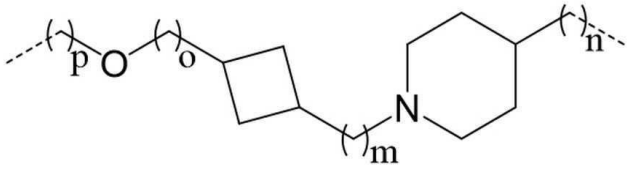
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:



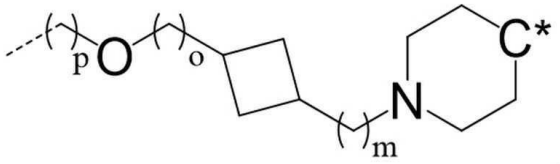
,



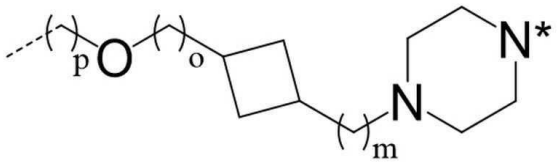
,



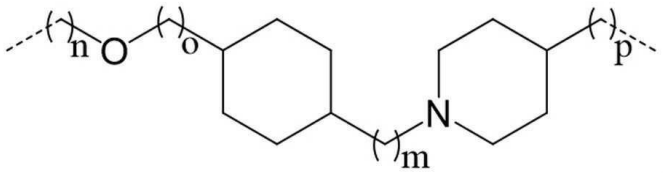
,



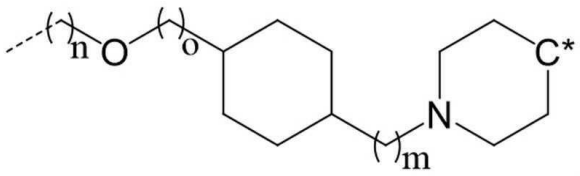
,



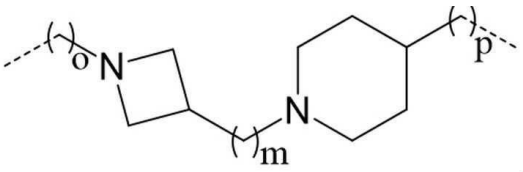
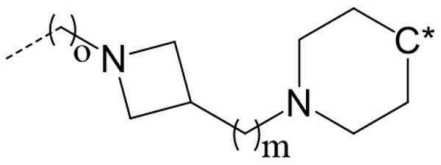
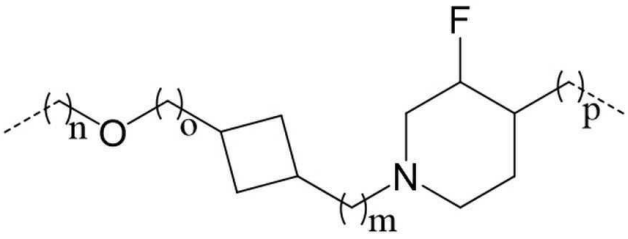
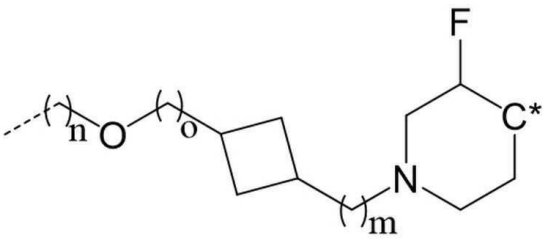
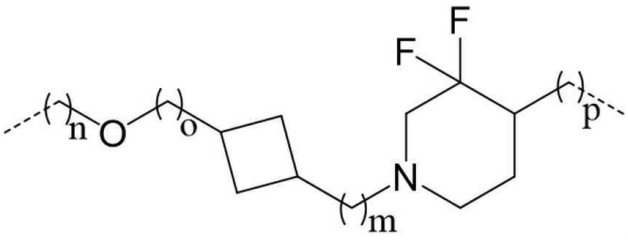
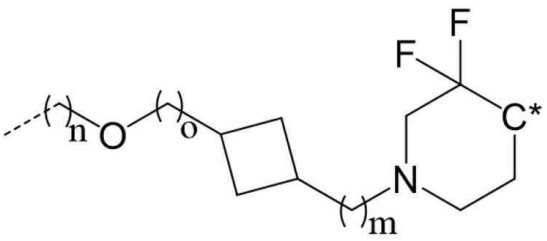
,

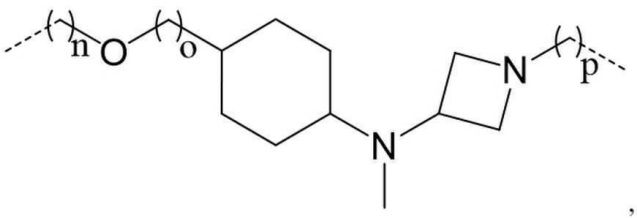


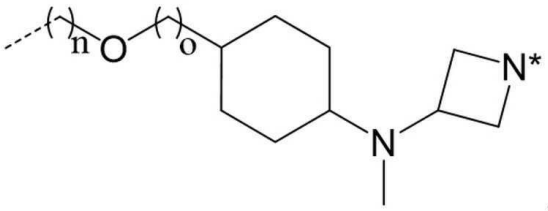
,

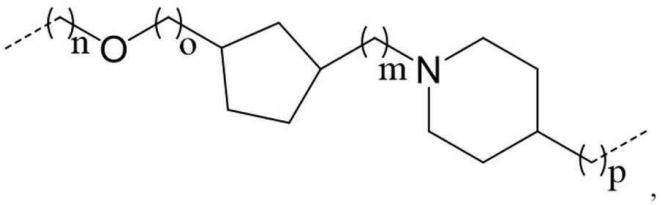


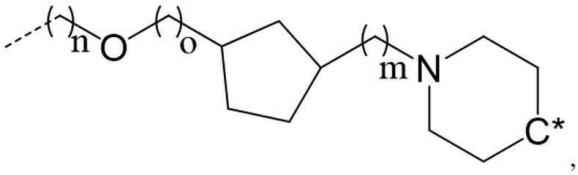
,

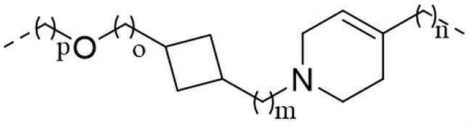

,

,

,

,

,

,

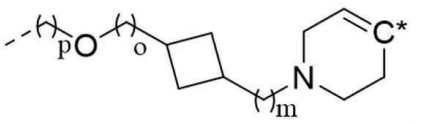

,

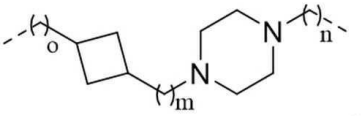

,

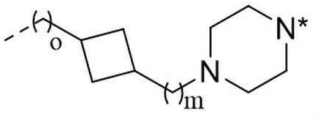

,

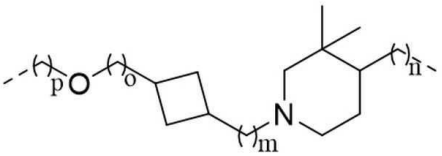

,

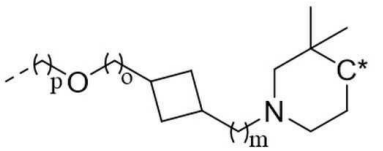

,

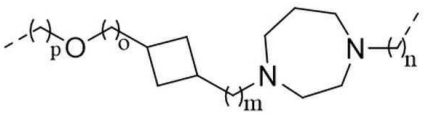

,

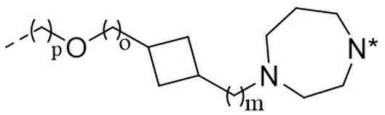

,

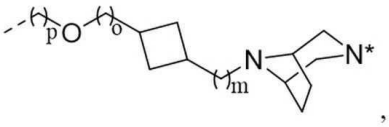

,

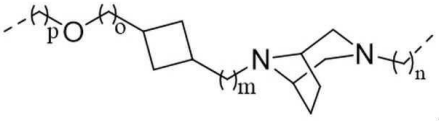

,


,


,


,


, 및


,

식 중:

치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

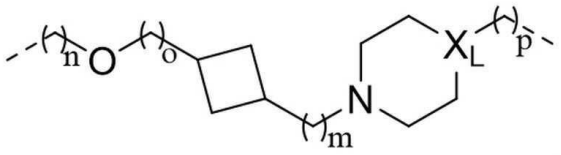
*는 CLM 또는 PTM와 공유되거나 이에 공유 연결되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

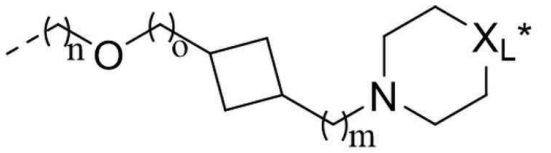
는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

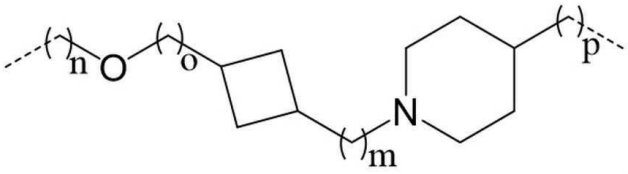
각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)인, 화합물.

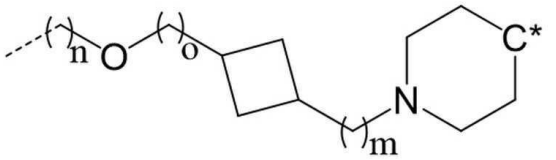
청구항 22

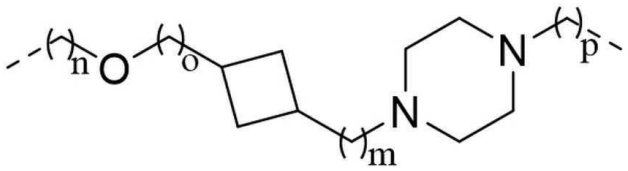
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커는 다음 화학 구조를 갖고:

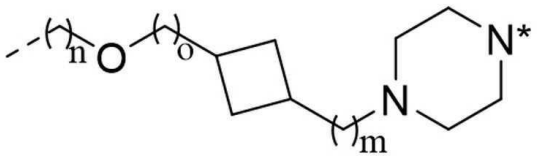

,


,


,


,


,


,

식 중:

X_L은 N 또는 CH기이고;

각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이고;

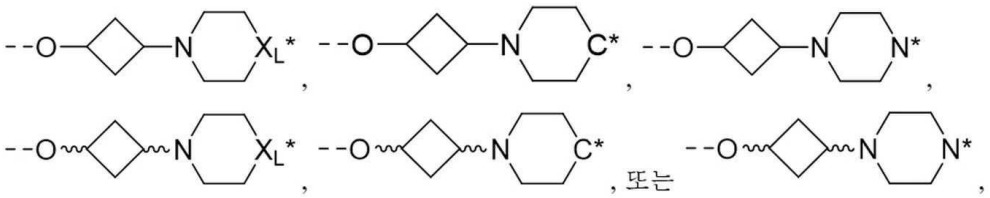
*는 CLM 또는 PTM와 공유되거나 이에 공유 연결되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

화학적 링커는 0~4개의 치환(바람직하게는 0, 1, 또는 2개의 치환)을 포함하고, 각각의 치환은 독립적으로 C_{1-3} 알킬(바람직하게는 메틸)인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학적 링커는 다음 화학 구조를 갖고:



식 중:

X_L은 N 또는 CH기이고;

〰 는 하나가 (R) 구성을 갖고 다른 하나는 (S) 구성을 갖는 입체특이적 결합을 나타내고;

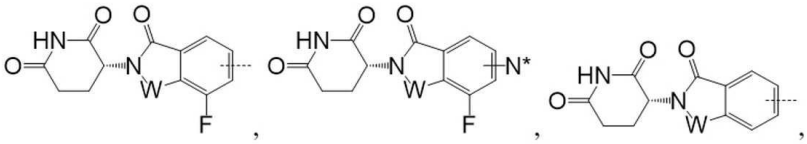
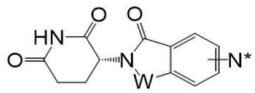
*는 CLM 또는 PTM와 공유되거나 이에 공유 연결되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

⋰ 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

화학적 링커는 0~4개의 치환(바람직하게는 0, 1, 또는 2개의 치환)을 포함하고, 각각의 치환은 독립적으로 C_{1-3} 알킬(바람직하게는 메틸)인, 화합물.

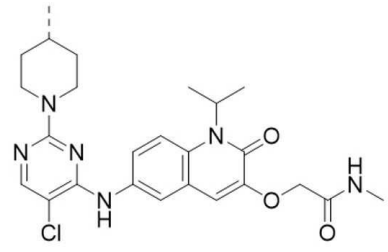
청구항 24

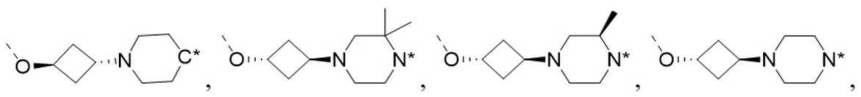
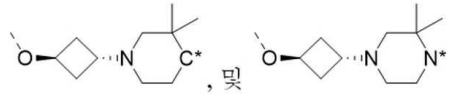
제1항에 있어서,

(a) CLM은  또는  으로 표시되고, 식 중:

CLM의 ⋰ 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

N^*는 화학적 링커기와 공유되는 질소 원자이고;

(b) PTM은  로 표시되고, 식 중 PTM의 ⋰ 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

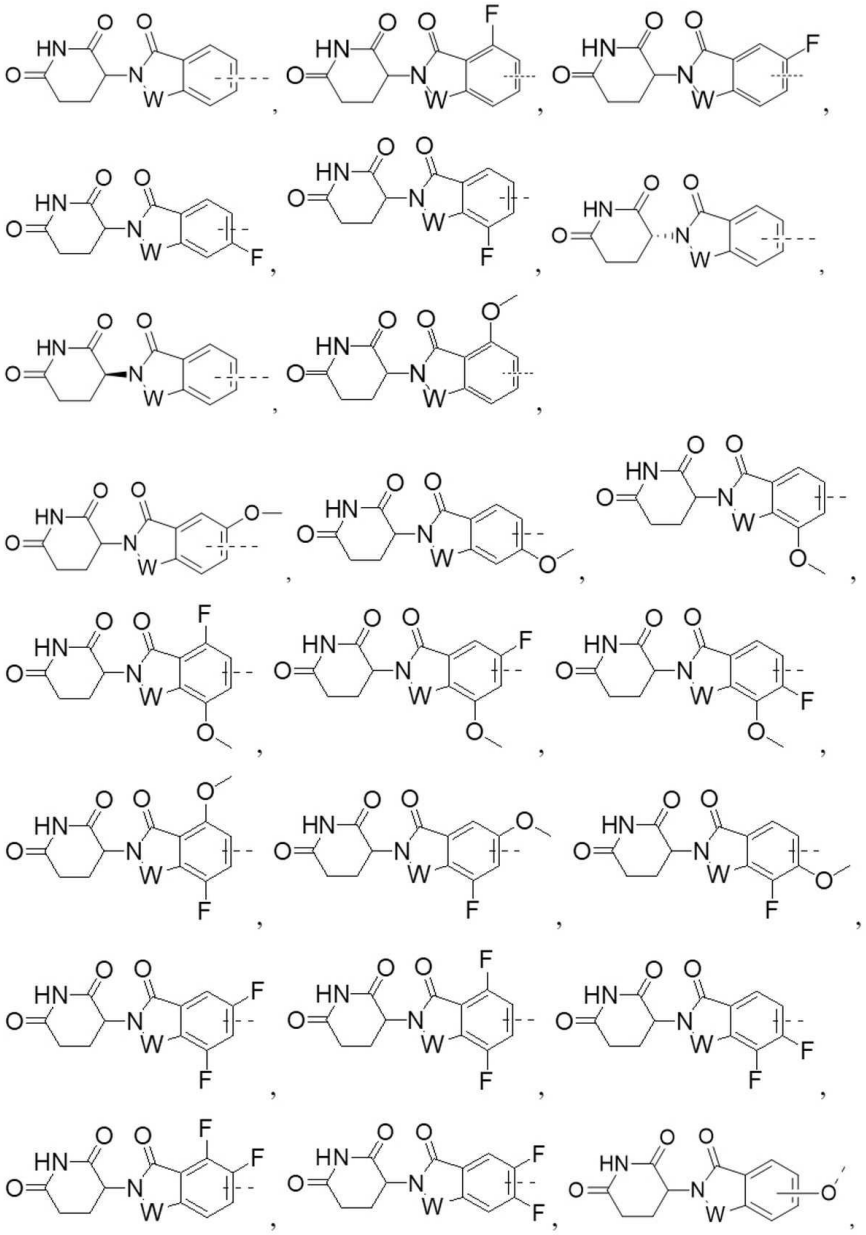
(c) L은 , 및  로부터 선택된 화학적 링커기이고, 식 중 *는 CLM 또는 PTM과 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소 또는 질소)를 나타내고, ⋰ 의 각각은 CLM 또는 PTM에 대한

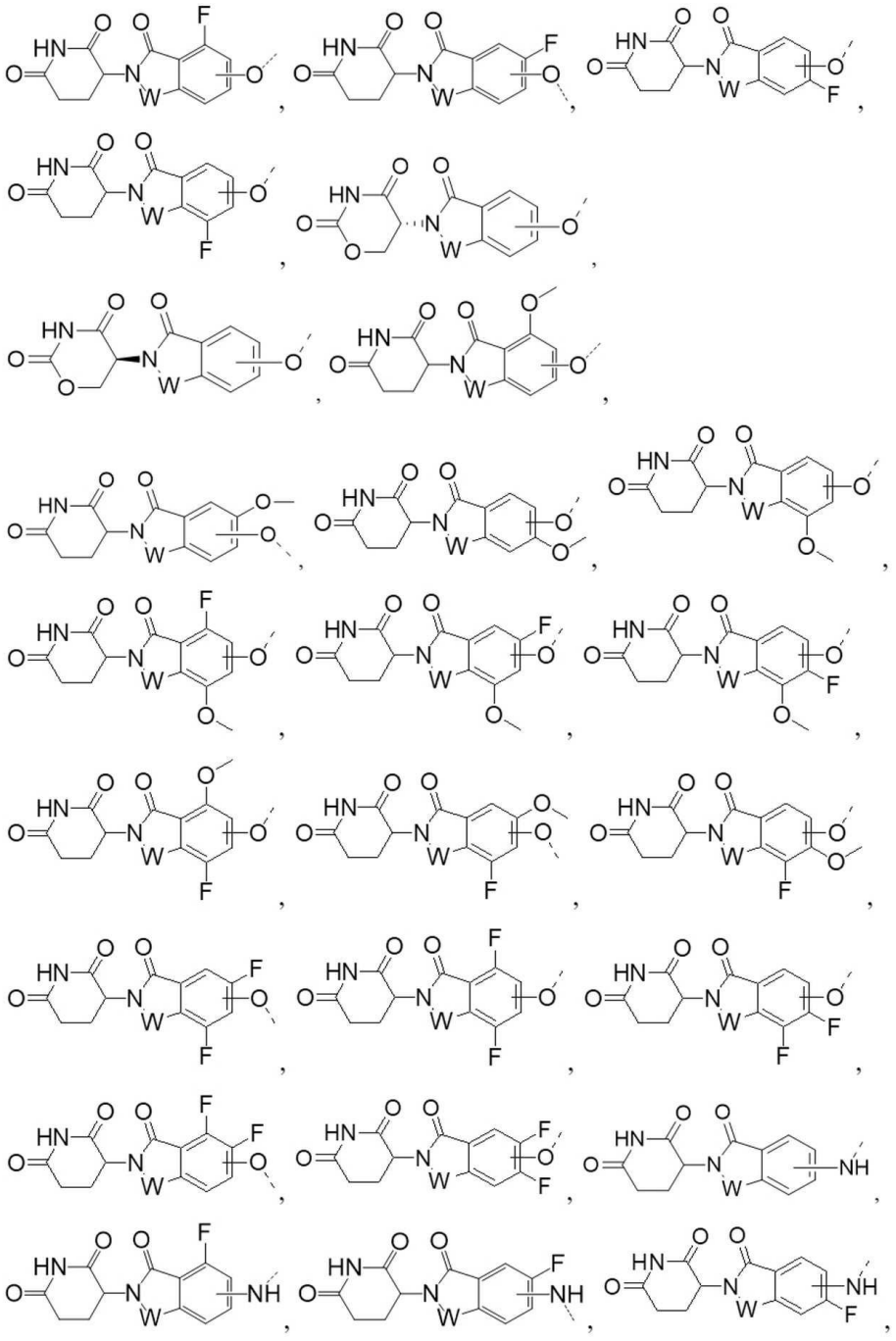
부착 지점을 나타내는, 화합물.

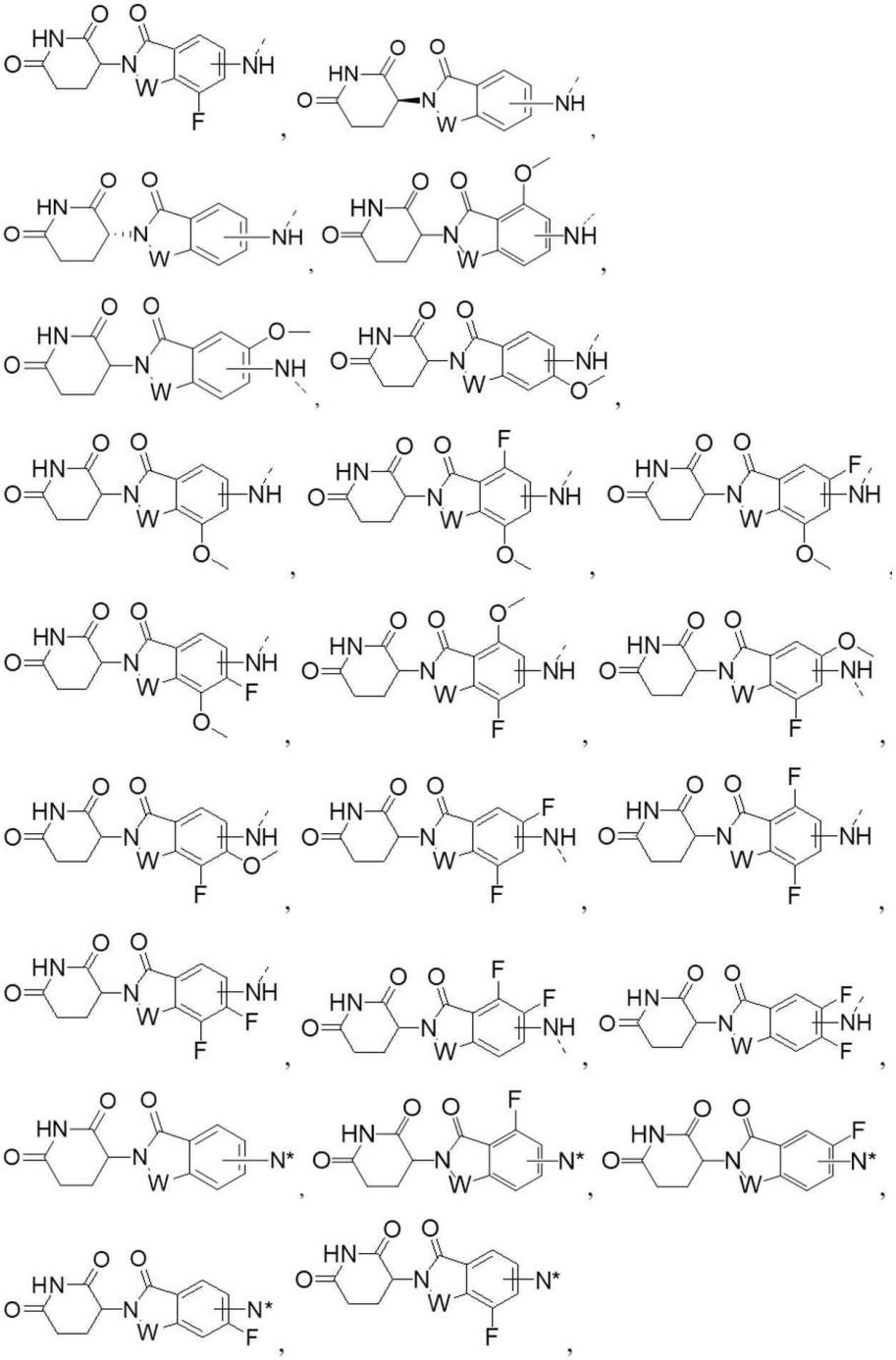
청구항 25

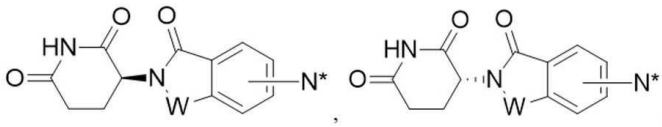
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

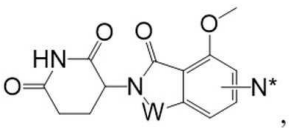
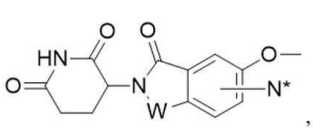
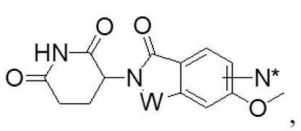
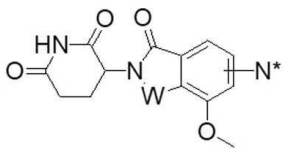
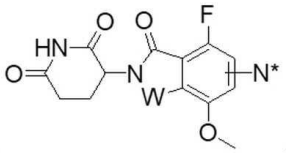
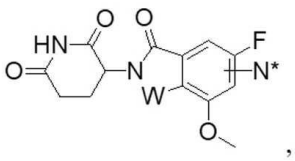
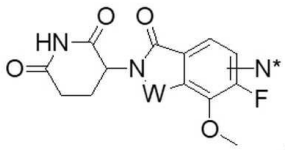
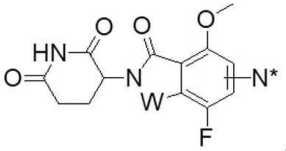
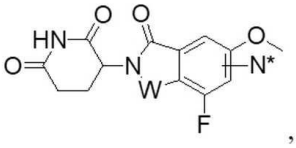
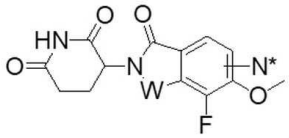
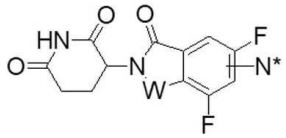
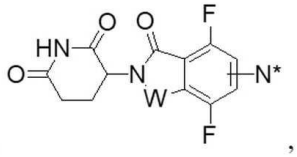
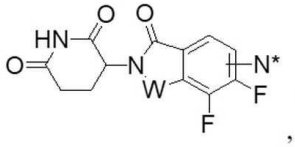
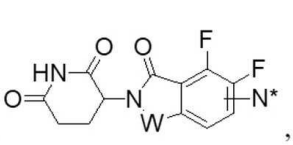
(a) CLM은 다음으로 표시되거나:








,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

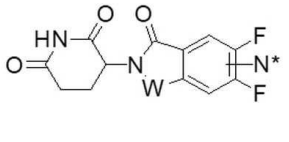
,

,

,

,

,

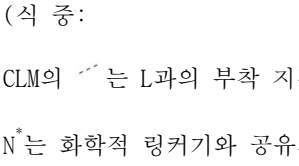
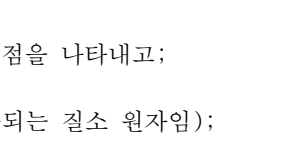
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,또는

,

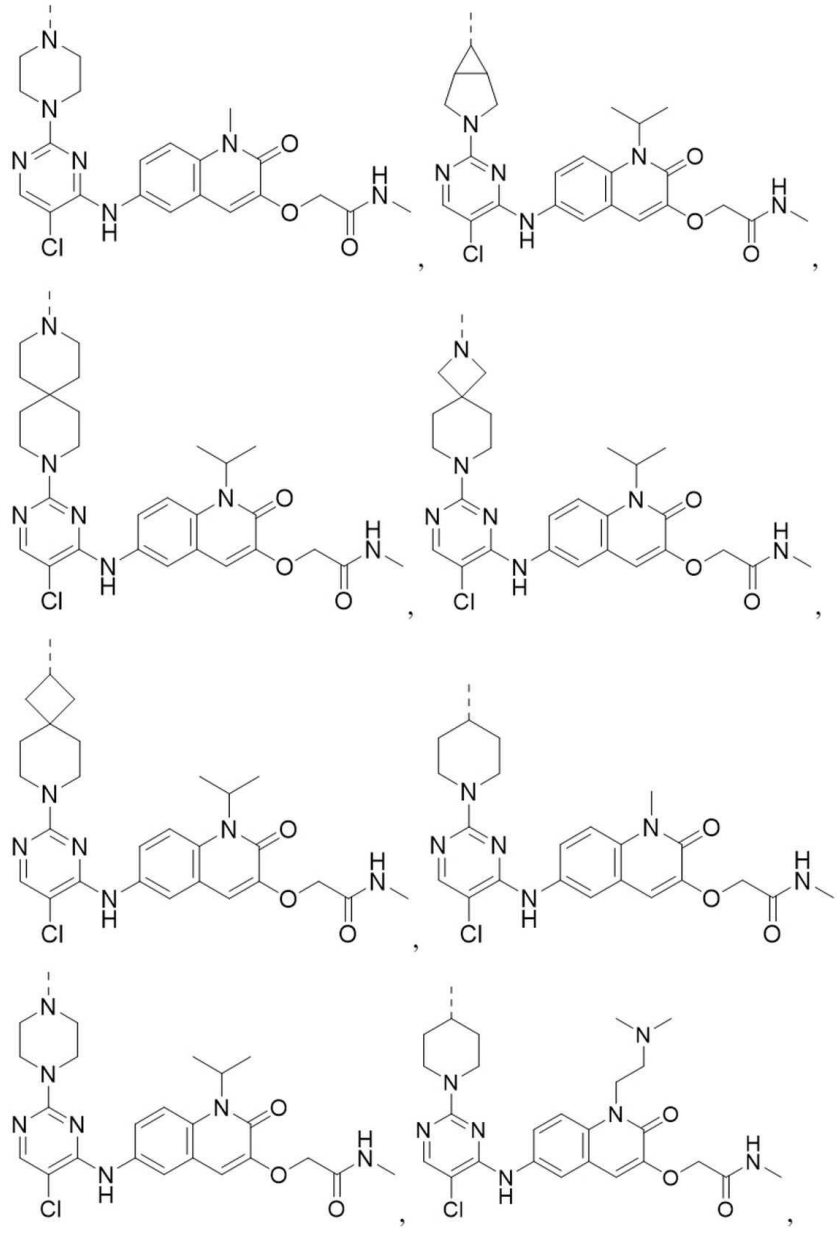
,또는

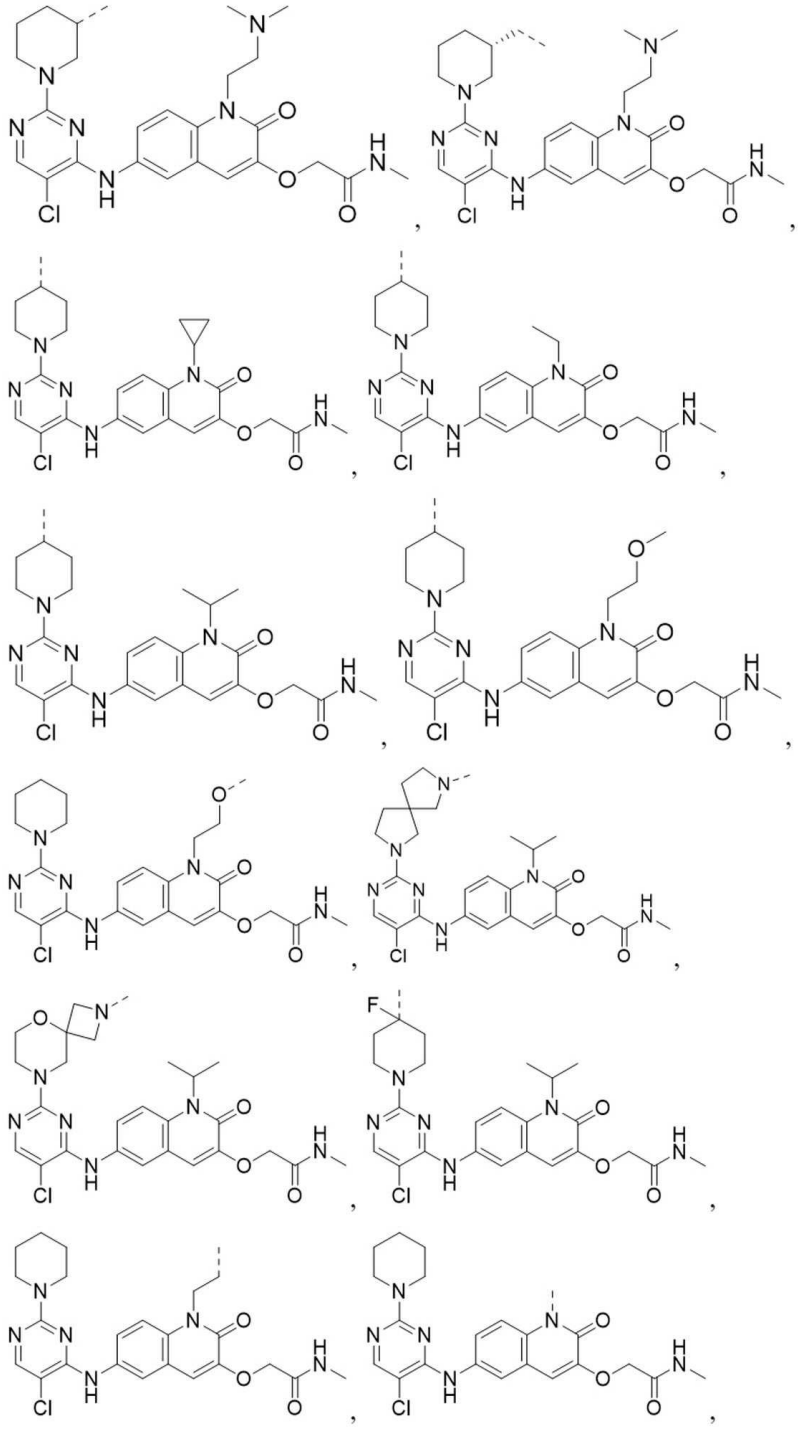
(식 중:

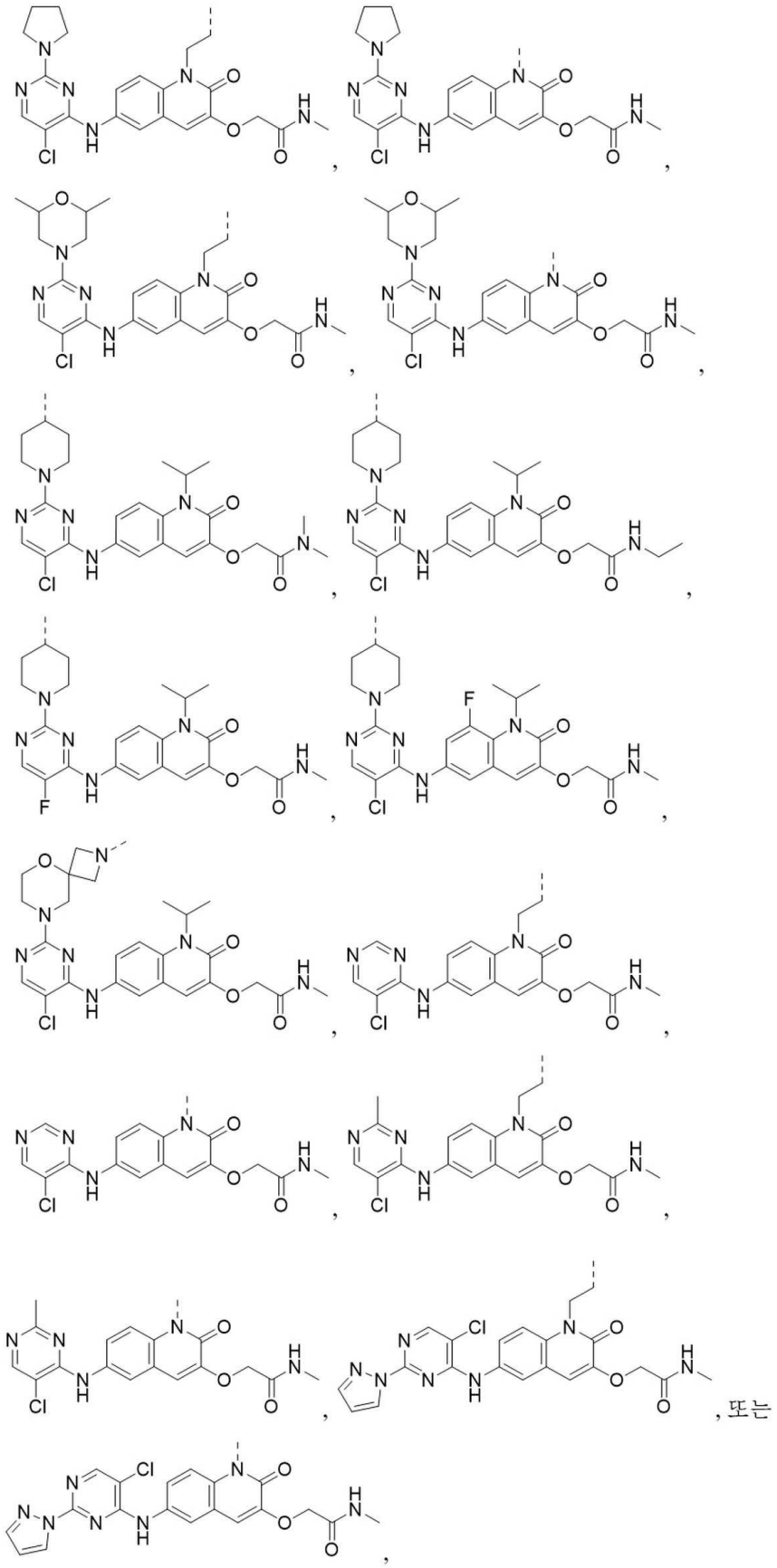
CLM의 ´´´는 L과의 부착 지점을 나타내고;

N*는 화학적 링커기와 공유되는 질소 원자임);

(b) PTM은 다음으로 표시되거나:

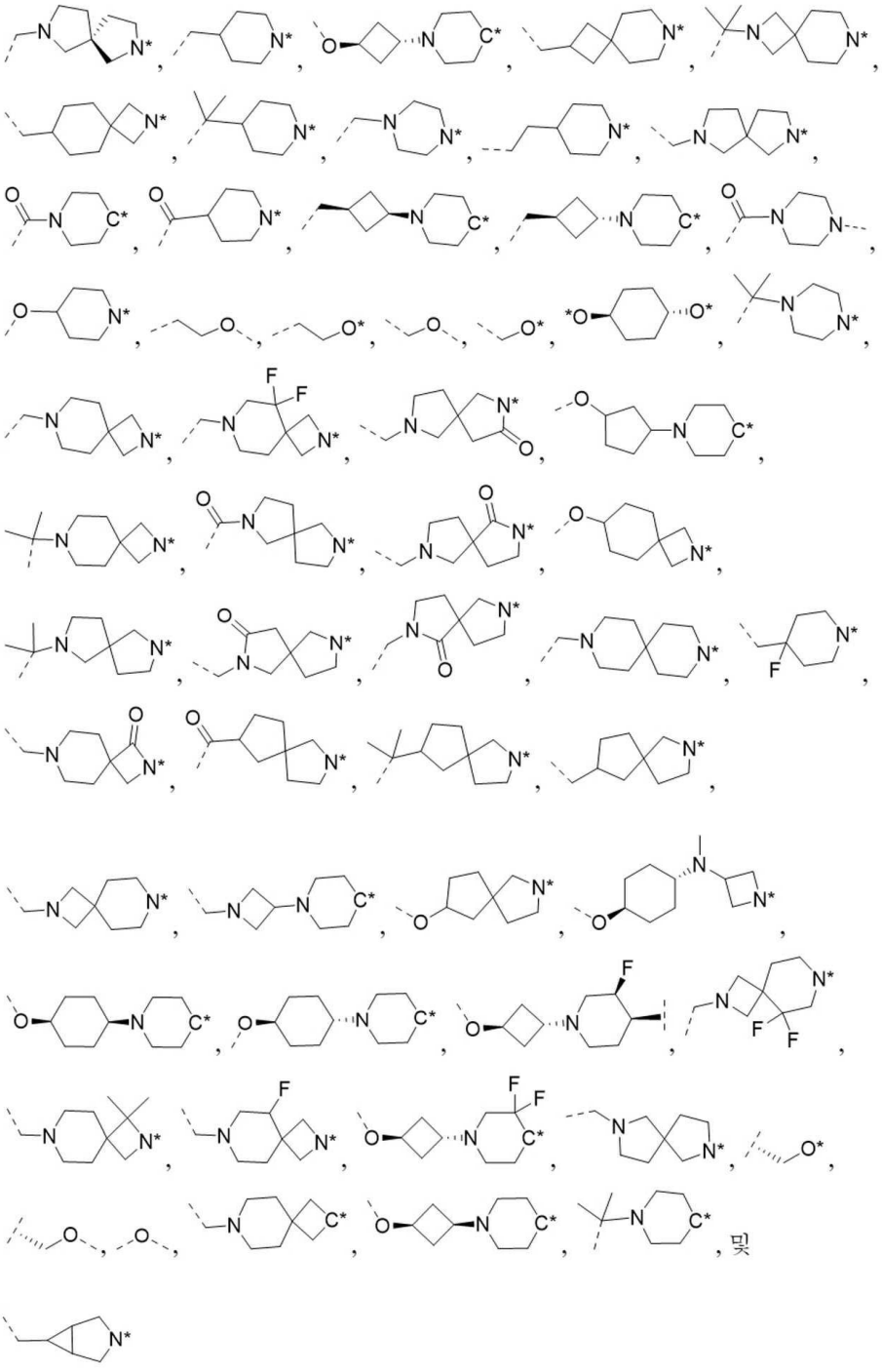






(식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타냄)

(c) L은 다음으로부터 선택된 화학적 링커기이거나:



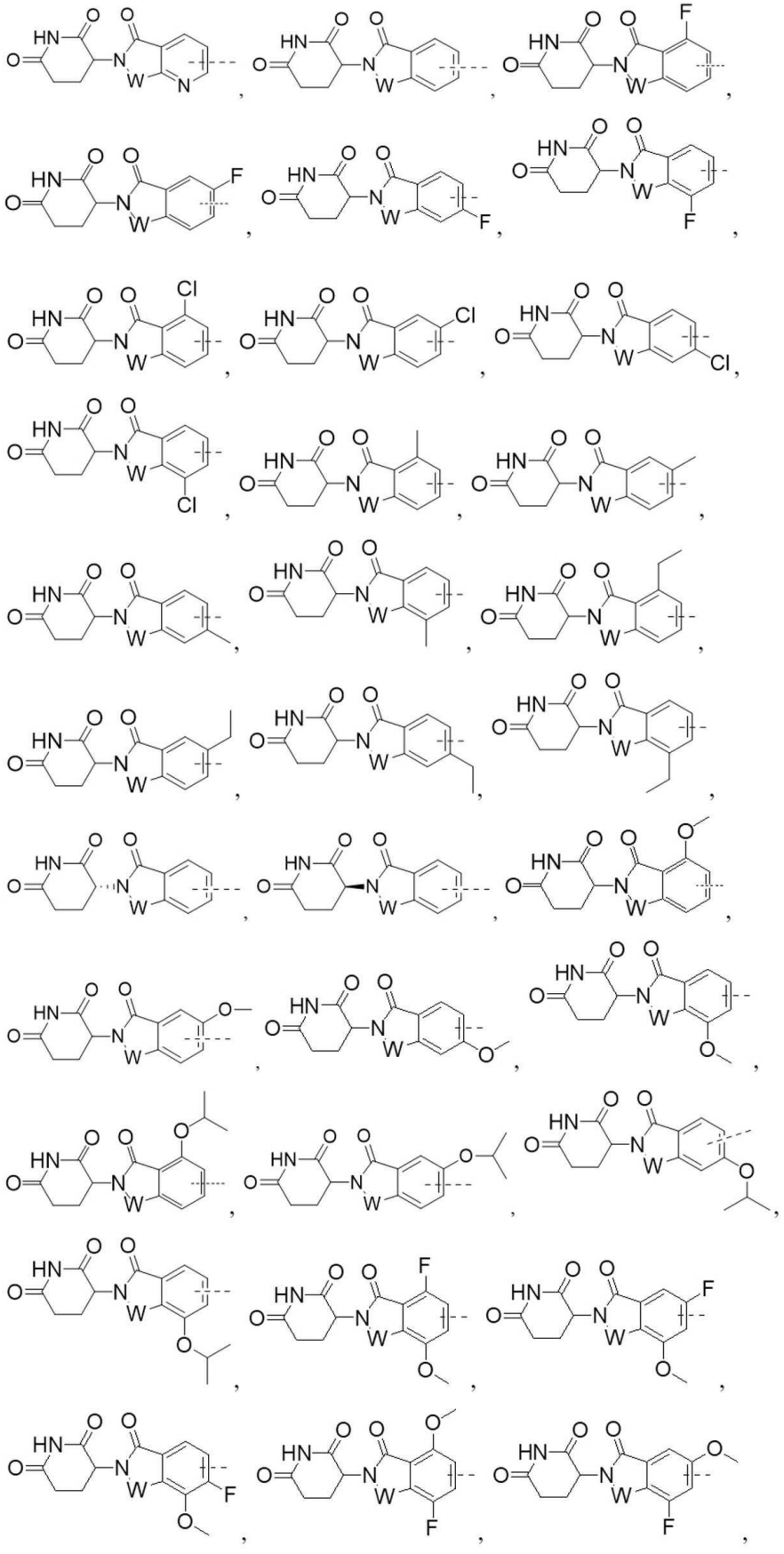
(식 중 *는 CLM 또는 PTM과 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소, 질소, 또는 산소)를 나타내고, , 및 의 각각은 CLM 또는 PTM과의 부착 지점을 나타냄);

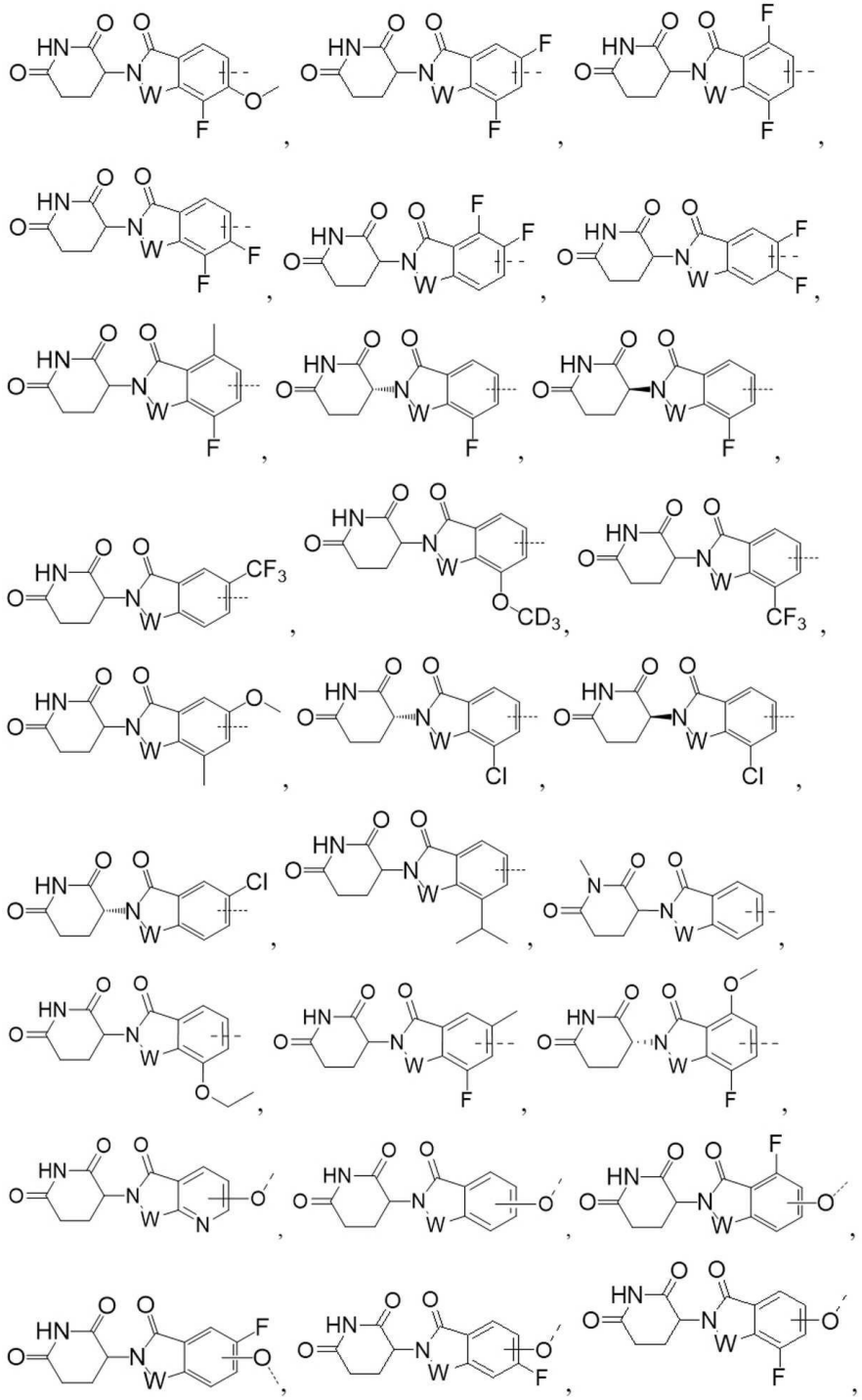
(d) 이들의 조합인, 화합물.

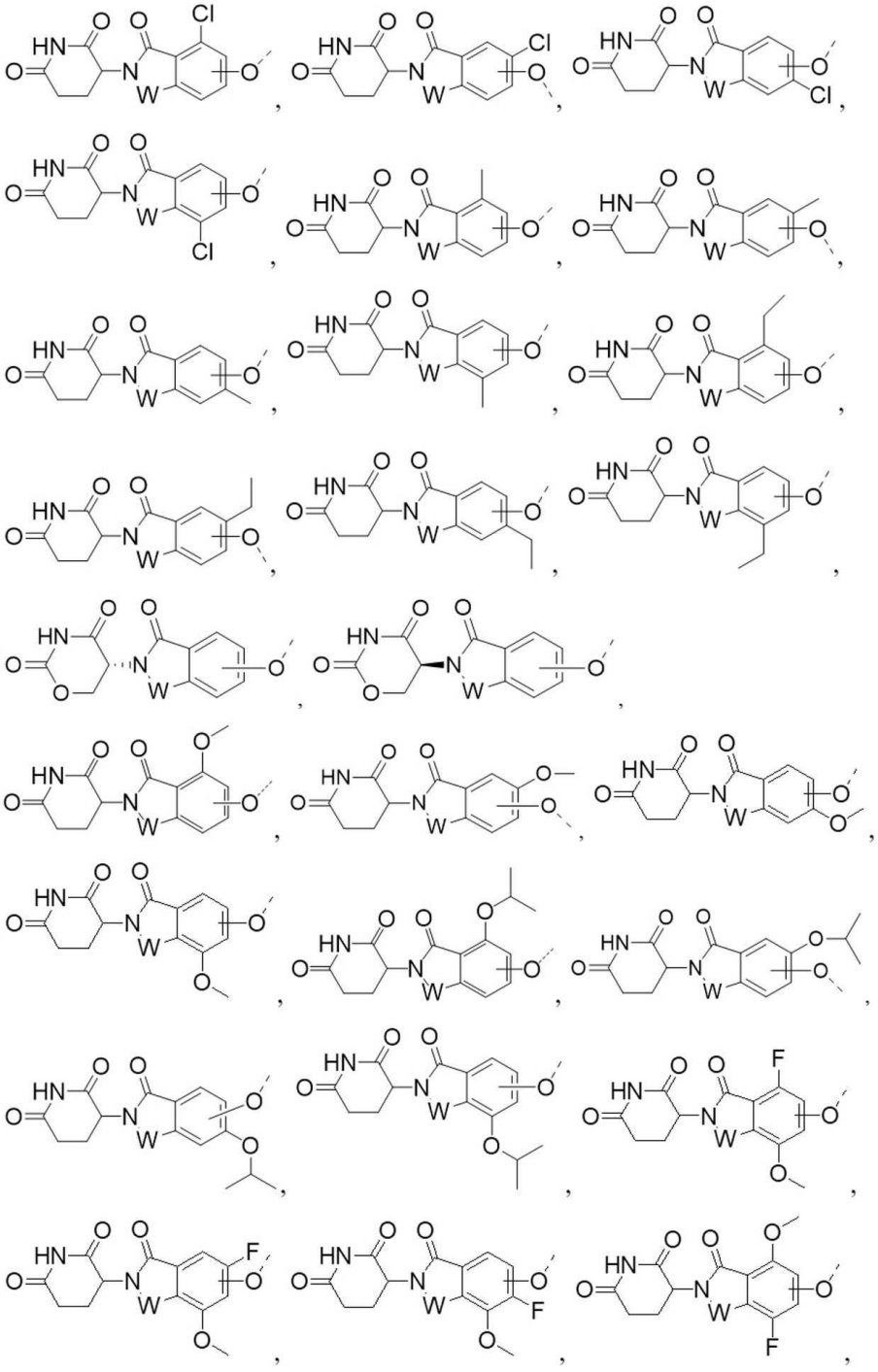
청구항 26

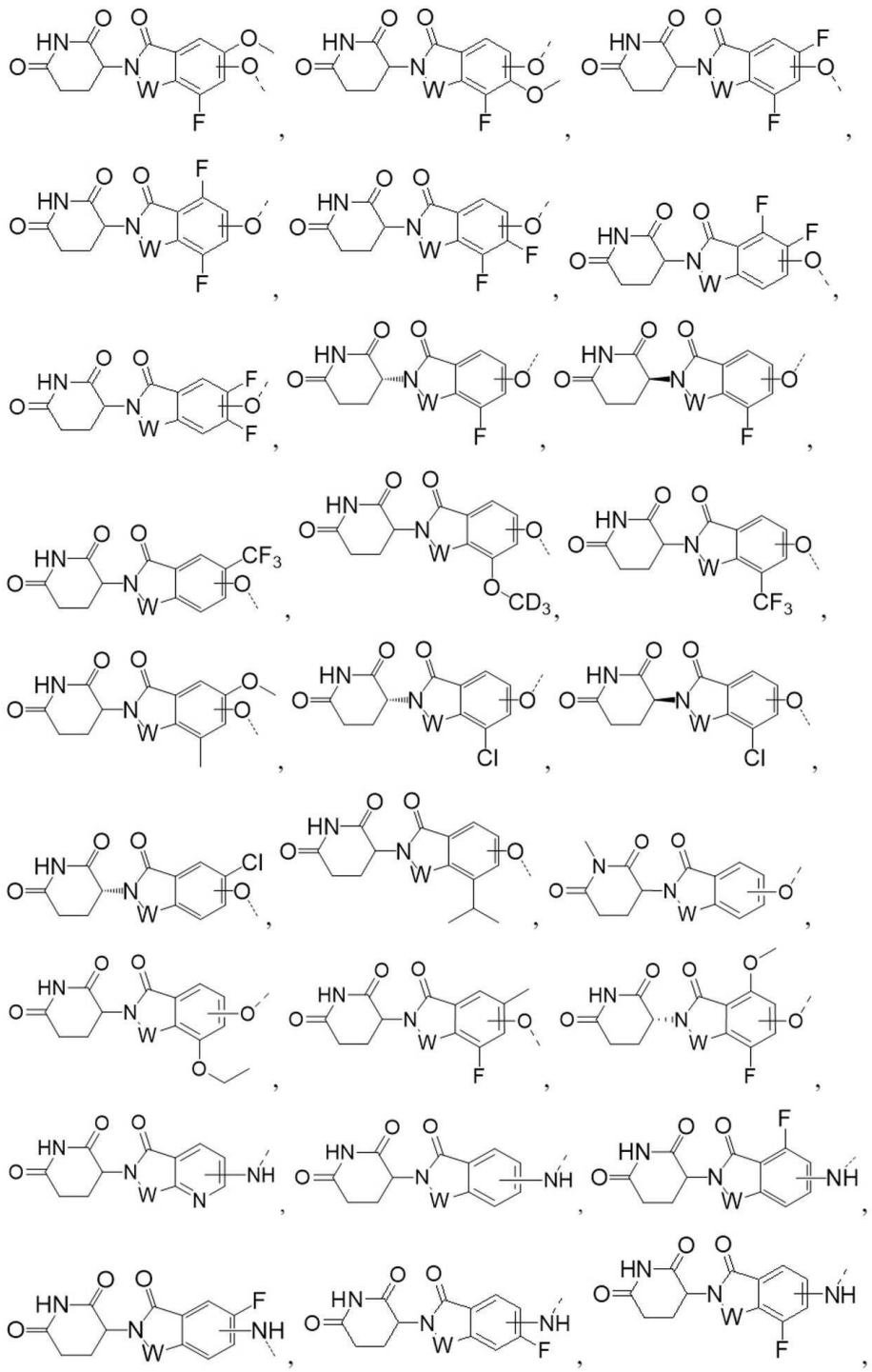
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

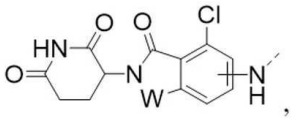
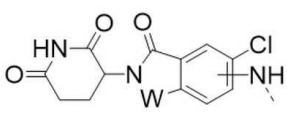
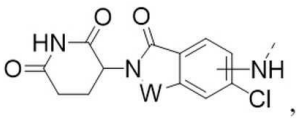
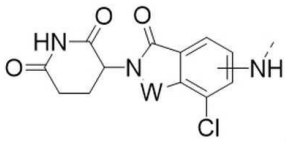
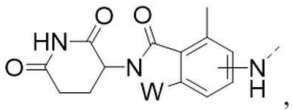
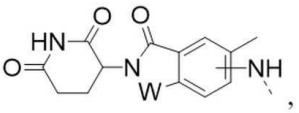
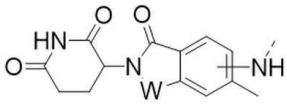
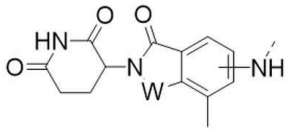
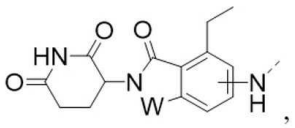
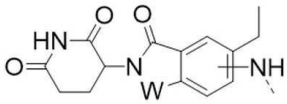
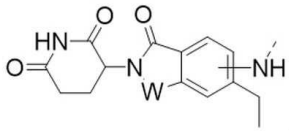
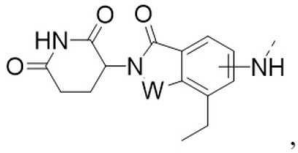
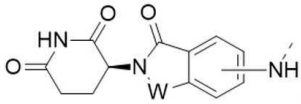
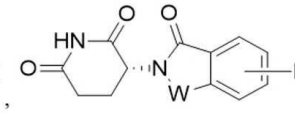
(a) CLM은 다음으로 표시되고:





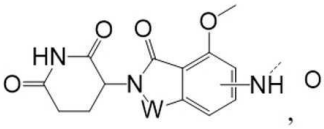
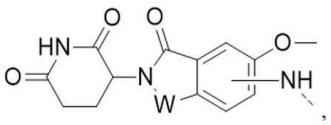
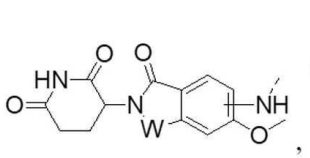
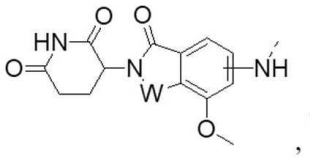
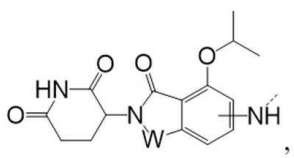
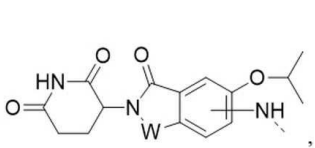
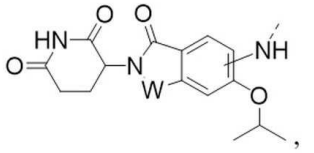
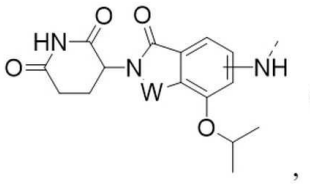
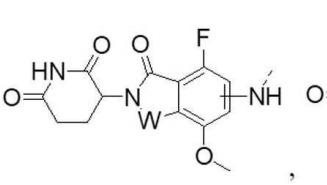
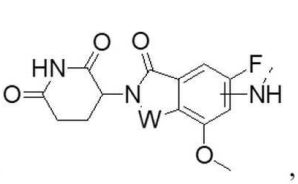


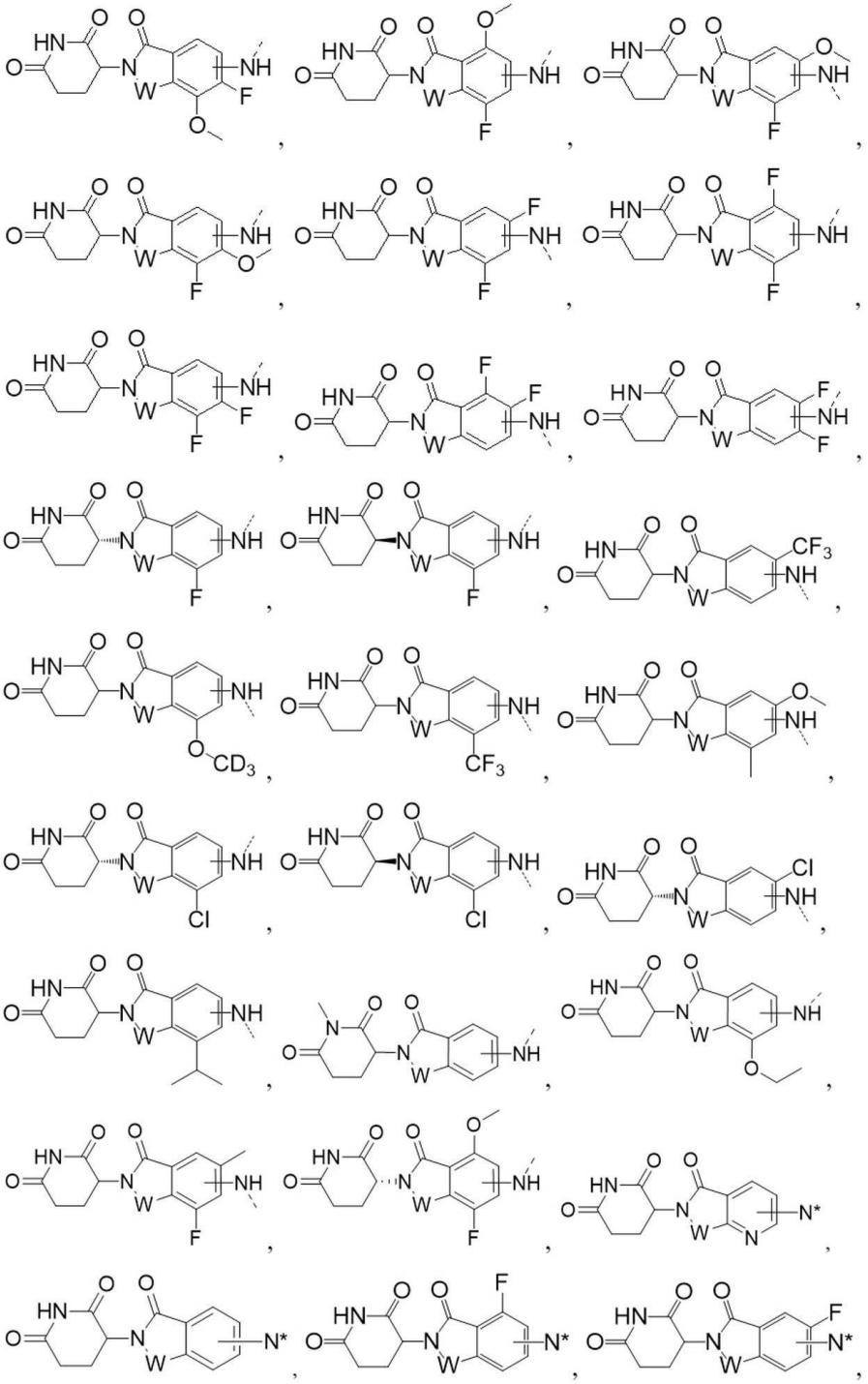


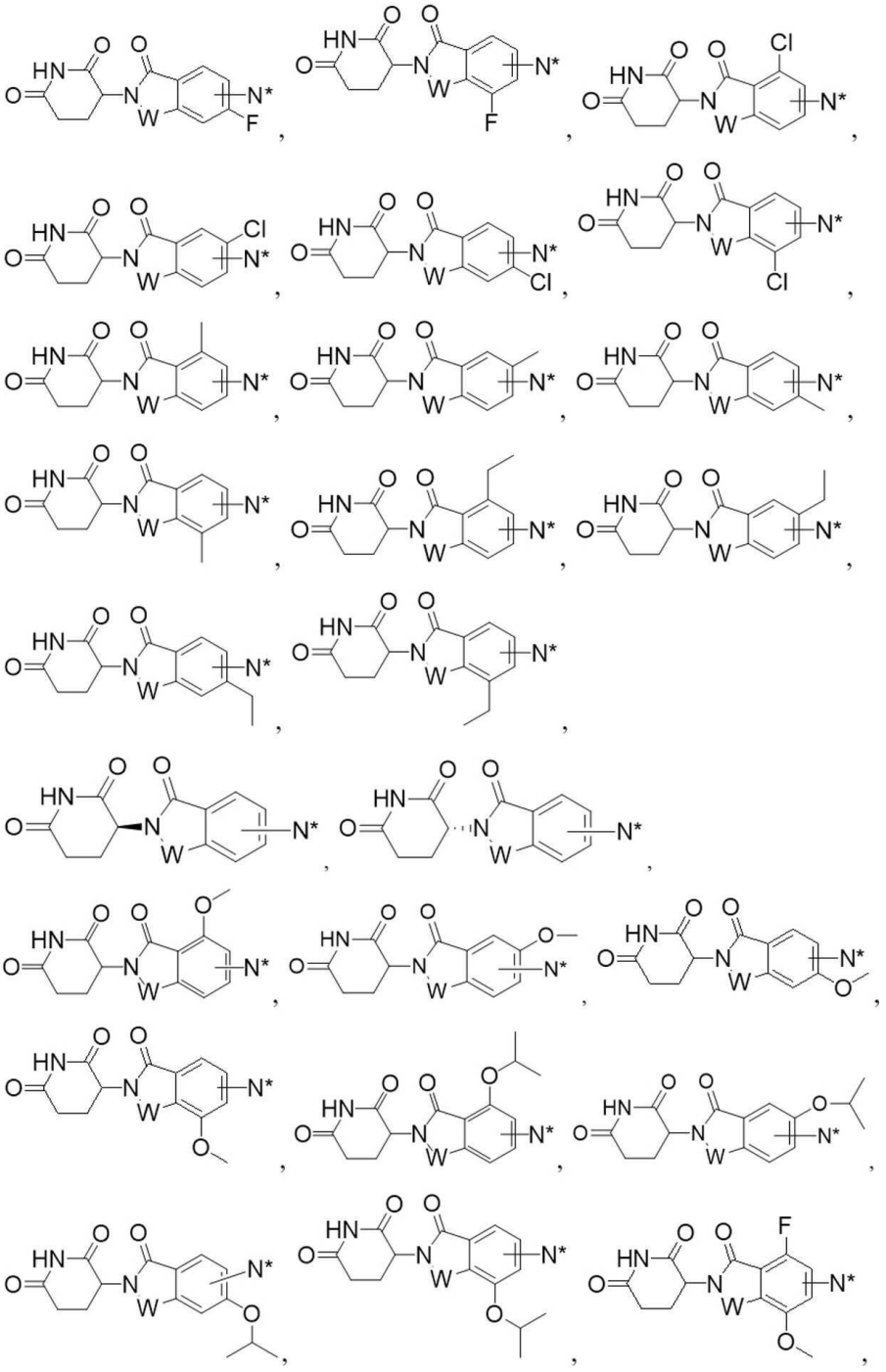

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

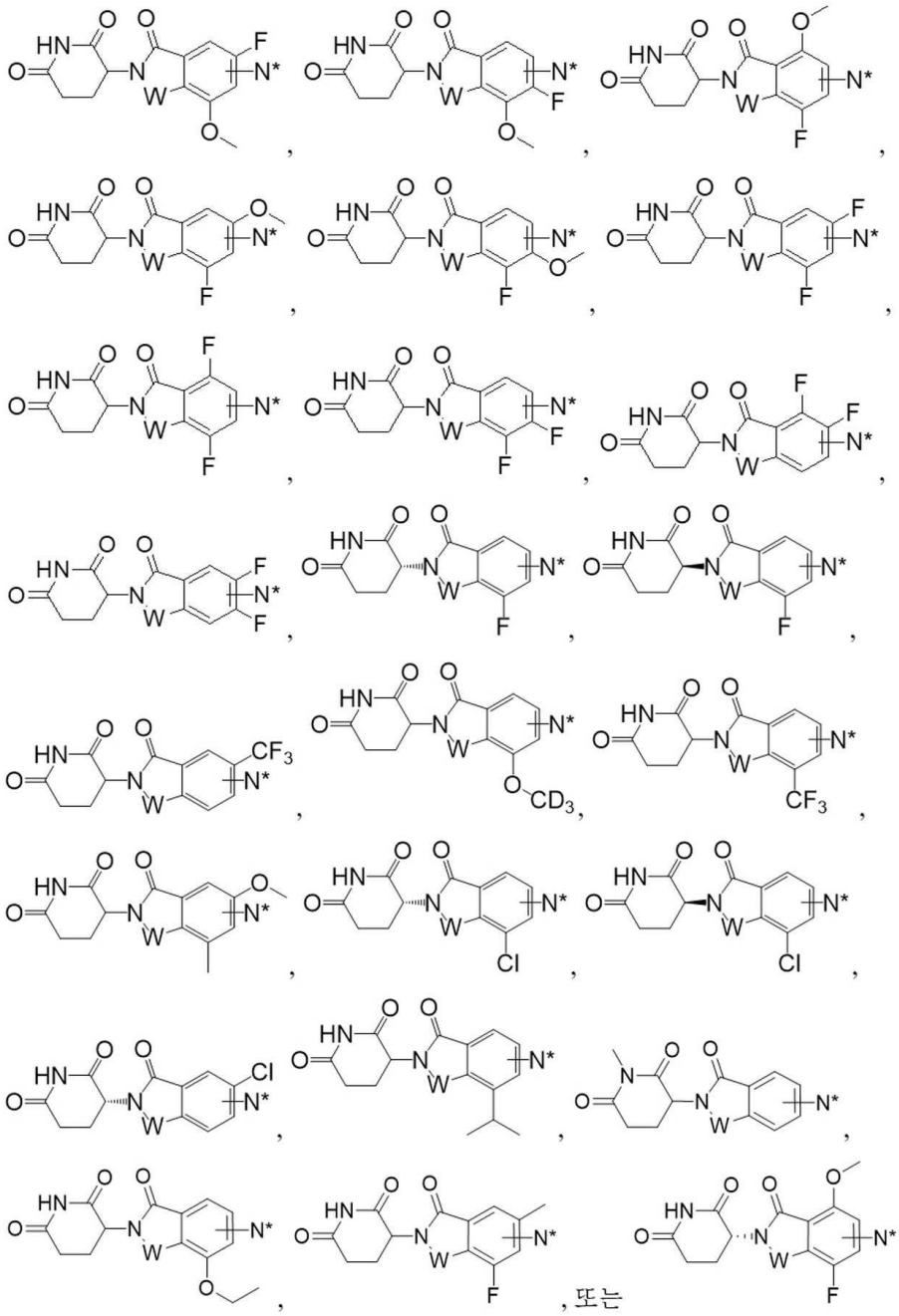
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



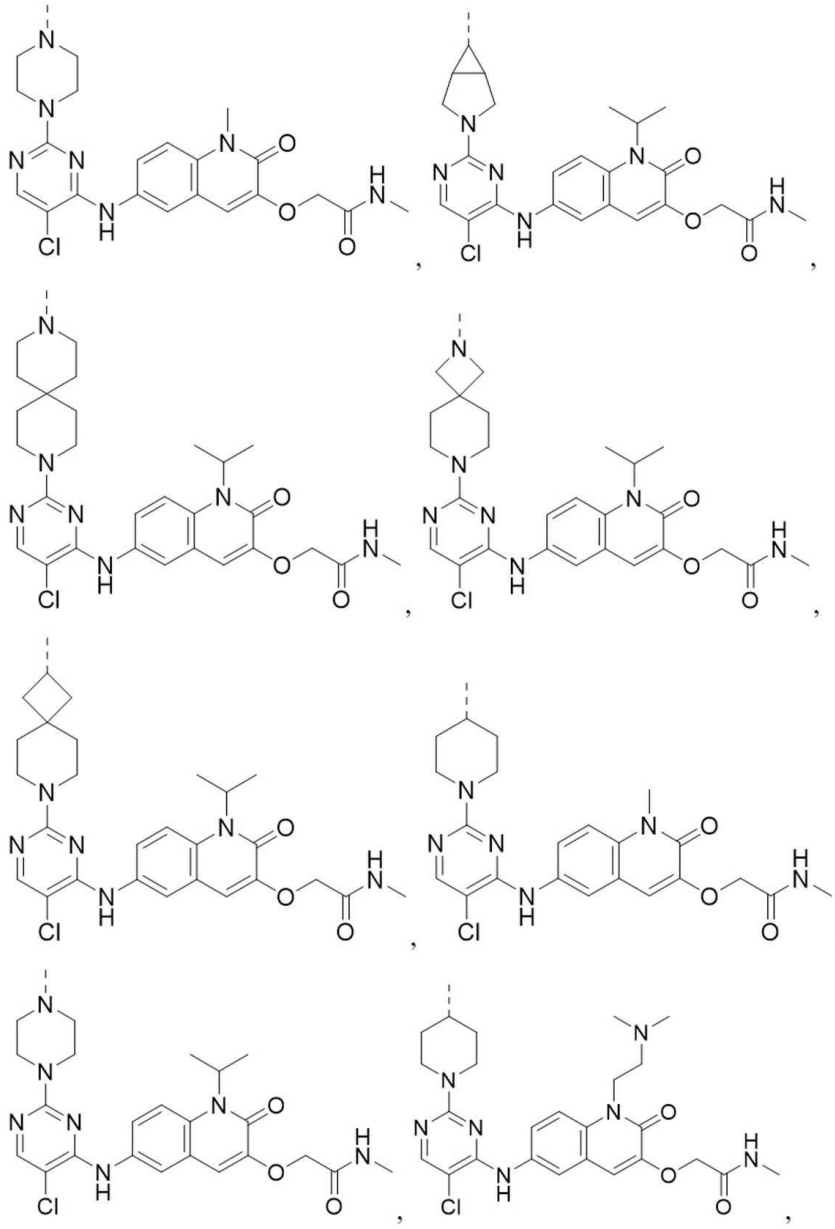


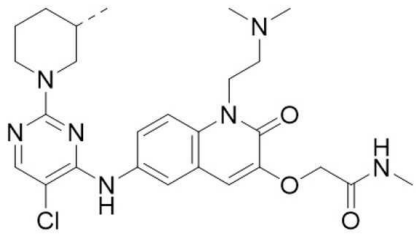
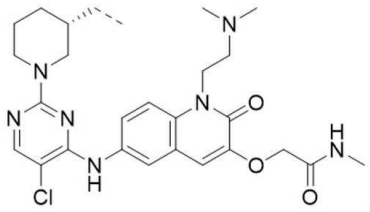
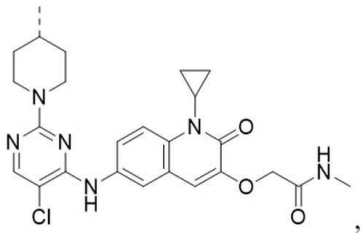
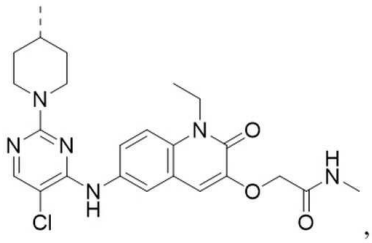
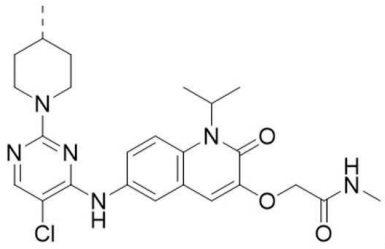
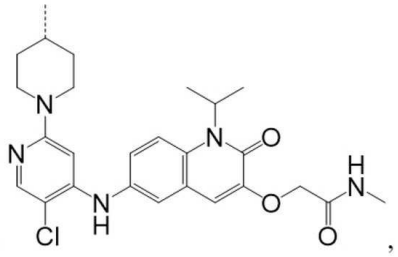
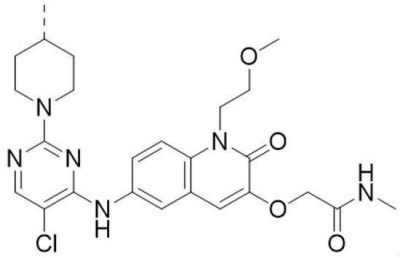
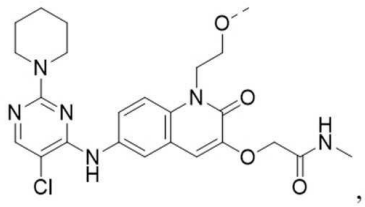
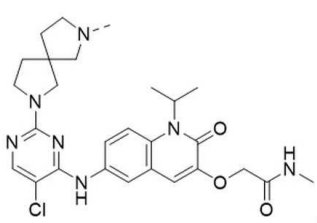
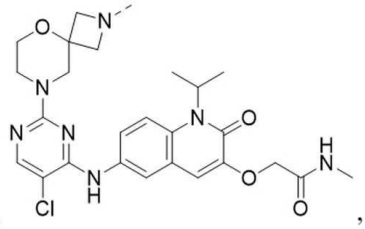


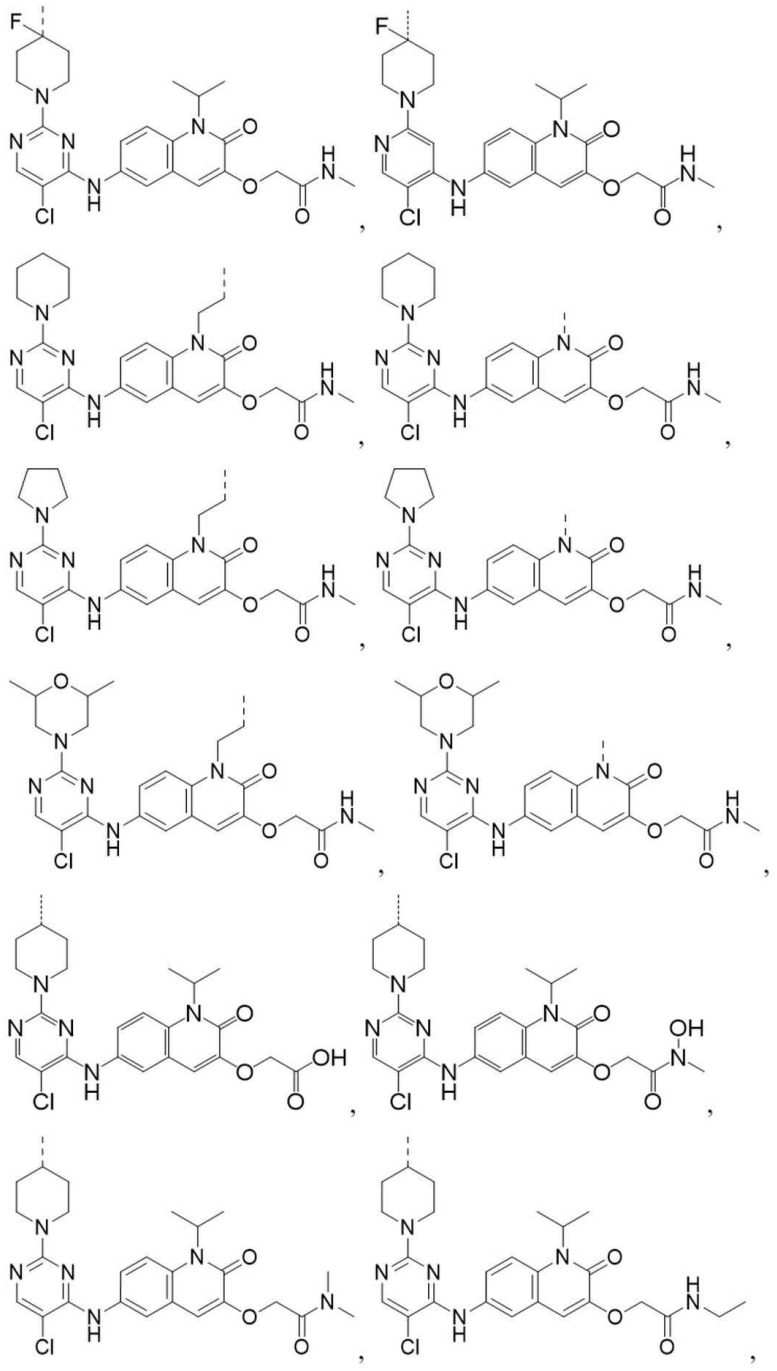
(식 중 CLM의 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

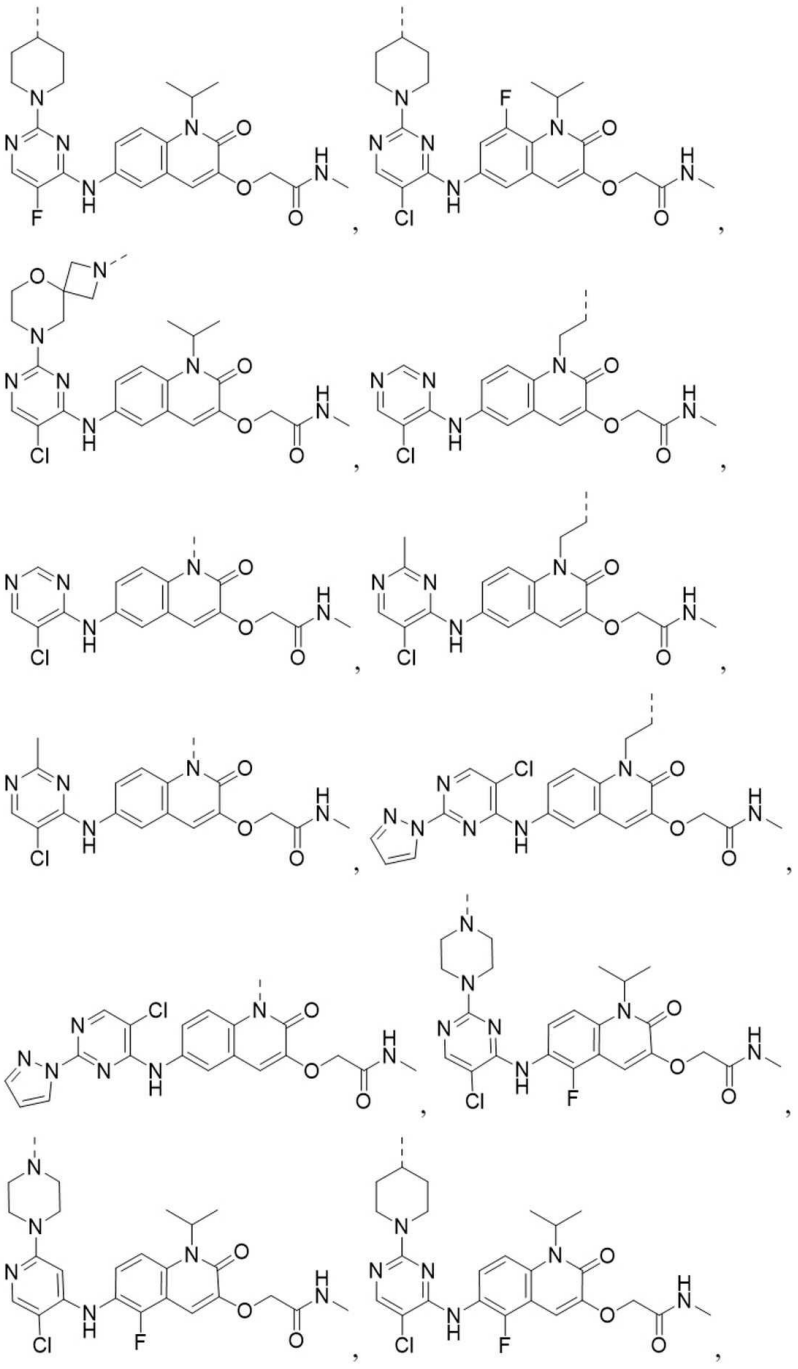
N^*는 화학적 링커기와 공유되는 질소 원자임);

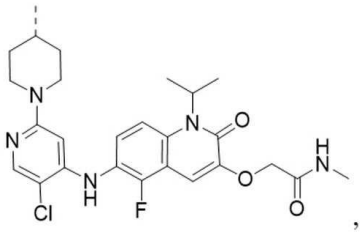
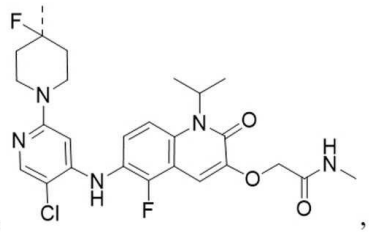
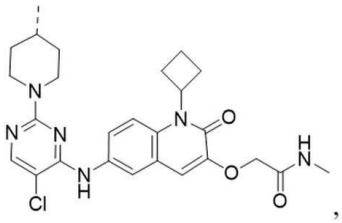
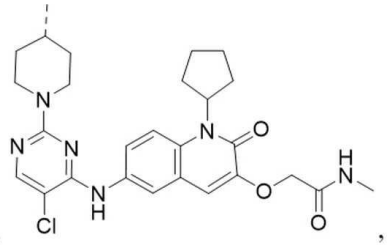
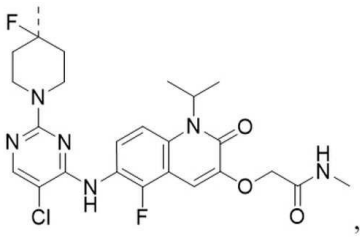
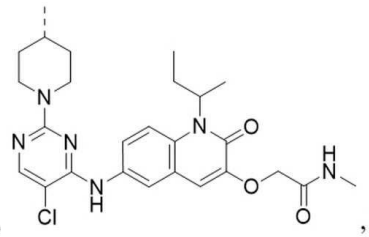
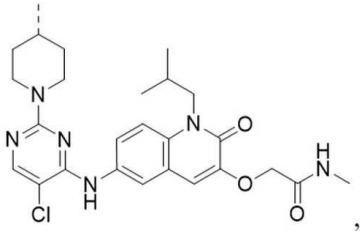
(b) PTM은 다음으로 표시되고:




,

,

,

,

,

,

,

,

,


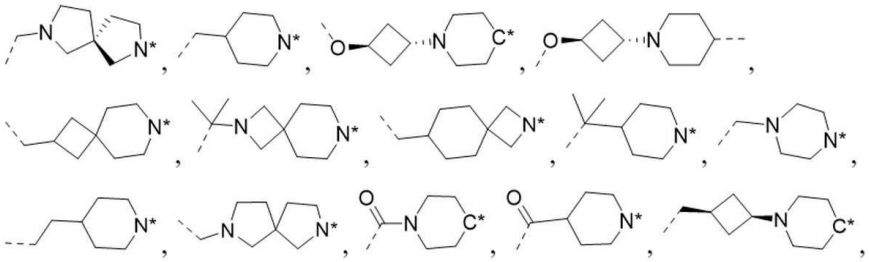


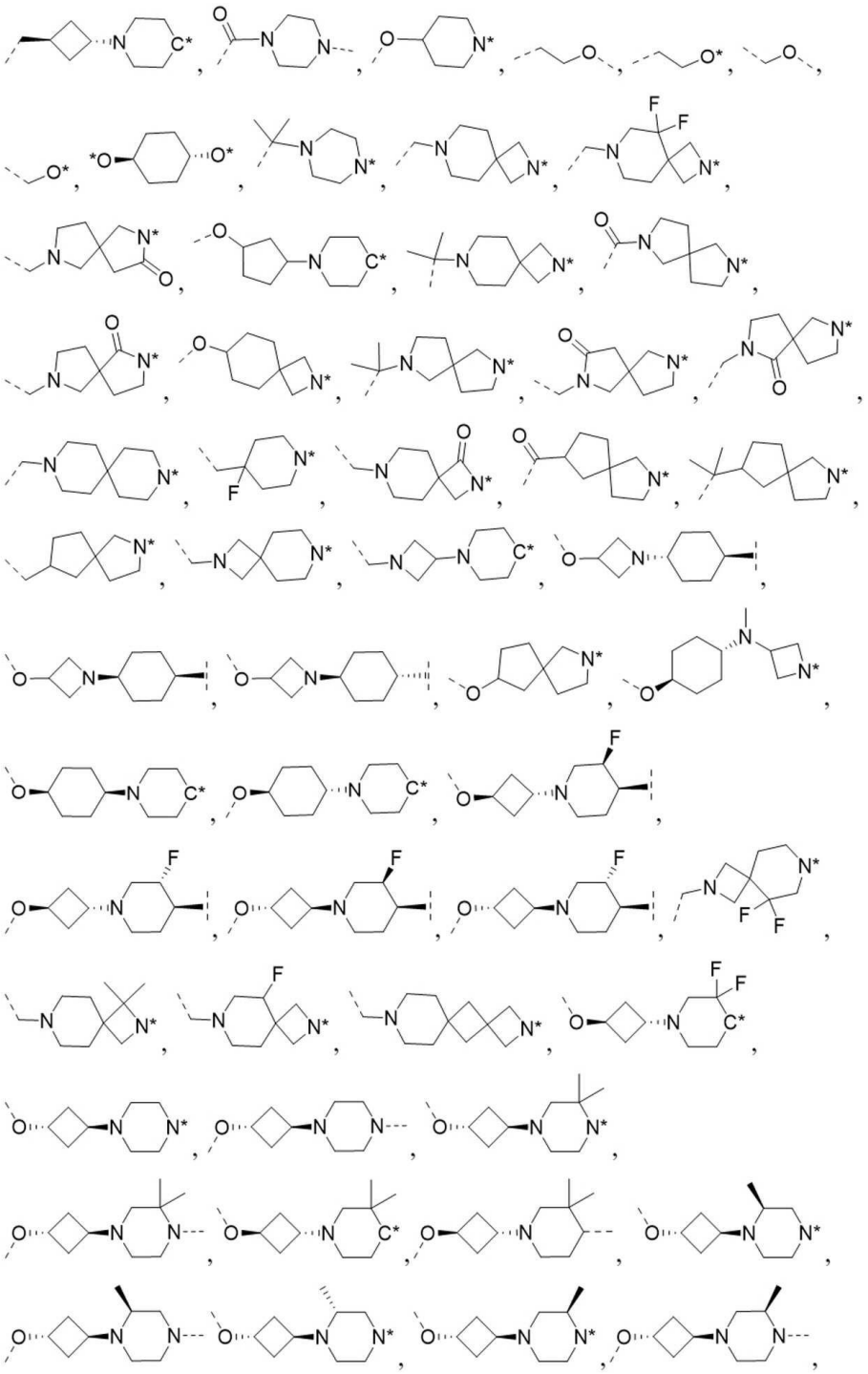


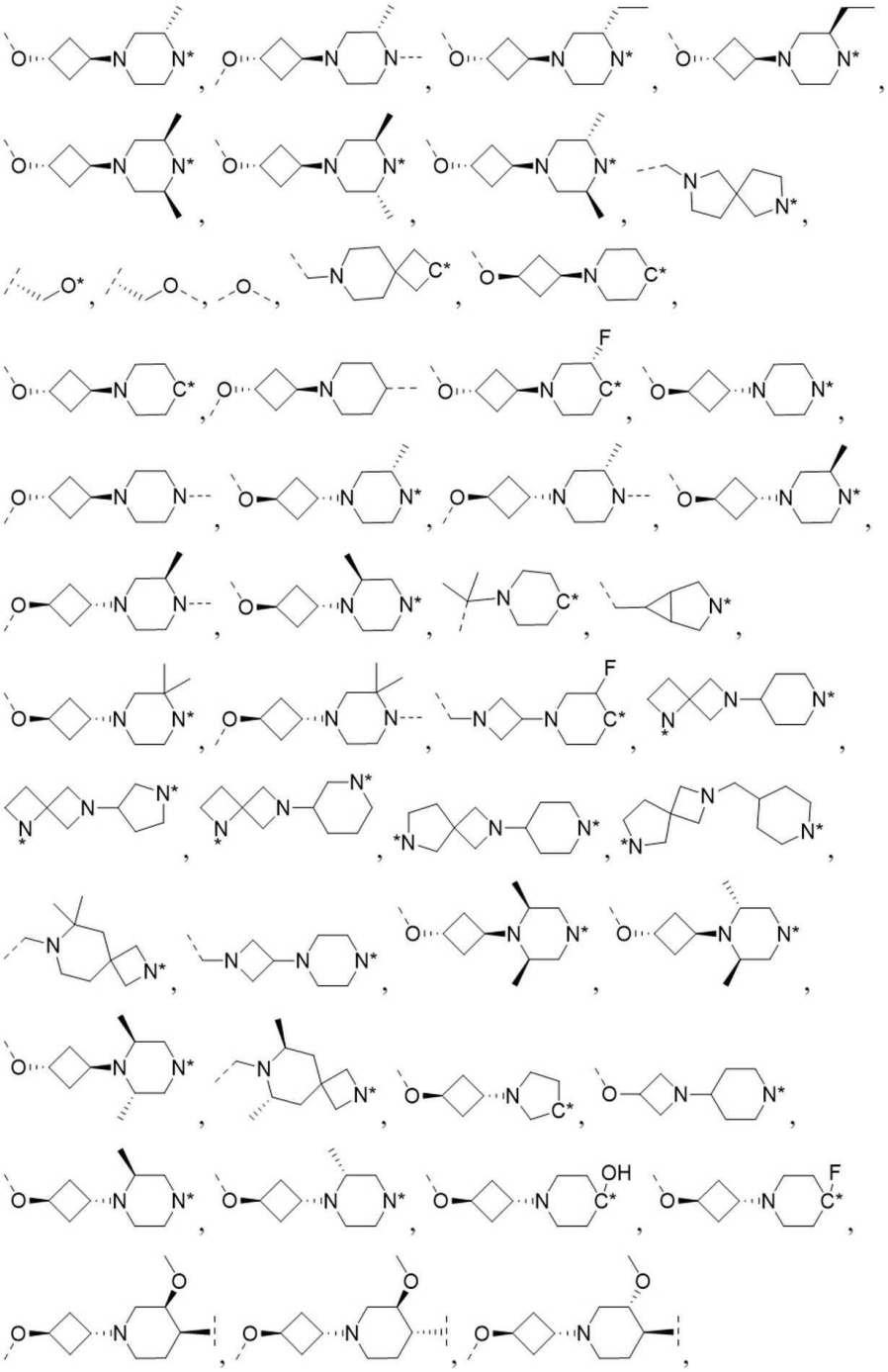

,

,

,

,

,

, 또는

,

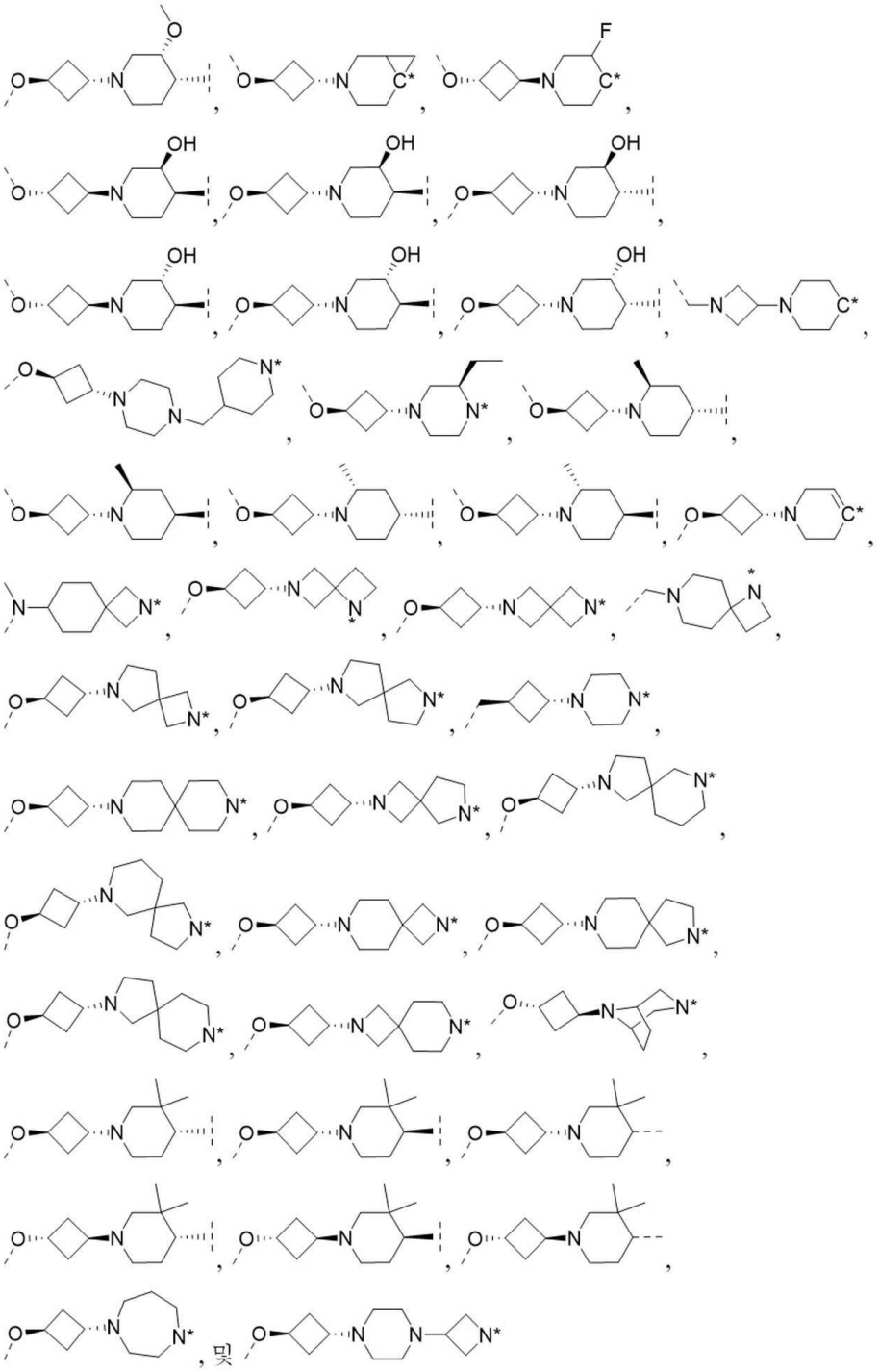
(식 중 PTM의 는 L과의 부착 지점을 나타냄);

(c) L은 다음으로부터 선택된 화학적 링커기이거나:









(식 중 *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소, 질소, 또는 산소)이고,



의 각각은 CLM 또는 PTM과의 부착 지점을 나타냄);

(d) 이들의 조합인, 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서,

PTM 중 적어도 하나는 표 1~3의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 화합물 1~431로부터 선택된) PTM이고;

CLM 중 적어도 하나는 표 1~3의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 화합물 1~431로부터 선택된) CLM이고;

L 중 적어도 하나는 표 1~3의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 화합물 1~431로부터 선택된) L인, 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 1~3, 5~9, 11~22, 25~28, 31, 34~29, 41, 44~56, 58~62, 64~69, 71~117, 119~140, 144~147, 151, 155, 156, 159~212, 214, 216~219, 221, 222, 224~227, 229~242, 244~248, 250~255, 257~260, 262~269, 272, 273, 275, 277~280, 282~287, 289~295, 297~302, 304~329, 332~339, 342~351, 353~358, 360~369, 371~377, 379~397, 399~403, 405~407, 409~411, 및 414~431로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 4, 10, 29, 30, 32, 40, 42, 43, 57, 63, 40, 118, 150, 152, 154, 157, 158, 213, 215, 220, 223, 228, 243, 249, 256, 261, 274, 276, 281, 288, 303, 330, 331, 340, 341, 352, 359, 370, 378, 404, 408, 412, 및 413으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 23, 24, 33, 141~143, 148, 및 153으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 149, 270, 271, 296, 및 398로부터 선택되는, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 이작용성 화합물의 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 조성물은 추가의 생리활성제 또는 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 또 다른 이작용성 화합물 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 추가의 생리활성제는 항암제인, 조성물.

청구항 35

대상에서 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물로서, 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하고, 상기 방법은 상기 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화합물은 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적인, 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 비정상적인 BCL6 발현 및/또는 활성과 연관되는, 조성물.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 비정상적인 BCL6 발현 및/또는 활성과 연관된 암인, 조성물.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 편평-세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 신세포 암종, 방광 암, 장암, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 식도암, 두암, 신장암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암; 백혈병; 양성 임프종, 악성 림프종, 버킷 림프종, 비-호지킨 림프종, 양성 흑색종, 악성 흑색종, 골수증식성 질환, 육종, 유잉 육종, 혈관 육종, 카포시 육종, 지방 육종, 근육

육종, 말초신경 상피종, 활액 육종, 신경아 교종, 성상 세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종, 교모세포종, 신경아세포종, 신경절세포종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체세포종, 수막종, 수막 육종, 신경 섬유종, 및 신경초종, 전립선암, 자궁암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 위암, 흑색종, 암육종, 호지킨병, 빌름스 종양, 기형 종양, 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, 거대 B-세포 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 또는 비소세포 폐암인, 조성물.

청구항 39

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 또는 비소세포 폐암인, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 개시는 MODULATORS OF BCL6 PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE라는 명칭으로 2021년 4월 16일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/175,678호에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 동 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 통합된다.

[0003] **참조에 의한 통합**

[0004] 2020년 10월 16일에 출원된 미국 특허 출원 제17/073,135호; 및 2017년 10월 11일에 출원되어 미국 특허 출원 공개 제2018/0099940호로서 공개된 미국 특허 출원 제15/730,728호; 및 2015년 4월 14일에 출원되어 미국 특허 출원 공개 제2015/0291562호로서 공개된 미국 특허 출원 제14/686,640호; 및 2015년 7월 6일에 출원되어 미국 특허 출원 공개 제2016/0058872호로서 공개된 미국 특허 출원 제14/792,414호는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 또한, 본원에서 인용된 모든 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본 명세서는 표적 단백질 결합 모이어티 및 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티를 포함하는 이작용성 화합물 및 관련된 사용 방법을 제공한다. 이작용성 화합물은, 본 개시에 따른 이작용성 화합물에 의해 분해되고/분해되거나 달리 억제되는, B-세포 림프종 6 단백질(BCL6)과 같은 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용하다.

배 경 기 술

[0007] 대부분의 소분자 약물은 타이트하고 잘 정의된 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 리가아제에 결합하는 특정 리간드를 제공하였다. 예를 들어, 최초의 소분자 E3 리가아제 억제제인 뉴트린(nutlin)의 발견 이후, E3 리가아제를 표적으로 하는 추가적인 화합물이 보고되었지만, 그 분야는 아직 미개발 상태로 남아있다.

[0008] 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.

[0009] 미국 특허 출원 공개 제2015-0291562호 및 제2014-0356322호(본원에 참조로서 통합됨)에 기술된 것과 같은, 이작용성 화합물들은, 분해를 위해 내인성 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제에 동원하는 기능을 한다. 특히, 간행물은 이어서 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 그렇지 않으면 이작용성 화합물에 의해 억제되는, 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용성을 발견하는, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 기술한다.

[0010] 당업계에는 다음과 연관된 질환에 대한 효과적인 치료제에 대한 지속적인 필요성이 존재한다: (i) 비정상적인 BCL 6 발현 및/또는 활성 및/또는 (ii) B 세포 림프종 6 단백질(BCL6)의 과발현 또는 응집. 그러나, 효과가 비특이적이고, BCL6을 표적화하고 조절할 수 없다는 것이 효과적인 치료제 개발의 장애물로 남아있다. 이와 같이, BCL6을 표적화 하고 E3 유비퀴틴 리가아제(예: 세레블론) 기질 특이성을 활용하는 소분자 치료제는 매우 유용할 것이다.

발명의 내용

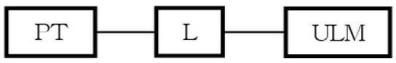
[0011] 본 발명은 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가아제에 내인성 단백질을 동원시키는 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. 특히, 본 발명은 다양한 폴리펩티드 및 다른 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서의 유용성을 발견하고, 이어서 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 그렇지 않으면 이작용성 화합물에 의해 억제되는, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라 화합물을 제공한다. 본원에서 제공되는 화합물의 이점은, 사실상 모든 단백질 부류 또는 족으로부터 표적화된 폴리펩티드의 분해/억제에 부합하는 광범위한 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 명세서는 암과 같은 질환 상태, 예를 들어 림프종, B-세포 비호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비소세포 폐암의 치료 또는 완화를 위해 본원에 기술된 것과 같은 화합물의 유효량을 사용하는 방법을 제공한다.

[0012] 이와 같이, 일 양태에서, 본 개시는 표적 단백질/폴리펩티드가 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되어 그 단백질의 분해(및 억제)에 영향을 미치도록, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(즉, E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 리간드 또는 “ULM” 기), 및 표적 단백질에 결합하는 모이어티(즉, 단백질/폴리펩티드 표적화 리간드 또는 “PTM” 기)를 포함하는, 이작용성 화합물을 제공한다. 바람직한 구현예에서, ULM(유비퀴틴 리가아제 결합 조절제)은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(CLM)이다. 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0013] 

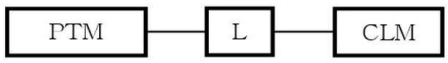
[0014] PTM 및 ULM 모이어티(예: CLM)의 각각의 위치 뿐만 아니라 본원에 도시된 이들의 수는 단지 예로서 제공되며, 어떠한 형태로든 화합물을 한정하도록 의도되지는 아니다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 기능적 모이어티의 수 및 위치가 목적하는 대로 변경될 수 있도록 합성될 수 있다.

[0015] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 추가로 화학적 연결기(“L”)를 포함한다. 본 예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있으며:

[0016] 

[0017] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 모이어티이고, L은 링커, 예들 들어 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학기이고, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(CLM)이다.

[0018] 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있으며:

[0019] 

[0020] 여기서, PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 모이어티이고; “L” 은 PTM을 CLM에 결합시키는 링커(예: 결합 또는 화학적 링커기)이고; CLM은 세레블론에 결합하는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이다.

[0021] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 독립적으로 선택되는 ULM, 다수의 PTM, 다수의 화학적 연결

기 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0022] 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 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이의 유사체, 이의 동배체, 또는 이의 유도체이다. 다른 고려된 CLM은 그 전체가 본원에 통합되는 미국 특허출원 공개 제2015/0291562호에 기술되어 있다.

[0023] 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, 하이드록실, 카르복시산, 티오에테르, 설폭시드 및 설폰과 같은 작용 기를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 연결기는 방향족, 헤테로방향족, 고리형, 이중고리형 및 삼중고리형 모이어티를 함유할 수 있다. Cl, F, Br 및 I와 같은 할로겐에 의한 치환이 연결기에 포함될 수 있다. 불소 치환의 경우, 하나 또는 다수의 불소가 포함될 수 있다.

[0024] 소정의 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 연결을 가진 이중고리 헤테로-방향족일 수 있음)이다. CLM의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 포말리도미드, 레날리도미드 및 탈리도미드 및 이들의 유도체일 수 있다.

[0025] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 염 형태의 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상체, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해 및/또는 억제를 조절하고, 분해된/억제된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 완화를 위해 관심 단백질을 분해하는 데 사용될 수 있다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 상기 방법은, 달리 본원에 기술된 것과 같이 바람직하게는 링커 모이어티를 통해 연결된 PTM 및 CLM을 포함하는 본원에 기술된 것과 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, CLM은 링커를 통해 PTM에 결합하여 PTM에 결합하는 단백질을 분해하기 위해 표적화한다. 유사하게, PTM은 링커를 통해 CLM에 결합되어 단백질 또는 폴리펩티드를 분해하기 위해 표적화할 수 있다. 표적 단백질의 분해는, 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치함으로써, 표적 단백질을 분해하거나/표적 단백질의 효과를 억제하고 단백질 수준을 조절할 때 발생한다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 수준의 조절은 질환 상태 또는 병태의 치료를 가능하게 하며, 이는 환자의 세포 내에서 표적 단백질이 해당 단백질의 수준을 낮춤으로써 조절된다.

[0026] 또 다른 양태에서, 본 명세서는 대상체 또는 환자, 예를 들어 인간과 같은 동물에서 질환, 장애, 또는 이들의 증상을 치료하거나 완화시키기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 화합물 또는 이의 염 형태의 유효량, 예를 들어 치료적 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 조성물은 대상체의 질환 또는 장애 또는 이들의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.

[0027] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[0028] 전술한 일반적으로 유용한 영역은 단지 예시로서 주어진 것이며, 본 개시 및 첨부된 청구 범위를 제한하는 것은 아니다. 본 개시의 조성물, 방법, 및 프로세스와 관련된 추가적인 목적 및 이점은 본원의 청구 범위, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 및 실시예에 비추어 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본 개시의 다양한 양태 및 구현예는 다수의 조합으로 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 발명에 의해 명시적으로 고려된다. 이러한 추가적인 양태 및 구현예는 본 개시의 범주 내에 명시적으로 포함된다. 본 발명의 배경을 밝히기 위해, 및 특별한 경우에, 실시와 관련하여 추가적인 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료들은 참조로서 통합된다.

도면의 간단한 설명

[0029] 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. 본 개시의 이종 이작용성 분해성 화합물에 대한 일반 원리의 도시. (**a**) 예시적인 이종 이작용

성 분해성 화합물은 단백질 표적화 모이어티(PTM; *어두운 음영 직사각형*), 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(ULM; *밝은 음영 삼각형*), 및 임의로 PTM을 ULM에 결합 또는 연결시키는 링커 모이어티(L; *검정색 선*)을 포함한다. (b) 본원에 기술된 바와 같은 이종 이작용성 분해성 화합물의 기능적 용도를 도시한다. 간략하게, ULM은 특이적 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하며, PTM은 표적 단백질에 결합하고 이를 동원하여 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 위치시킨다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-접합 단백질과 복합체를 형성되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 통해 유비퀴틴(*어두운 원*)이 이소펩티드 결합을 통해 표적 단백질 상의 리신에 부착되는 것을 촉매한다. 그런 다음, 폴리-유비퀴틴화된 단백질(*맨 오른쪽*)은 세포의 프로테오좀 기계에 의해 분해되도록 표적화된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 이하는 당업자가 본 발명을 실시함에 있어서 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.

[0031] E3 유비퀴틴 리가아제 단백질과 표적 단백질을 결합시키는 이작용성 또는 키메라 작제물에 의해 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질(예: 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제)과 표적 단백질이 근접하게 위치된 후, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질을 유비퀴틴화한다는 놀랍고도 예기치 못한 발견과 관련된 조성물과 방법이 본원에 기술된다. 따라서, 본 개시는 단백질 표적 결합 모이어티(“PTM”)에 결합된 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(“ULM”)를 포함하는 화합물 및 조성물을 제공하는데, PTM과 ULM의 결합은 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화를 유발하고, 이는 프로테아좀에 의한 표적 단백질의 분해로 이어진다(도 1a 및 도 1b 참조). 본 발명은 또한 조성물 라이브러리 및 이의 용도를 제공한다.

[0032] 소정의 양태에서, 본 개시는 세레블론과 같은 유비퀴틴 리가아제에 결합할 수 있는 리간드, 예를 들어 소분자 리간드(2,000, 1,000, 500, 또는 200달톤 이하의 분자량 갖는 리간드)를 포함하는 화합물을 제공한다. 상기 화합물은, 표적 단백질을 분해(및/또는 억제)를 실행하기 위해, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 위치되도록 표적 단백질에 결합할 수 있는 모이어티를 또한 포함한다. 전술한 것에 추가하여, 소분자는 분자가 비-펩티드라는 것, 즉 펩티드로서 일반적으로 간주되지 않는다는 것, 예를 들어 4, 3, 또는 2개 미만의 아미노산을 포함한다는 것을 의미하는 것일 수 있다. 본 발명의 기술에 따르면, PTM, ULM, 또는 이작용성 분해성 분자는 소분자일 수 있다.

[0033] 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.

[0034] 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.

[0035] 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.

[0036] 본원 및 첨부된 청구 범위에서 사용되는, "일" 및 "하나"라는 단수형은 문맥상 달리 명시하지 않는 한, 그 단수형의 문법상 대상의 하나 또는 둘 이상(예를 들어, 적어도 하나)을 언급하는 데 사용된다. 예로서, “일 요소”는 하나의 요소 또는 둘 이상의 요소를 의미한다.

[0037] 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.

[0038] 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.

[0039] 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.

[0040] 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.

[0041] 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.

[0042] 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.

[0043] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특이적 화학적 화합물을 지칭하며, 이의 호변이성질체, 위치이성질체, 기하이성질체, 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 허용가능한 염 및 유도체를 포함한다. 고려되는 중수소화된 소분자는 약물 분자에 함유된 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 대체된 것들이다.

[0044] 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 치환기 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.

[0045] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 특정 기질 단백질을 분해하기 위해 해당 단백질을 표적화하여, 유비퀴틴을 해당 단백질로 전달하는 것을 용이하게 하는 단백질 계열을 지칭한다. 예를 들어, E3 유비퀴틴 리가아제 단백질인 세레블론은 단독으로 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 함께 유비퀴틴을 표적 단백질 상의 리신에 부착시킨 다음, 프로테아좀에 의한 분해되도록 특정 단백질 기질을 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는 단독으로 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 함께 유비퀴틴을 표적화된 단백질에 전달하는 역할을 한다. 대체적으로, 유비퀴틴 리가아제는, 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되고; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되도록 하는 등의 방식으로 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해되도록 단백질에 표시를 한다. 그러나, 유비퀴틴 리가아제에 의해 하나의 유비퀴틴만이 기질 분자에 첨가되는, 모노유비퀴틴화(mono-ubiquitination)에 한정되는 일부 유비퀴틴화의 경우가 존재한다. 모노유비퀴틴화된 단백질은 분해를 위한 프로테아좀에 대해 표적화되지 않지만, 그 대신, 예를 들어 유비퀴틴에 결합할 수 있는 도메인을 가진 다른 단백질에 결합함으로써 그의 세포 위치 또는 기능을 변경할 수 있다. 더 복잡한 문제는, 유비퀴틴 상의 상이한 리신이 E3에 의해 표적화되어 사슬을 만들 수 있다는 것이다. 가장 흔한 리신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 폴리유비퀴틴을 만드는 데 사용되는 리신이며, 프로테아좀에 의해 인식된다.

[0046] 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, 병태 또는 질환 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.

[0047] 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.

[0048] **화합물 및 조성물**

[0049] 일 양태에서, 본원은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(“CLM”)인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티(“ULM”)를 포함하는 화합물을 제공한다. 예시적인 구현예에서, ULM은 다음의 구조에 따른 화학적 링커(L)를 통해 표적 단백질 결합 모이어티(PTM)에 결합되며:

[0050] (A) PTM-L-ULM

[0051] 여기서, L은 결합 또는 화학적 링커기이고, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티이고, PTM은 표적 단백질 결합 모이어티이다. 본원에 도시된 화합물 내 모이어티의 수 및/또는 상대 위치는 단지 예시로서 제공된다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 화합물은 각각의 기능성 모이어티의 임의의 바람직한 수 및/또는 상대 위치로 합성될 수 있다.

[0052] 문맥에서 달리 표시하지 않는 한, 용어 ULM 및 CLM은 포괄적인 의미로 사용된다. 예를 들어, 용어 ULM은 세레블론에 결합하는 것들(즉 CLM)을 포함하여, 모든 ULM을 포함한다. 추가로, 용어 CLM은 모든 세레블론 결합 모이어티를 포함한다.

[0053] 또 다른 양태에서, 본 개시는 표적 단백질의 분해를 유도함으로써 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 이작용성 또는 다작용성 화합물을 제공한다. 소정의 구현예에서, 화합물은 표적 단백질에 결합하는 모이어티(즉, 단백질 표적화 모이어티 또는 “PTM”)에 결합된, 예를 들어 공유, 직접, 또는 간접 결합된 CLM을 포함한다. 소정의 구현예에서, CLM 및 PTM은 화학적 링커(L)를 통해 연결되거나 결합된다. CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, PTM은 표적 단백질을 인식하고, 각 모이어티와 이들의 표적 간의 상호작용은 표적 단백질을 유비퀴틴 리가아제 단백질에 근접하여 위치시킴으로써 표적 단백질의 분해를 용이하게 한다. 예시적인 이작용성 화합물은 다음과 같이 도시될 수 있다:

[0054] (B) PTM-CLM

[0055] 소정의 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 링커(“L”)를 추가로 포함한다. 예를 들어, 이작용성 화합물은 다음과 같이 도시될 수 있으며:

[0056] (C) PTM-L-CLM

[0057] 여기서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 모이어티이고, L은 화학적 링커이고, CLM은 세레블론 E3 리가아제 결합 모이어티이다.

[0058] 소정의 구현예에서, ULM(예: CLM)은 약 200 μM 미만의 IC_{50}으로 E3 유비퀴틴 리가아제(예: 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제)에 결합하거나 이에 대한 활성을 나타낸다. IC_{50}은 당 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 형광 편광 검정에 따라 결정될 수 있다.

[0059] 소정의 추가 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}으로 활성을 나타낸다.

[0060] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 화합물은 다수의 PTM(동일하거나 상이한 단백질 표적을 표적화함), 다수의 ULM, 하나 이상의 ULM(즉, 다수의/상이한 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들어 세레블론에 특이적으로 결합하는 모이어티), 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, PTM 및 ULM(예: CLM)은 직접 결합되거나, 하나 이상의 화학적 링커를 통해 결합되거나, 이들의 조합일 수 있다. 추가적인 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 갖는 경우, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 것이거나, 각각의 ULM은 상이한 E3 유비퀴틴 리가제에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물이 다수의 PTM을 갖는 경우, PTM는 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 각각의 PTM은 상이한 표적 단백질에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0061] 특정 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 포함하는 경우, ULM들은 동일하다. 추가적인 구현예에서, 화합물은 복수의 ULM(예를 들어, ULM, ULM' 등), 직접적으로 또는 화학적 연결기(L) 또는 둘 모두를 통해 ULM에 결합된 적어도 하나의 PTM을 포함한다. 추가적인 특정 구현예에서, 복수의 ULM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 선택적으로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0062] 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 추가로 포함한다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 적어도 2개의 상이한 ULM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 임의로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM 자체는 ULM(또는 ULM'), 예컨대 CLM 및/또는 CLM'이다.

[0063] 추가적인 구현예에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 제공하며, 여기에는 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태(예를 들어, 산성 및 염기성 염 형태)를 포함하여, 상기 화합물의 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체, 용매화물, 및 다형체가 포함된다.

[0064] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

[0065] 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-메틸프로필, 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 모이어티를 함유하는 화합물의 단백질에 대한 공유 결합을 야기한다.

[0066] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 선형, 분지-사슬형 또는 고리형 C_2-C_{10} (바람직하게는

C_2-C_6) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0067] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 C≡C 결합을 함유하는 선형, 분지-사슬형 또는 고리형 C_2-C_{10}(바람직하게는 C_2-C_6) 탄화수소 라디칼을 지칭한다.

[0068] 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, 1개 이상의 할로기, 바람직하게는 1 내지 3 개의 할로기, 또는 1 또는 2개의 하이드록실기, O-(C_1-C_6 알킬) 기 또는 아미노산 측쇄로 또한 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기는 단일 할로겐기, 바람직하게는 염소기로 치환된 알킬 사슬로 (바람직하게는, 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 또는 티로신과 같은 아미노산 측쇄 기로 치환될 수 있다.

[0069] 용어 "미치환된"은 수소 원자로만 치환된 것을 의미한다. C_0를 포함하는 탄소 원자의 범위는, 탄소가 부재하고 H로 대체됨을 의미한다. 따라서 C_0-C_6인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 탄소 원자를 포함하고, C_0의 경우, H가 탄소를 대신한다.

[0070] "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"이라는 용어는, 문맥 내에서 분자의 어느 곳에서나 탄소 (또는 질소) 위치에서 독립적으로 (즉, 보다 많은 치환기가 발생하는 경우, 각 치환기는 다른 치환기에 독립적임) 하나 이상의 치환기를 (독립적으로 최대 5개의 치환기, 바람직하게는 최대 3개의 치환기, 종종 본 개시에 따른 화합물의 모이어티 상의 1 또는 2개의 치환기 및 그 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환기를 포함할 수 있음) 의미할 것이며, 치환기 하이드록실, 티올, 카르복실, 시아노 (C≡N), 니트로 (NO_2), 할로겐(바람직하게는, 1, 2 또는 3 할로겐, 특히 알킬, 특히 트리플루오로메틸 등의 메틸 기), 알킬기(바람직하게는, C_1-C_{10}, 더바람직하게, C_1-C_6), 아릴(특히 페닐과 치환된 페닐, 예컨대 벤질 또는 벤조일), 알콕시 기(바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐 포함, C_1-C_6 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 알킬또는 아릴)(알킬렌 에스테르 ((바람직하게는 C_1-C_6 알킬 또는 아릴기로 치환되는 에스테르 작용기에서보다는, 알킬렌기에 부착되도록 하는) 알킬렌 에스테르를 포함), 바람직하게, C_1-C_6 알킬 또는 아릴, 할로겐(바람직하게는, F 또는 Cl), 아민(5- 또는 6-원 고리형 알킬렌 아민 포함, 추가로 알킬기가 1 또는 2개의 하이드록실기로 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬 아민 또는 C_1-C_6 디알킬 아민 포함) 또는 임의 치환된 -N(C_0-C_6 알킬)C(O)(O-C_1-C_6 알킬) 기 (선택적으로 단일 할로겐, 바람직하게는 염소 치환기를 함유하는 알킬기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 치환될 수 있음), 히드라진, 아미도, (바람직하게는 1 또는 2개의 C_1-C_6 알킬기로 치환됨) (선택적으로 C_1-C_6 알킬기로 치환된 카르복사미드를 포함함), 알카놀 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴), 또는 알카노산 (바람직하게는, C_1-C_6 알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 발명에 따른 치환기는, 예를 들어 -$SiR_1R_2R_3$기를 포함할 수 있으며, 여기서, 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 모이어티에 직접적으로 연결될 수 있거나, 대안적으로, 치환기는, 임의 치환된 -$(CH_2)_m$- 또는 대안으로 임의 치환된 -$(OCH_2)_m$-, -$(OCH_2CH_2)_m$-, 또는 -$(CH_2CH_2O)_m$- 기를 통해, 치환된 모이어티(바람직하게는, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 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 하이드록실기, 1개 또는 2개의 에테르기(O-C_1-C_6 기), 3개 이하의 할로기(바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 임의 치환된 아미드(바람직하게는 전술한 바와 같이 치환된 카르복사미드) 또는 우레탄기(종종, 1

개 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 임의 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 모이어티는 5개까지의 치환기, 바람직하게는 3개까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 모이어티는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

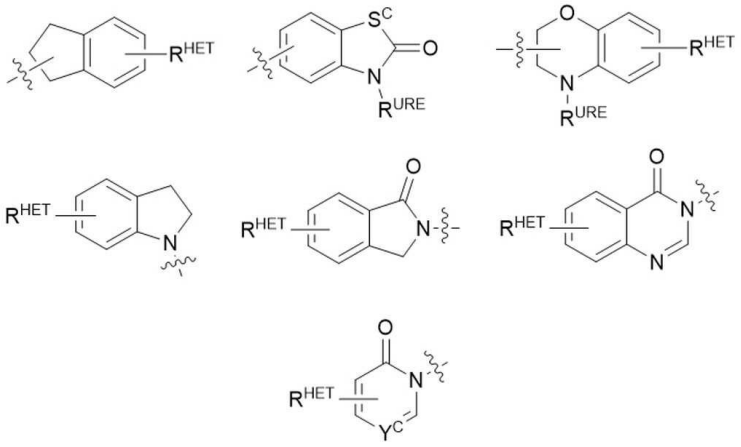
[0071] 용어 "치환된"(각 치환기는 임의의 다른 치환기와 독립됨)은, 용도의 맥락 내에서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 할로겐, 아미도, 카르복스아미도, 설폰(설폰아미드 포함), 케토, 카르복시, C_1-C_6 에스테르(옥시에스테르 또는 카르보닐에스테르), C_1-C_6 케토, 우레탄 $-O-C(O)-NR_1R_2$ 또는 $-N(R_1)-C(O)-O-R_1$, 니트로, 시아노 및 아민(특히, 1개 또는 2개 하이드록실기로 임의 치환될 수 있는 C_1-C_6 알킬렌-NR_1R_2, 모노- 또는 디- C_1-C_6 알킬 치환된 아미을 포함함)을 또한 의미한다. 이러한 기의 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환기는, 예를 들어, 치환기의 사용 맥락에 따라, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (여기서, m 및 n은 문맥상, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6임), -S-, -S(O)-, SO_2- 또는 -NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, C_1-C_6 알킬, $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1-C_6$ 알킬), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, 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)를 포함할 것이다. R_1 및 R_2는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 3개까지의 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 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 임의 치환된 헤테로고리기를 의미한다. 알킬렌기는, 비록 다수의 다른 기들이 치환기로서 또한 이용될 수 있지만, 본원에서 달리 기술된 바와 같이, 바람직하게는 임의 치환된 C_1-C_6 알킬기(결과적으로 키랄 중심을 제공하는 메틸, 에틸 또는 하이드록시메틸 또는 하이드록시에틸이 바람직함), 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 전술한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 $O-C(O)-NR_1R_2$ 기(여기서, R_1 및 R_2는 본원에서 달리 기술된 바와 같음)로 또한 치환될 수 있다. 임의 치환된 다양한 모이어티는 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 경우라면, 그 치환기는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것에 유의한다.

[0072] 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 같음) 미치환된 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 이용가능한 안정된 위치에서 또는 제시된 화학 구조 내에서 달리 지시된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는, 문맥 내에서, 다른 것들 중에서, 헤테로고리 방향족 고리 시스템, 고리(단일 고리) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 "헤테로아릴"기, 예컨대 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸, 또는 융합된 고리 시스템, 예컨대 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등을 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, 카르바졸, 카르바졸린, 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.

[0073] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 복수(이들 중 적어도 하나는 방향족임)의 축합된 고리로 구성된 방향족 카르보시클릭기를 지칭하며, 여기서 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 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로(바람직하게는, F, Cl) 기로 임의 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), 임의 치환된 페닐기(페닐기 자체는 바람직하게는 ULM기를 포함하는 PTM기에 링커기를 통해 연결됨), 및/또는 (페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-위치에서) F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, 또는 CN 기 중 적어도 하나, 임의 치환될 수 있는 나프틸기, 임의 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 임의 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 임의 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 임의 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함하는 임의 치환된 이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 임의 치환된 피롤, 메틸이미다졸을 포함하는 임의 치환된 이미다졸, 임의 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸, 임의 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 임의 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 티아졸기를 포함하는 임의 치환된 티아졸기, 할로-(바람직하게는 F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기(피리딘기는 산소에 의해 페닐기와 연결됨)를 포함하는 피리딘기, 임의 치환된 푸란, 임의 치환된 벤조푸란, 임의 치환된 디히드로벤조푸란, 임의 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 임의 치환된 퀴놀린, 및 이들의 조합.

[0074] "카르복실"은, R이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴인 --C(O)OR 기이지만, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0075] 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤트아릴"은, 임의 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 임의 치환된 인돌(디하이드로인돌을 포함함), 임의 치환된 인돌리진, 임의 치환된 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진), 임의 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 임의 치환된 이미다졸, 임의 치환된 이속사졸, 임의 치환된 옥사졸(바람직하게는 메틸 치환됨), 임의 치환된 디아졸, 임의 치환된 트리아졸, 테트라졸, 임의 치환된 벤조푸랄, 임의 치환된 티오펜, 임의 치환된 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 임의 치환된 이소티아졸, 임의 치환된 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리이소프로필실릴기, 임의 치환된 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 알킬기 또는 임의 치환된 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 알킬기), 임의 치환된 피리딘(2-, 3- 또는 4-피리딘), 또는 다음의 화학 구조에 따른 기를 의미할 수 있지만, 어떤 식으로든지 이에 한정되지는 않으며:



[0076]

[0077] 식 중:

[0078] S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[0079] R^{HET}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 임의 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 임의 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또

는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨), 또는 임의 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(여기서 R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[0080] R^{SS}는, H, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 F 또는 Cl), 임의 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨), 임의 치환된 O-(C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨), 또는 임의 치환된 -C(O)(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨)이고;

[0081] R^{URE}는, H, 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 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 임의 치환됨), 또는 임의 치환된 헤테로환, 예를 들어 각각 임의 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[0082] Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO_2, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 임의 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 임의 치환된 O(C_1-C_6 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 하이드록실기 또는 최대 3개의 할로기로 치환됨), 또는 임의 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(여기서 R_a는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이다.

[0083] 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.

[0084] 본원에 사용되는 용어 "아릴알킬"은 위에 정의된 알킬기에 연결된 위에 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다. 아릴알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자인 알킬기를 통해 모 모이어티(parent moiety)에 부착된다. 아릴알킬기 내의 아릴기는 위에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0085] 용어 "헤테로고리"는 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 N, O 또는 S를 함유하고 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 고리형 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 모이어티는 사용되는 문맥에 따라 헤테로고리의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 상기 본원에 기술되어 있다.

[0086] 예시적인 헤테로고리는 특히 다음을 포함한다: 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 1,4- 벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌우레아, 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, 석신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안.

[0087] 헤테로고리기는 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카르복시, 카르복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로고리, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO아릴, -SO-헤테로아릴, -SO_2-알킬, -SO_2-치환된 알킬, -SO_2-아릴, 옥소(=O), 및 -SO_2-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 구성원으로 임의 치환될 수 있다. 이러한 헤테로고리기는 단일 고리 또는 다수의 축합된 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, 카르바졸, 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 제한되지 않는다. 용어 "헤테로고리"는 또한 임의의 헤테로고리가 벤젠 고리 또는 시클로헥산 고리 또는 다른 헤테로고리(예를 들어,

인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등)에 융합되는 이중고리기를 포함한다.

[0088] 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 설포로 치환된 것을 의미하지만 이에 한정되지 않는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0089] "헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 치환된다. "치환된 헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 치환되고, 이 군은 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 설포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 함유하는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0090] 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.

[0091] 본원에서 용어 “독립적으로”는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

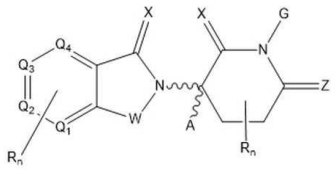
[0092] 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸 또는 프로필을 지칭한다.

[0093] 용어 "저급 알콕시"는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시를 지칭한다.

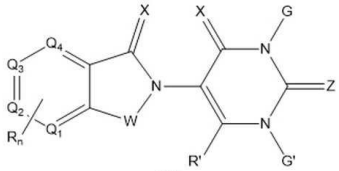
[0094] **예시적인 CLM**

[0095] 네오-이미드 화합물

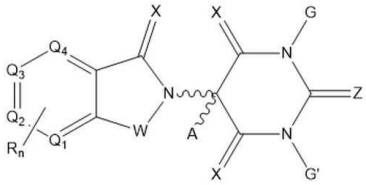
[0096] 일 양태에서, 본 명세서는 세레블론을 결합 및/또는 억제하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 소정의 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조로 이루어진 군으로부터 선택되며:



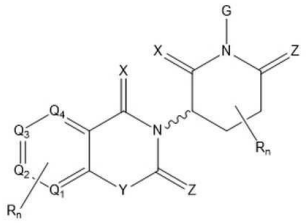
(a1)



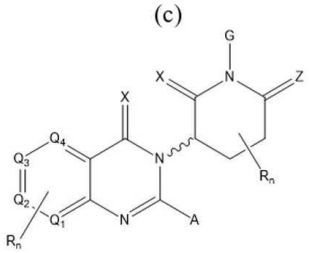
(b)



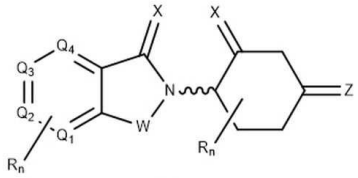
(c)



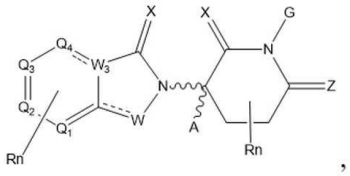
(d1)



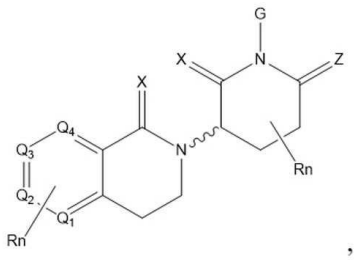
(e)



(f),

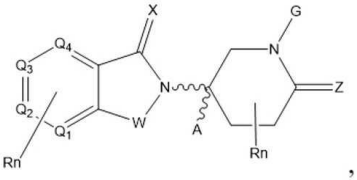


(a2),

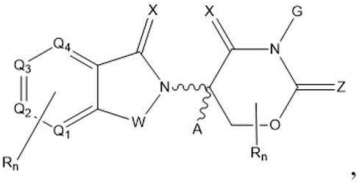


(d2),

[0097]



(a3), 또는



(a4),

[0098]

[0099] 식 중:

[0100] 식 (a) 내지 (f)의 W는 CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, 임의 치환된 시클로프로필기, 임의 치환된 시클로부틸기, 및 N-알킬의 군으로부터 선택되고;

[0101] W_3은 C 또는 N이고;

[0102] 식 (a) 내지 (f)의 X는 부재, O, S 및 CH_2의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0103] 식 (a) 내지 (f)의 Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤테로아릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

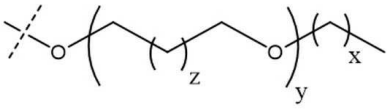
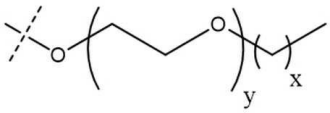
[0104] 식 (a) 내지 (f)의 Z는, X와 Z 둘 다가 CH_2 또는 부재일 수 없다는 것을 제외하고는, 부재, O, S, 또는 CH_2의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0105] 식 (a) 내지 (f)의 G 및 G' 은 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'으로 임의 치환된 CH_2-헤테로시클릴, 및 R'으로 임의 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0106] 식 (a) 내지 (f)의 Q1 내지 Q4의 각각은 H, R, N, 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C 또는 N을 독립적으로 나타내거나; 식 (a) 내지 식 (f)의 Q1 내지 Q4의 각각은 N, CH, 또는 CR을 독립적으로 나타내고;

[0107] 식 (a) 내지 (f)의 A는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 시클로알킬, Cl, 및 F로부터 선택되고;

[0108] 식 (a) 내지 (f)의 n은 1 내지 10(예를 들어, 1~4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 정수를 나타내고;

[0109] 식 (a) 내지 (f)의 R은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않고: H, -C(=O)R' (예: 카르복시기), -CONR'R" (예: 아미드기), -OR' (예: OH 또는 OCH_3), -NR'R" (예: 아민기), -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, 임의 치환된 헤테로시클릴, 임의 치환된 아릴 (예를 들어 임의 치환된 C5-C7 아릴), 임의 치환된 알킬-아릴 (예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 알킬 (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환된 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 임의 치환된 알콕시기(예: 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환될 수 있음), 임의 치환된  (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환됨), 임의 치환된  (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환됨), 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 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", $-SO_2$NR'COR", $-NO_2$, $-CO_2$R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ 및 $-OCF_3$;

[0110] x, y, 및 z의 각각은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0111] 식 (a) 내지 (f)의 R' 및 R"은 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예: 메틸 또는 에틸), 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릭, -C(=O)R, 임의 치환된 헤테로시클릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;

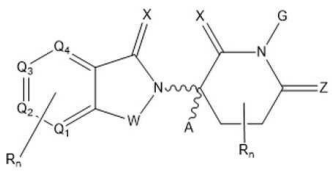
[0112] 식 (a) 내지 (f)의 n'은 1 내지 10(예를 들어, 1~4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 정수이고;

[0113]  는 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내고;

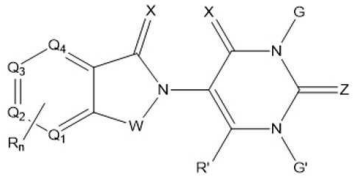
[0114] 식 (a) 내지 (f)의 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0115] 예시적인 CLM

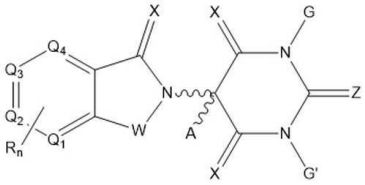
[0116] 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택된 화학 구조식을 포함하며:



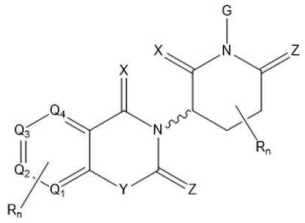
(a1)



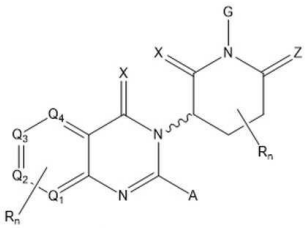
(b)



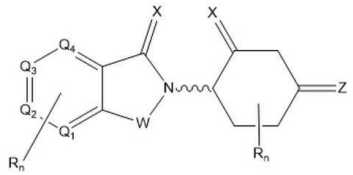
(c)



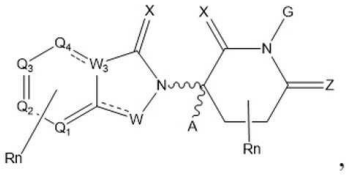
(d2)



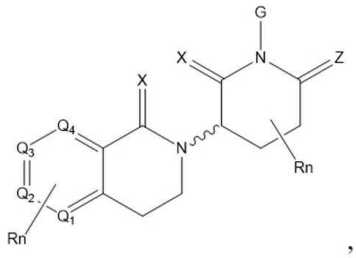
(e)



(f)

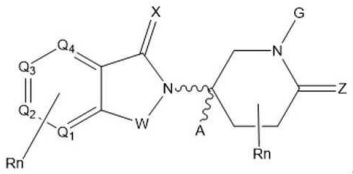


(a2),

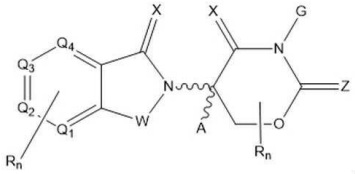


(d2),

[0117]



(a3), 또는



(a4),

[0118]

[0119] 식 중:

[0120] 식 (a) 내지 (f)의 W는 CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, 임의 치환된 시클로프로필기, 임의 치환된 시클로부틸기, 및 N-알킬의 군으로부터 선택되고;

[0121] W_3은 C 또는 N이고;

[0122] 식 (a) 내지 (f)의 X는 부재, O, S 및 CH_2의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0123] 식 (a) 내지 (f)의 Y는 CH_2, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤트아릴, N-시클로알킬, N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0124] 식 (a) 내지 (f)의 Z는, X와 Z 둘 다가 CH_2 또는 부재일 수 없다는 것을 제외하고는, 부재, O, S, 또는 CH_2의

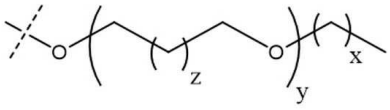
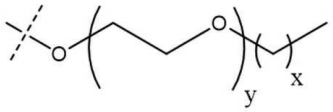
군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] 식 (a) 내지 (f)의 G 및 G'은 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", R'으로 임의 치환된 CH_2-헤테로시클릴, 및 R'으로 임의 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0126] 식 (a) 내지 (f)의 Q1 내지 Q4의 각각은 H, R, N, 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C 또는 N을 독립적으로 나타내거나; 식 (a) 내지 식 (f)의 Q1 내지 Q4의 각각은 N, CH, 또는 CR을 독립적으로 나타내고;

[0127] 식 (a) 내지 (f)의 A는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 시클로알킬, Cl, 및 F로부터 선택되고;

[0128] 식 (a) 내지 (f)의 n은 1 내지 10(예를 들어, 1~4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 정수를 나타내고;

[0129] 식 (a) 내지 (f)의 R은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않고: H, -C(=O)R' (예: 카르복시기), -CONR'R" (예: 아미드기), -OR' (예: OH), -NR'R" (예: 아민기), -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, 임의 치환된 아릴 (예를 들어 임의 치환된 C5-C7 아릴), 임의 치환된 알킬-아릴 (예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 알킬-아릴), 임의 치환된 헤트아릴, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬 (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 시클로알킬 (예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환된 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬), 임의 치환된 알콕시기(예: 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환될 수 있음), 임의 치환된  (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환됨), 임의 치환된  (예를 들어 하나 이상의 할로겐, 알킬, 할로알킬, 플루오로알킬, 시클로알킬(예: C3-C6 시클로알킬), 또는 아릴(예: C5-C7 아릴)로 임의 치환됨), 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF5 및 -OCF3;

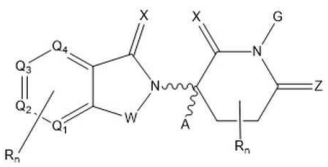
[0130] x, y, 및 z의 각각은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0131] 식 (a) 내지 (f)의 R' 및 R"은 결합, H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 임의 치환된 시클로알킬, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로시클릭, -C(=O)A, 임의 치환된 헤테로시클릴로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0132] 식 (a) 내지 (f)의 n'은 1 내지 10(예를 들어 1~4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)의 정수이고;

[0133] 식 (a) 내지 (f)의 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0134] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학 구조를 포함하며:

[0135] ,

[0136] 식 중:

[0137] W는 CH_2, O, CHR, C=O, NH, 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] 각각의 X는 O, S, 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0139] Z는 O, S, 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0140] G는 H, 메틸, OH로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0141] Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 H, R, N, 또는 N-옥사이드로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 N 또는 C를 독립적으로 나타내거나; Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 N, CH, 또는 CR을 독립적으로 나타내고;

[0142] A는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 시클로알킬, Cl, 및 F의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

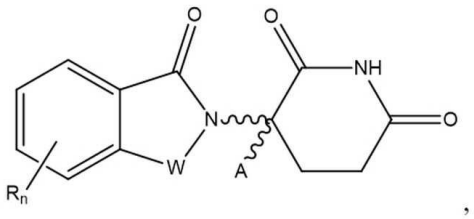
[0143] n은 1 내지 4(예를 들어, 1 또는 2, 1~3, 1, 2, 3, 또는 4)의 정수이고;

[0144] R은 결합, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, C1-C3 알킬 및/또는 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 것), 치환되지 않았거나 치환된 알콕실기(예를 들어 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, C1-C3 알킬, 할로알킬, 또는 C1-C3 플루오로알킬로 임의 치환됨), 임의 치환된 4원 내지 6원 시클로알킬, 임의 치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, 또는 $-NO_2$를 포함하고, 여기서 하나의 R은 L에 공유 결합되고;

[0145] R' 및 R"은 결합, H, 및 치환되었거나 치환되지 않은 C1-C4 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0146] 〰 은 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0147] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학 구조를 포함하며:



식 (g)

[0148]

[0149] 식 중:

[0150] 식 (g)의 W는 CH_2, O, C=O, NH, 및 N-알킬의 군으로부터 선택되고;

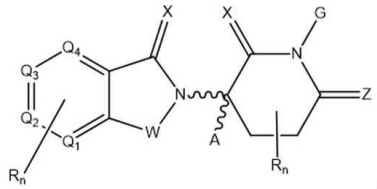
[0151] 식 (g)의 A는 H, 메틸, CN, 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬이고;

[0152] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0153] 식 (g)의 R은 H, O, OH, N, NH, NH_2, 메틸, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬), C1-C6 알콕시, -알킬-아릴(예를 들어 C1-C6 알킬, C4-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 -알킬-아릴), 아릴(예를 들어 C5-C7 아릴), 아민, 아미드, 또는 카르복시로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 하나의 R 또는 W는 PTM, 화학적 링커기(L), ULM, CLM (또는 CLM'), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 임의 변형되고;

[0154] 식 (g)의 〰 은 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0155] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 구조를 가지며:

[0156] 

,

[0157] 식 중:

[0158] W는 CH_2, O, CHR(예를 들어 $CH(CH_3)$), C=O, NH, 또는 N이고;

[0159] 각각의 X는 부재, O, S, 및 CH_2로부터 독립적으로 선택되고;

[0160] Z는 O, S, 또는 CH_2이고;

[0161] G는 H, 메틸, 또는 OH이고;

[0162] Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 H 및 R로 치환된 N 또는 C를 독립적으로 나타내고;

[0163] A는 H, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 알킬, Cl, 또는 F이고;

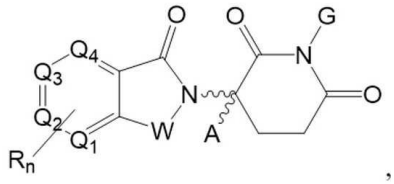
[0164] n은 1 내지 4(예를 들어, 1 또는 2, 1~3, 1, 2, 3, 또는 4)의 정수이고;

[0165] 각각의 R은 독립적으로 결합, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, C1-C3 알킬 및/또는 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 것), 치환되지 않았거나 치환된 알콕실기(예를 들어 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, C1-C3 알킬, 할로알킬, 또는 C1-C3 플루오로알킬로 임의 치환됨), 임의 치환된 4원 내지 6원 시클로알킬, 임의 치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 하나의 R은 L에 공유 결합되고;

[0166] R' 및 R"은 결합, H, 및 치환되었거나 치환되지 않은 C1-C4 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0167] 〰 은 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

[0168] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 구조를 가지며:

[0169] 

,

[0170] 식 중:

[0171] W는 CH_2, O, $CH(C_{1-3}$ 알킬)(예: $CH(CH_3)$), C=O이고;

[0172] G는 H, 메틸, 또는 OH이고;

[0173] Q_1, Q_2, Q_3, 및 Q_4의 각각은 독립적으로 N, CH, 또는 CR을 나타내고;

[0174] A는 H, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 알킬, Cl, 또는 F이고;

[0175] n은 1 내지 4의 정수이고;

[0176] R은 결합, H, -OR', -NR'R", -CR'R"-, 치환되지 않았거나 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어, C1-C3 알킬 및/또는 하나 이상의 할로겐으로 임의 치환된 것), 치환되지 않았거나 치환된 알콕실기(예를 들어 메톡시, 에톡시, 부톡시, 프로폭시, 펜톡시, 또는 헥스옥시; 여기서 알콕실은 하나 이상의 할로겐, C1-C3 알킬, 할로알킬, 또는 C1-C3 플루오로알킬로 임의 치환됨), 임의 치환된 4원 내지 6원 시클로알

킬, 임의 치환된 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬, -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, 또는 $-NO_2$이고, 여기서 하나의 R은 L에 공유 결합되고;

[0177] R' 및 R"은 결합, H, 및 치환되었거나 치환되지 않은 C1-C4 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0178] 〰 은 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타낸다.

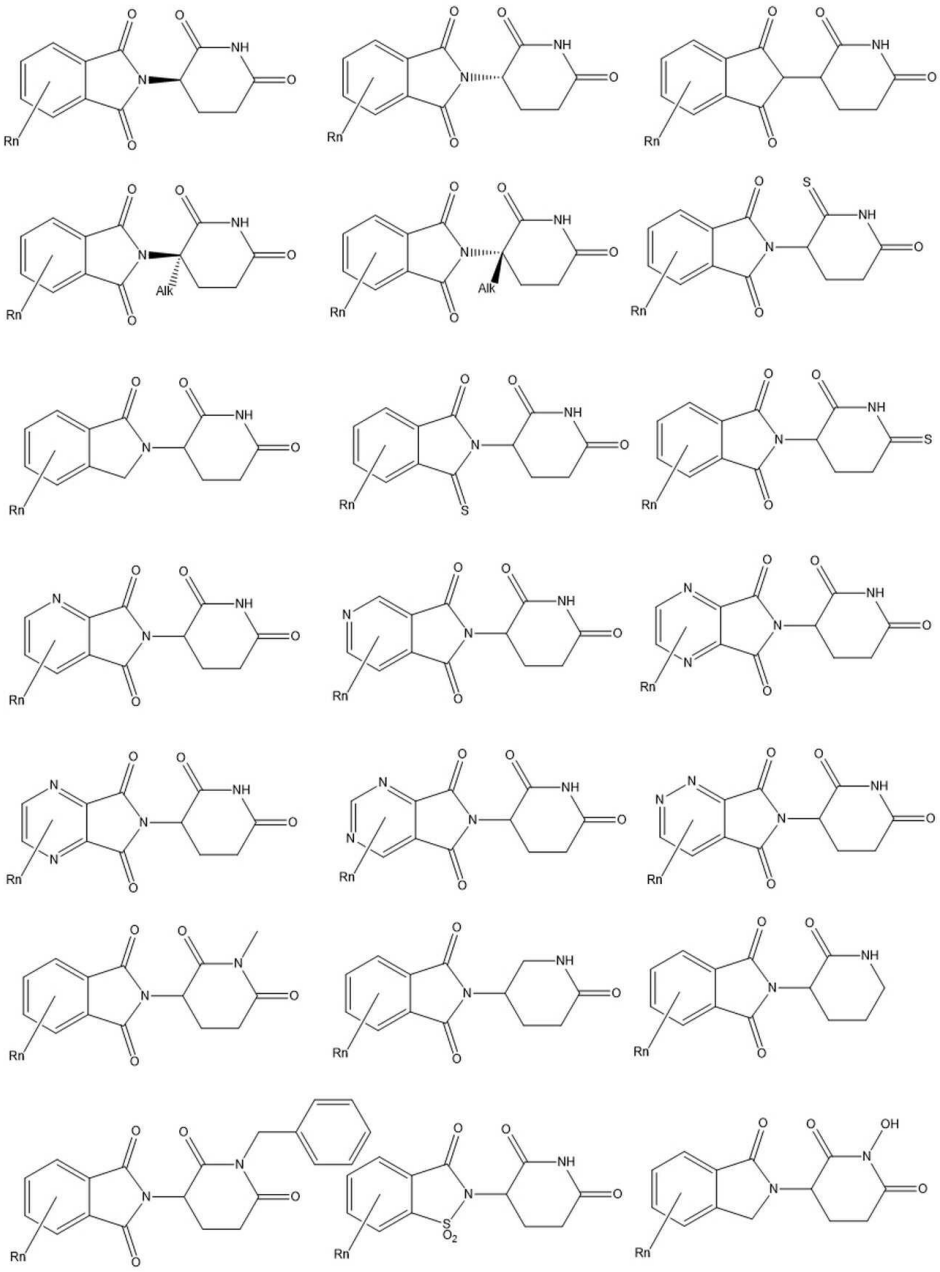
[0179] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, R은 다음으로부터 선택된다: O, OH, N, NH, NH_2, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -알킬-아릴(예를 들어, C1-C6 알킬, C4-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 -알킬-아릴), 아릴(예를 들어, C5-C7 아릴), 아민, 아미드, 또는 카르복시).

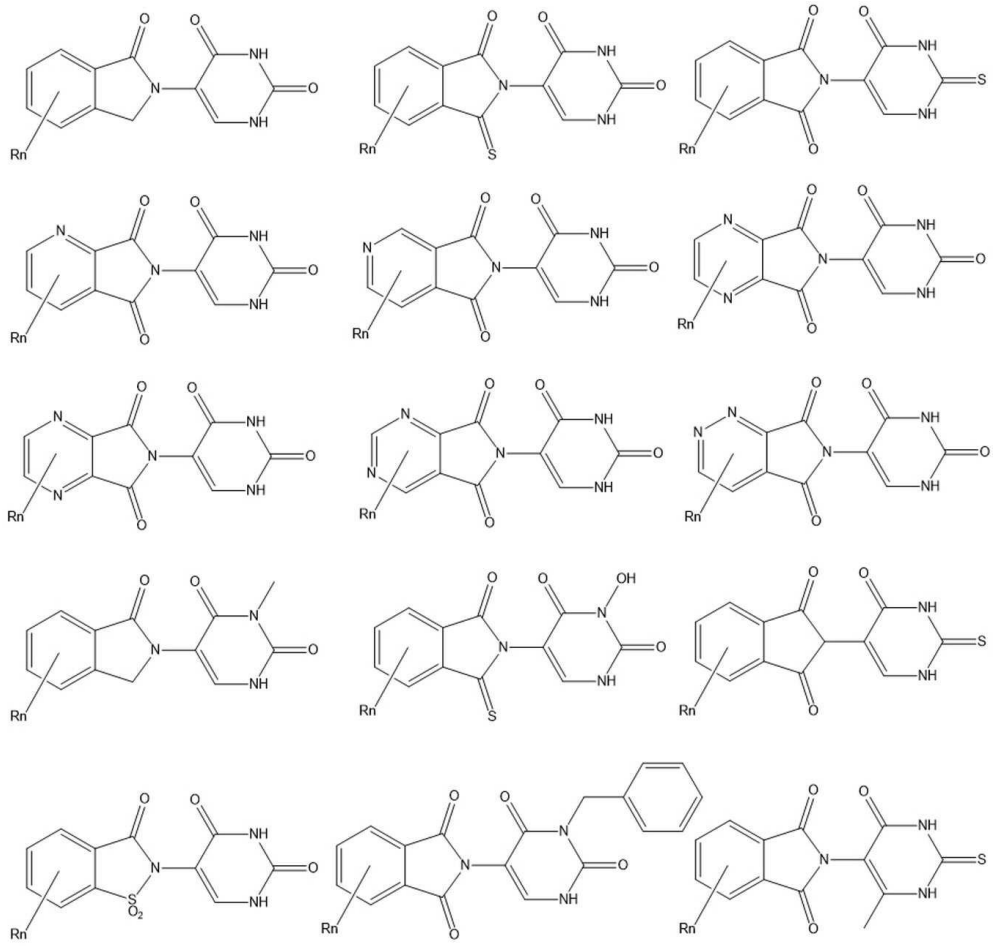
[0180] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 적어도 하나의 R(예를 들어 O, OH, N, NH, NH_2, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -알킬-아릴(예를 들어, C1-C6 알킬, C4-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 -알킬-아릴), 아릴(예: C5-C7 아릴), 아민, 아미드, 또는 카르복시로부터 선택된 R기) 또는 W는 PTM, 화학적 링커기(L), ULM, CLM'(예를 들어 CLM'은 제1 CLM과 동일하거나 상이한 구조를 갖는 추가 CLM임), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

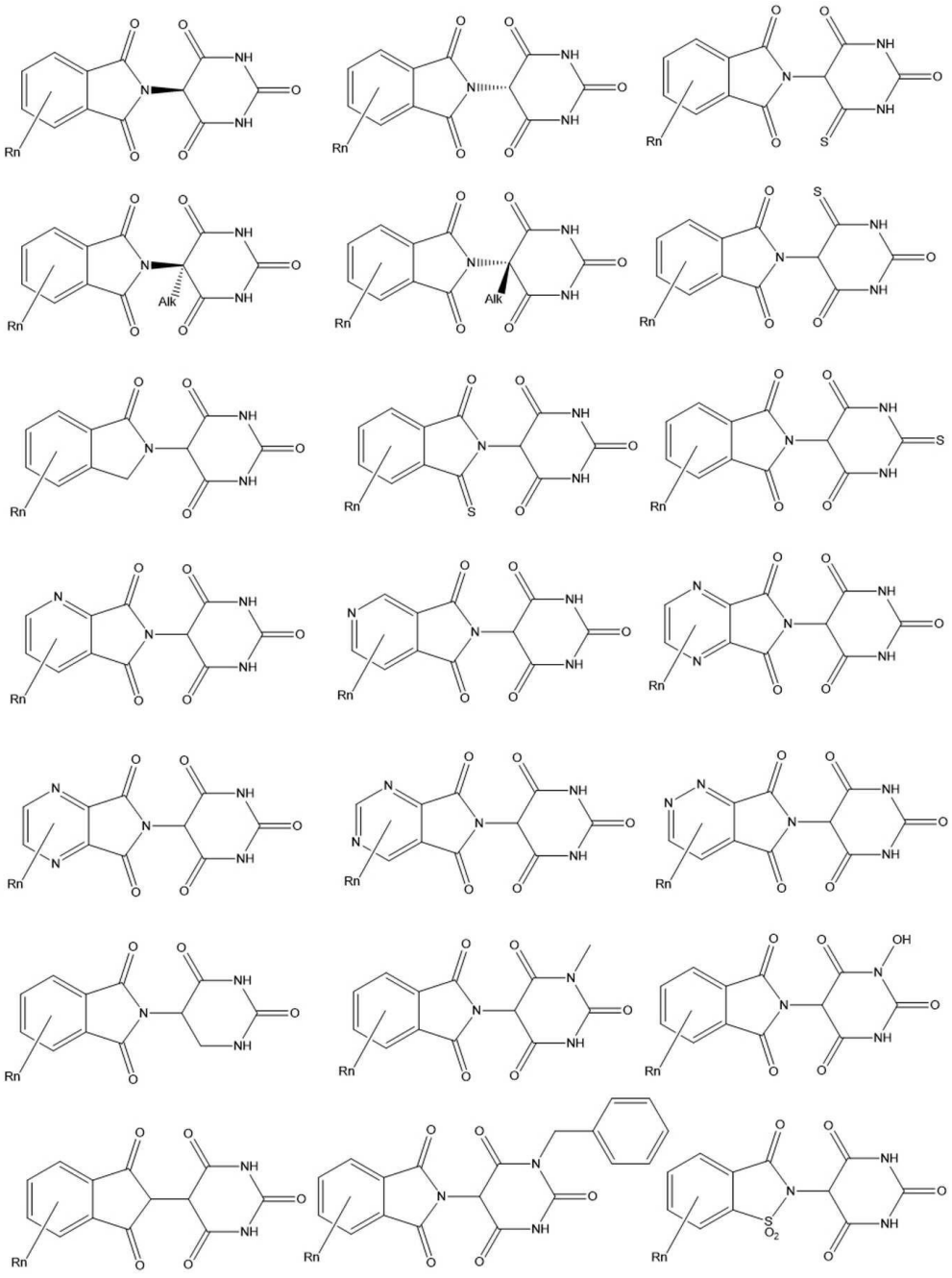
[0181] 본원에서 기술된 구현예 중 어느 하나에서, 식 (a) 내지 (g)의 W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1 내지 Q4, A, 및 Rn은 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, CLM, 또는 CLM' 기에 부착되는 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

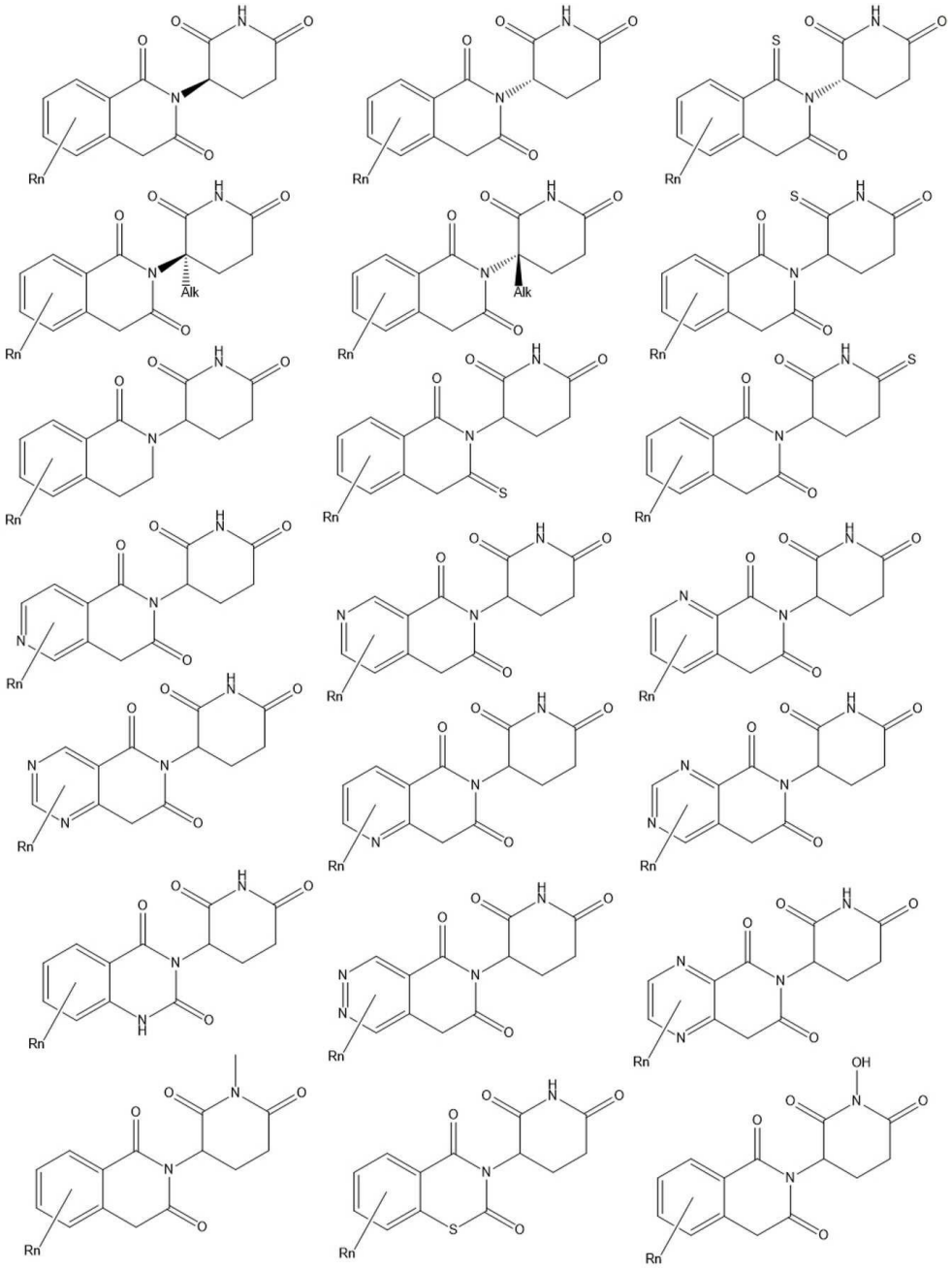
[0182] 본원에 기술된 양태 또는 구현예 중 어느 하나에서, Rn은 1 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용성 기 또는 원자, 예를 들어 O, OH, N, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -알킬-아릴(예를 들어 C1-C6 알킬, C4-C7 아릴, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함하는 -알킬-아릴), 아릴(예: C5-C7 아릴), 아민, 아미드, 또는 카르복시를 CLM의 아릴 또는 헤테로아릴 상에 포함하고, 임의로, 이들 중 하나는 PTM, 화학적 링커기(L), ULM, CLM(또는 CLM'), 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0183] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 아래 분자에 도시된 상이한 특징부 중 하나 이상의 조합으로부터 발생하는 "하이브리드" 분자도 포함한다.

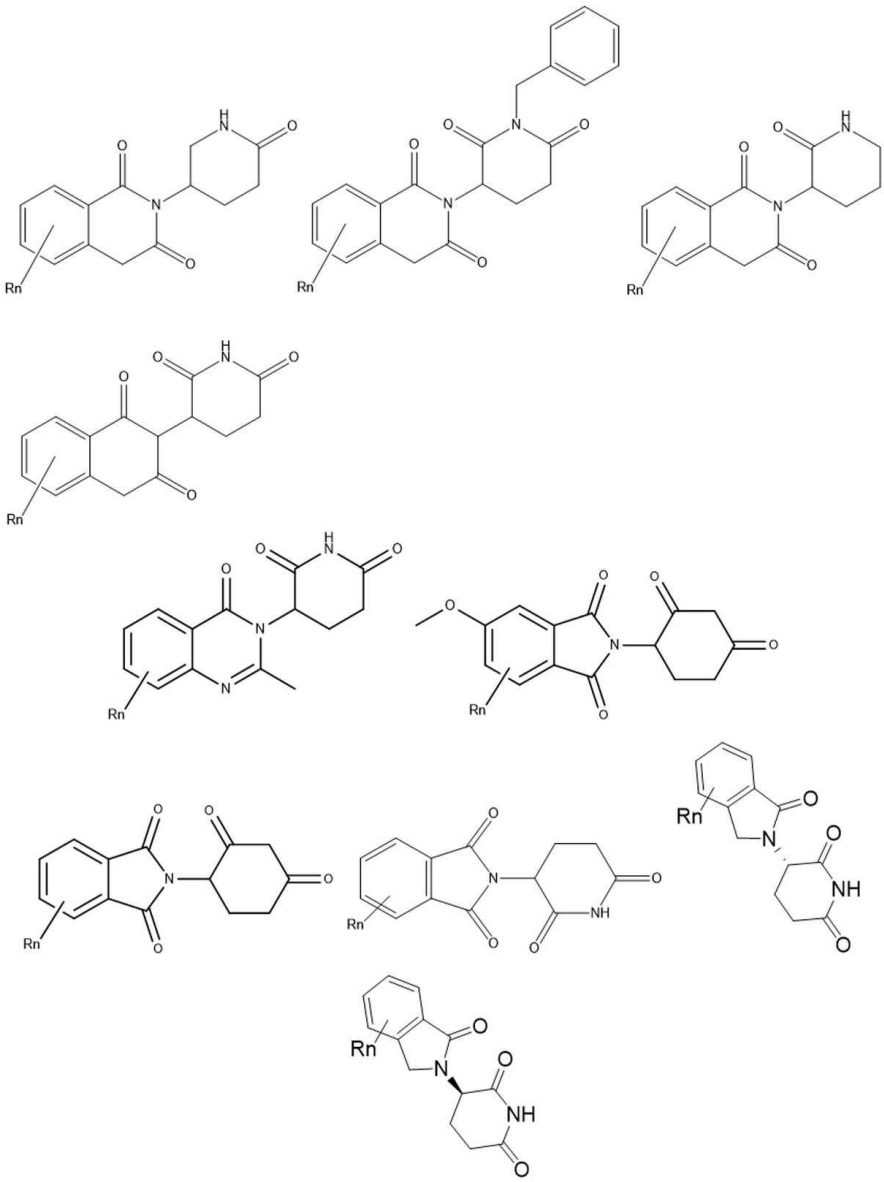
[0184] 

[0185] 

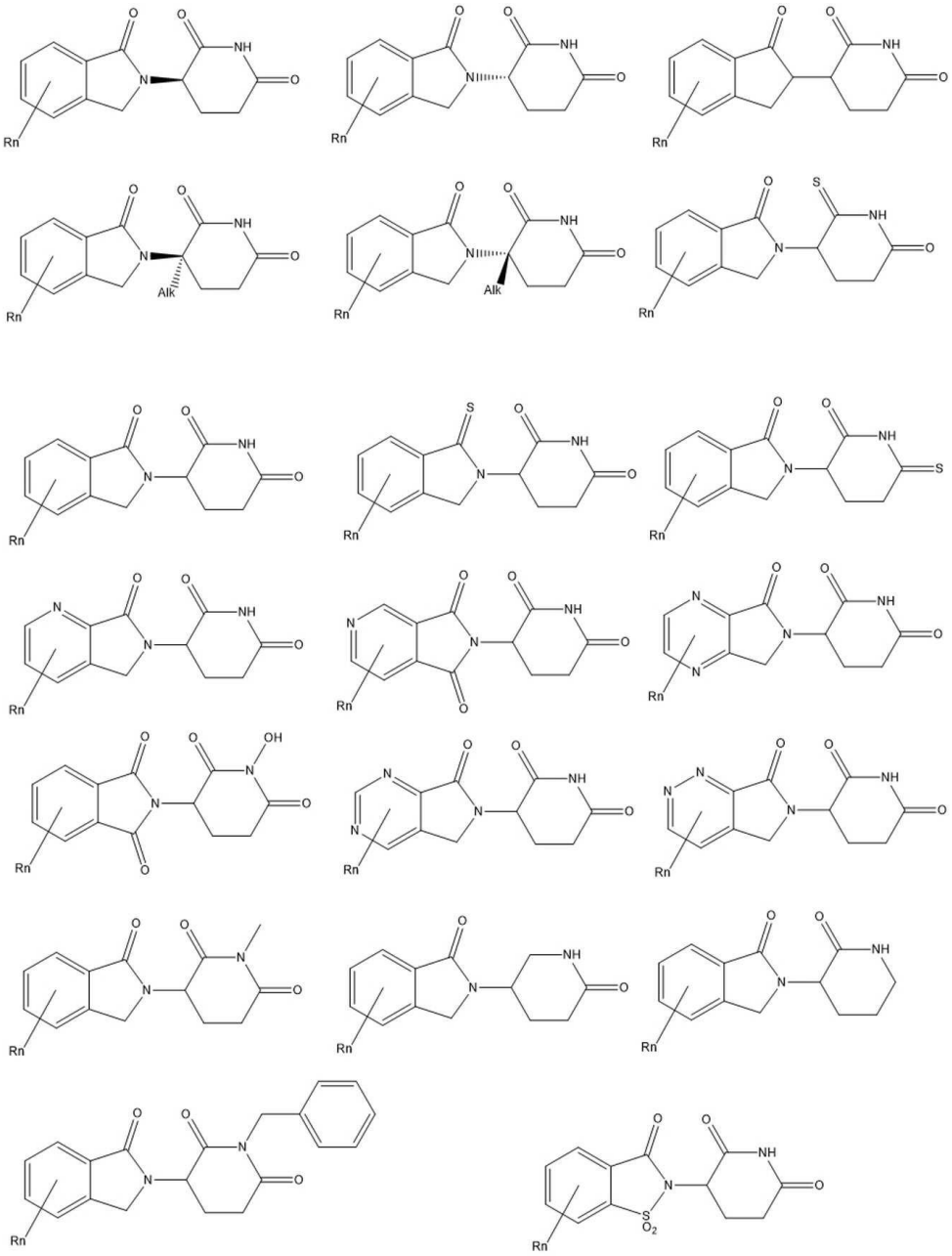
[0186] 



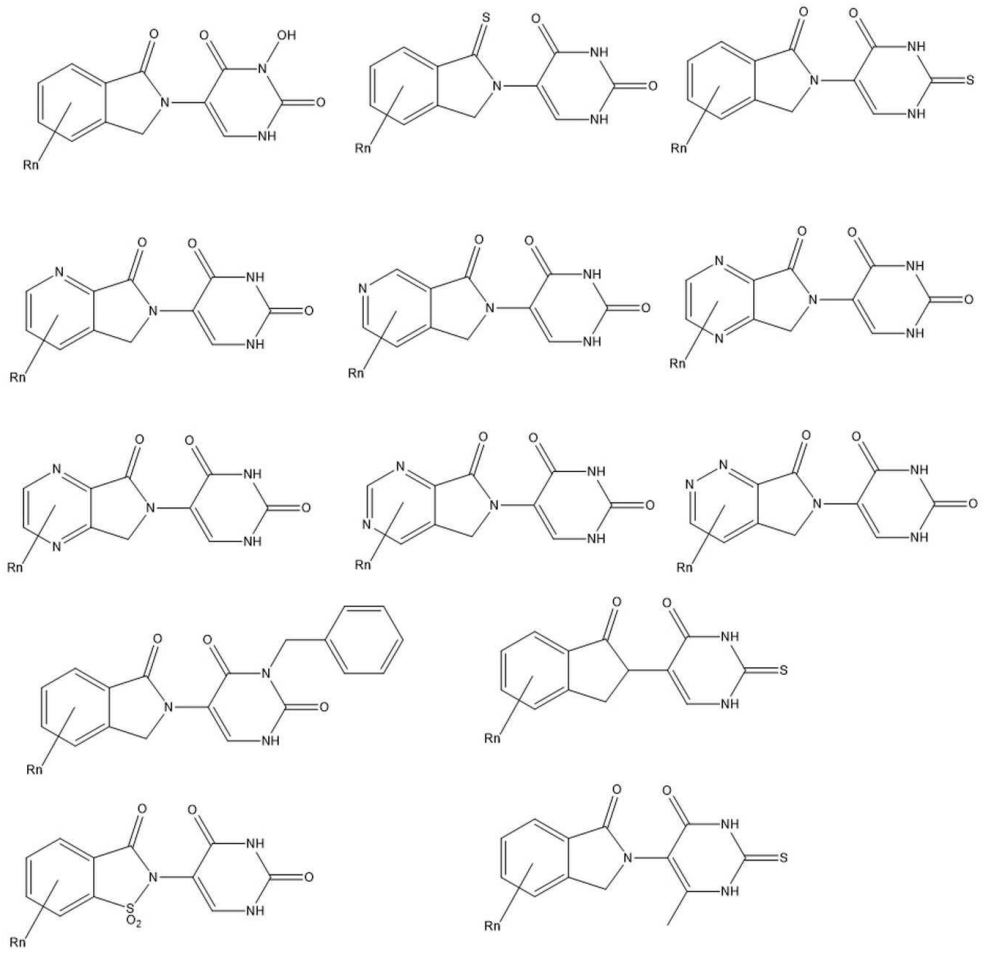
[0187]

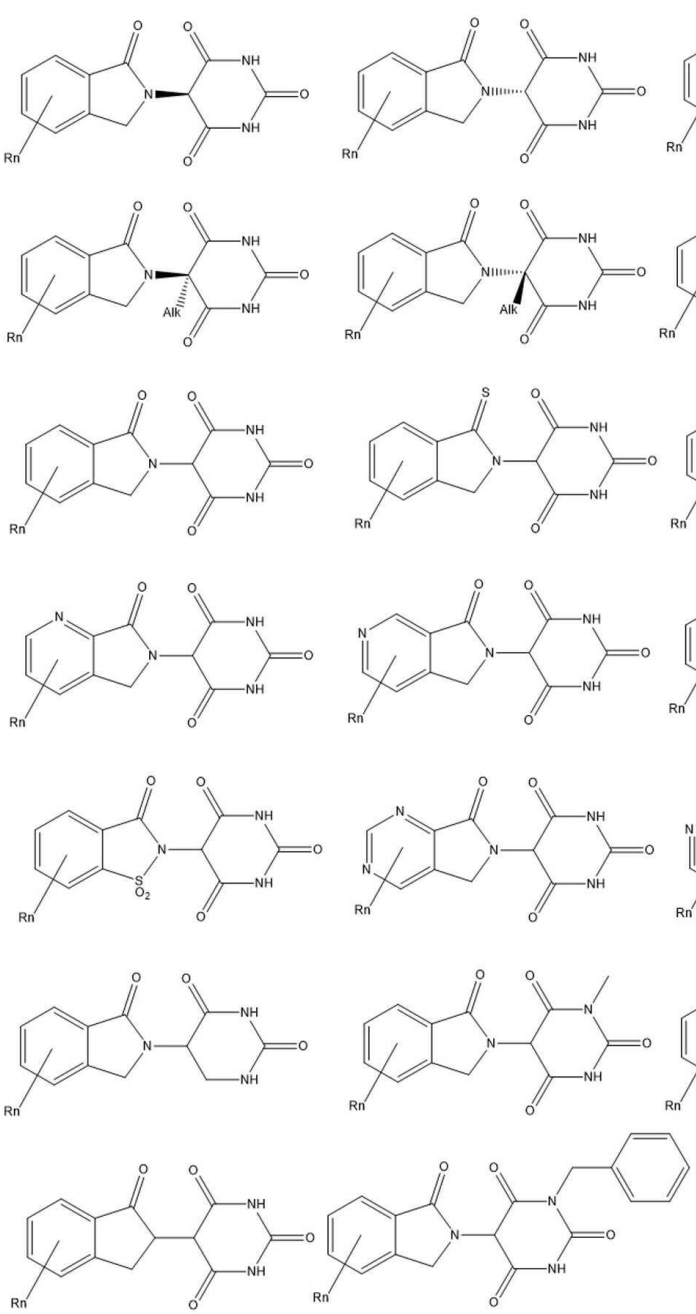


[0188]

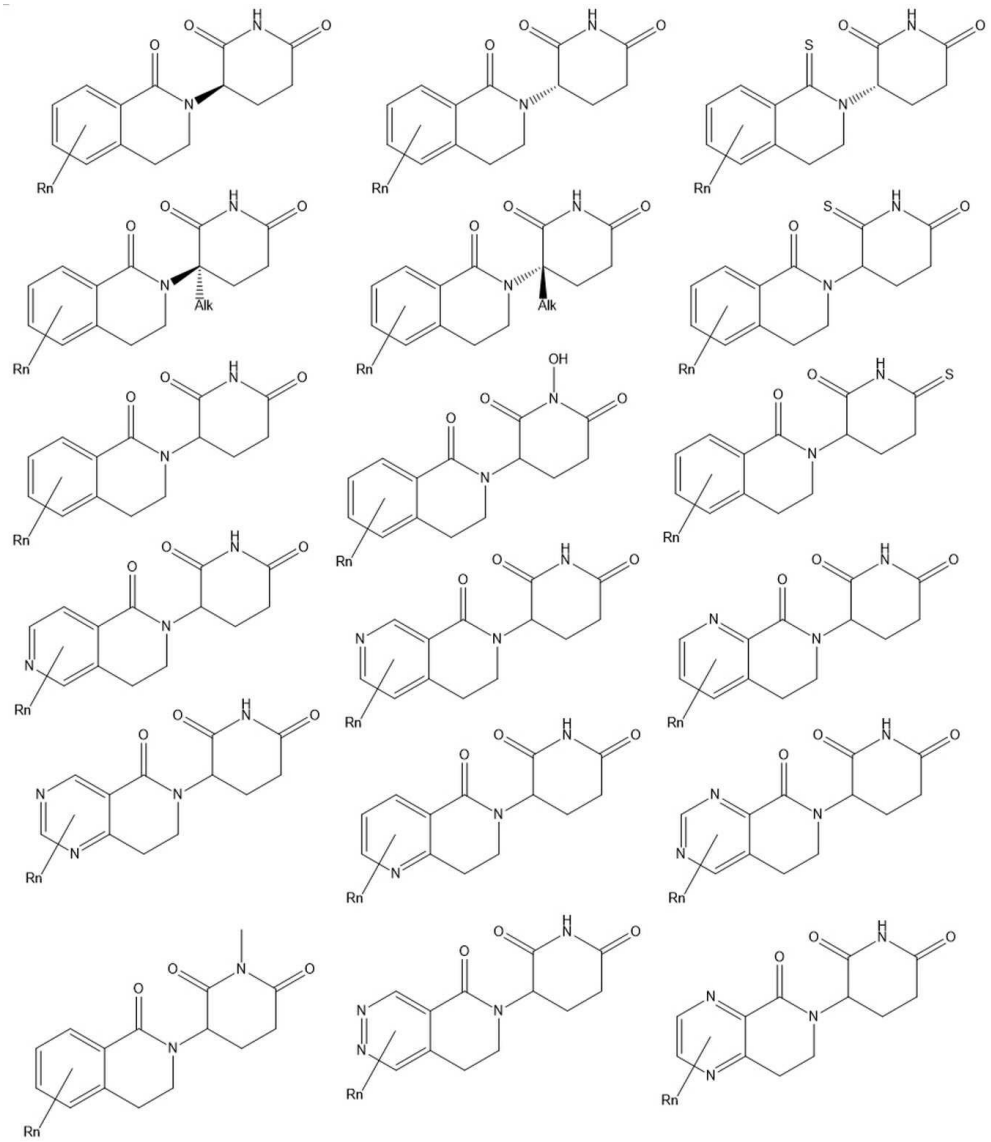


[0189]

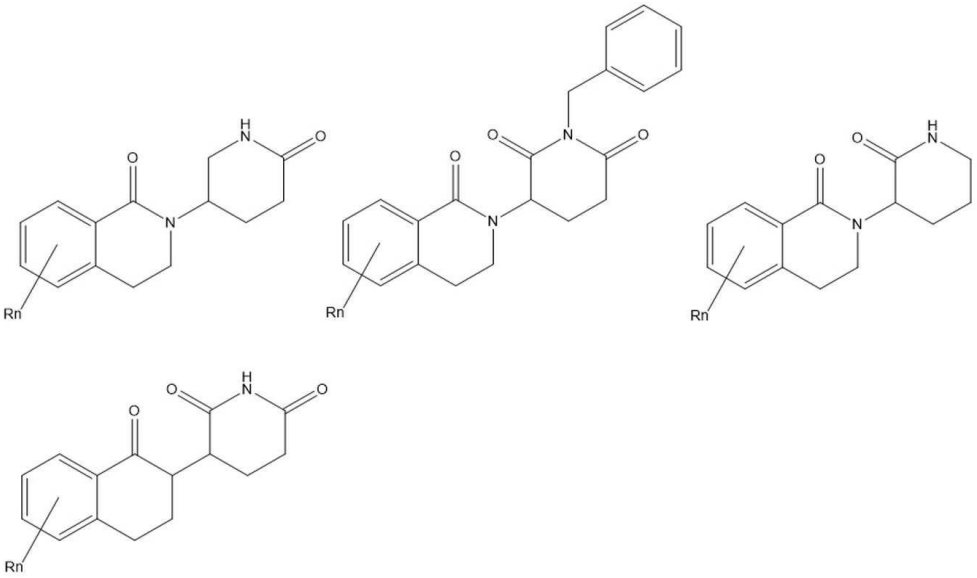
[0190] 



[0191]



[0192]



[0193]

[0194] 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, 및 Rn은 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM, 또는 CLM' 기에 부착되는 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

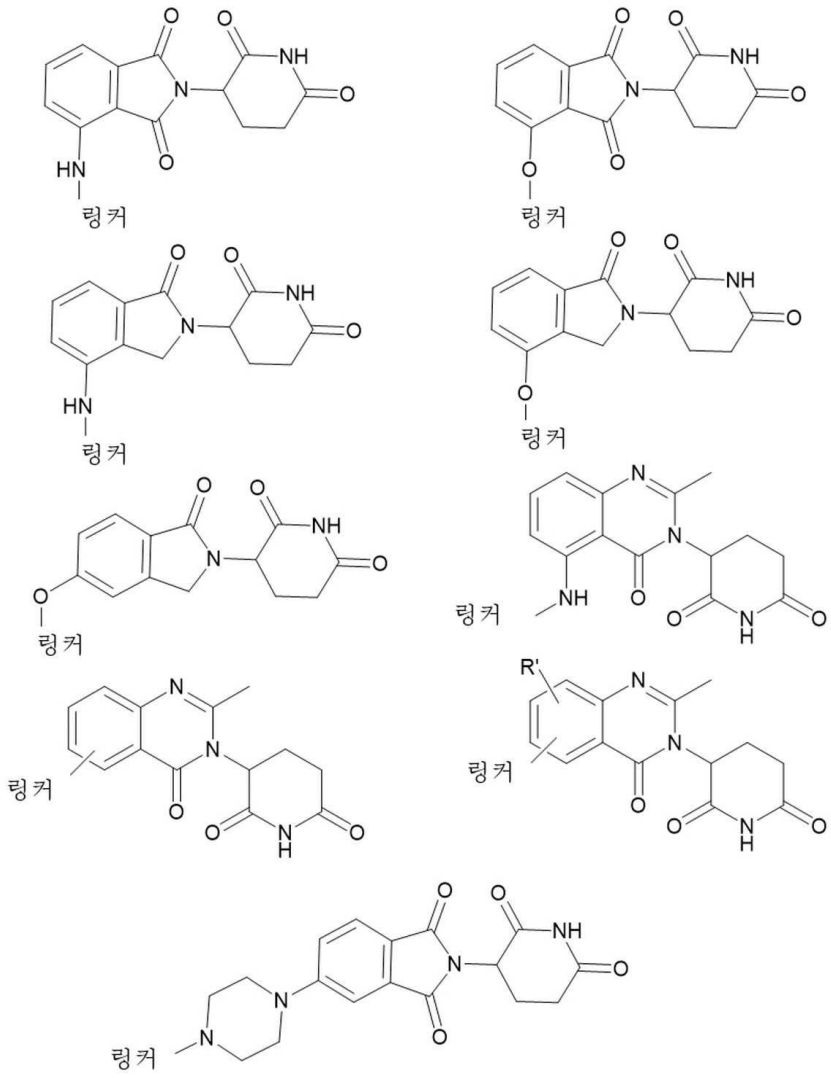
[0195] 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, 및 Rn은 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM, 또는 CLM' 기에 부착되는 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0196] 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, 및 Rn은 링커 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM, 또는 CLM' 기에 부착되는 링커에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0197] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, R_n은 CLM, CLM', 제2 링커, 또는 이들의 임의의 여러개 또는 이들의 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 링커기(L), PTM, ULM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 변형된다.

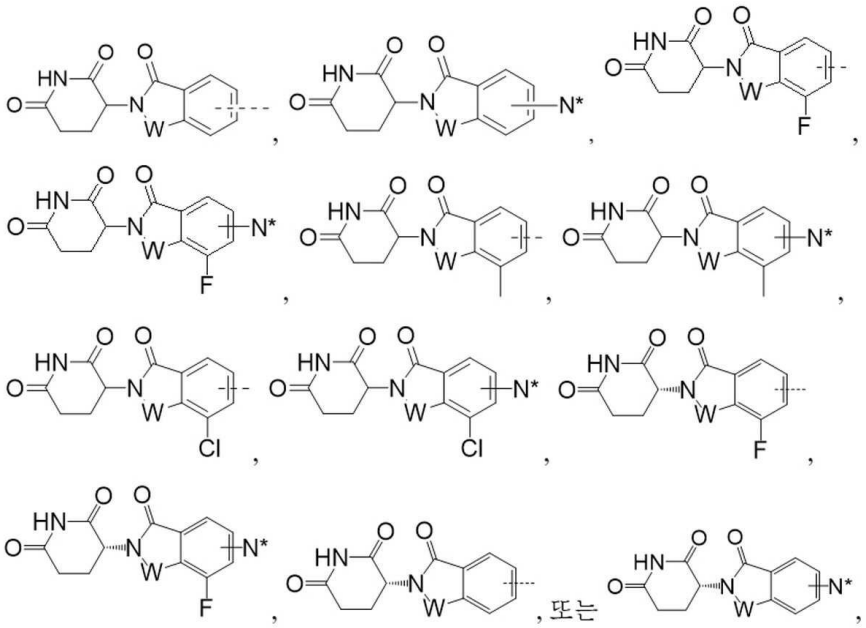
[0198] 소정의 경우에, "CLM"은 세레블론 E3 리가아제에 결합하는 이미드일 수 있다. 이들 이미드 및 링커 부착 지점은 다음의 구조일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다:

[0199]



[0200] .

[0201] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로부터 선택되며:

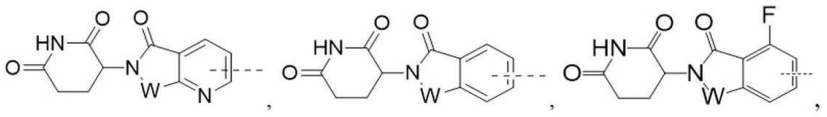


[0202]

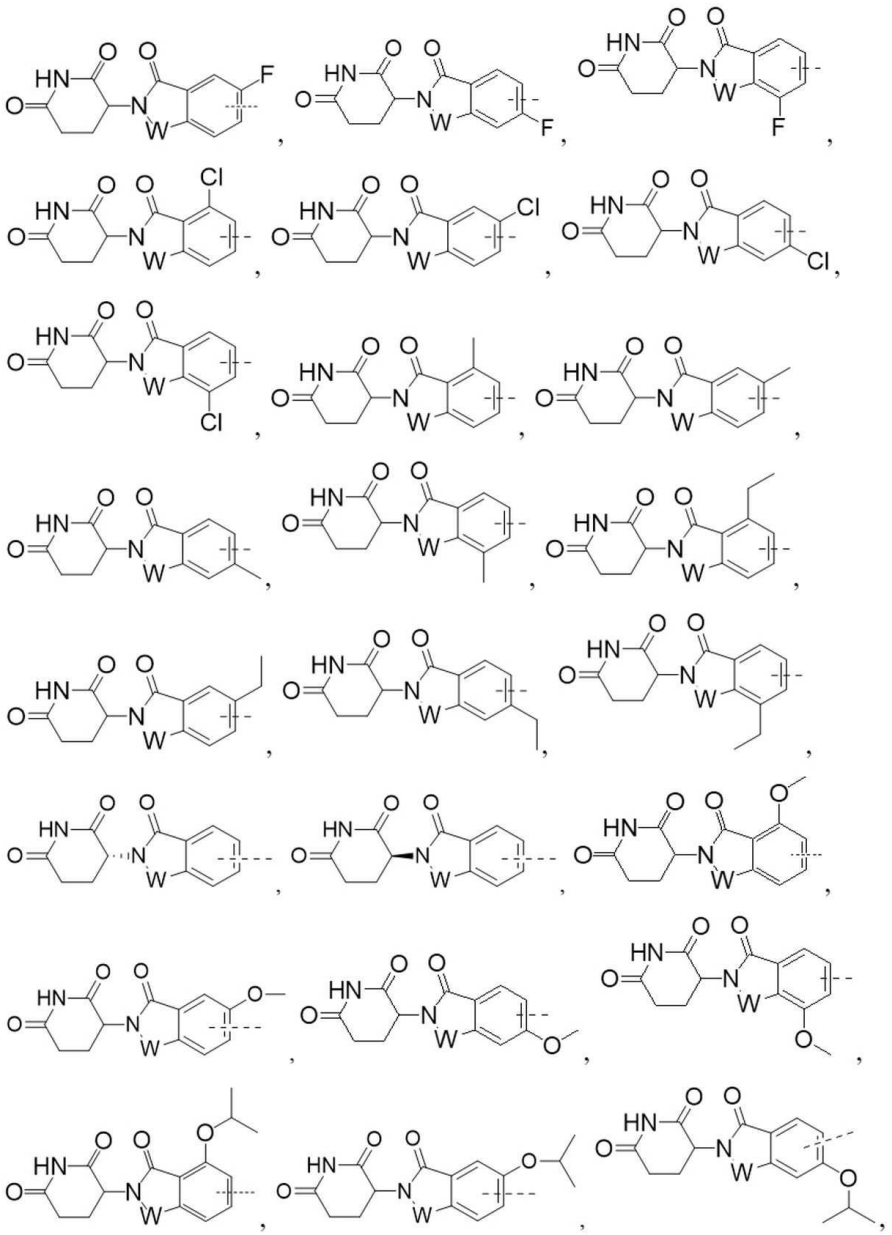
[0203] 식 중: CLM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

[0204] N^*는 화학적 링커기와 공유되는 질소 원자이다.

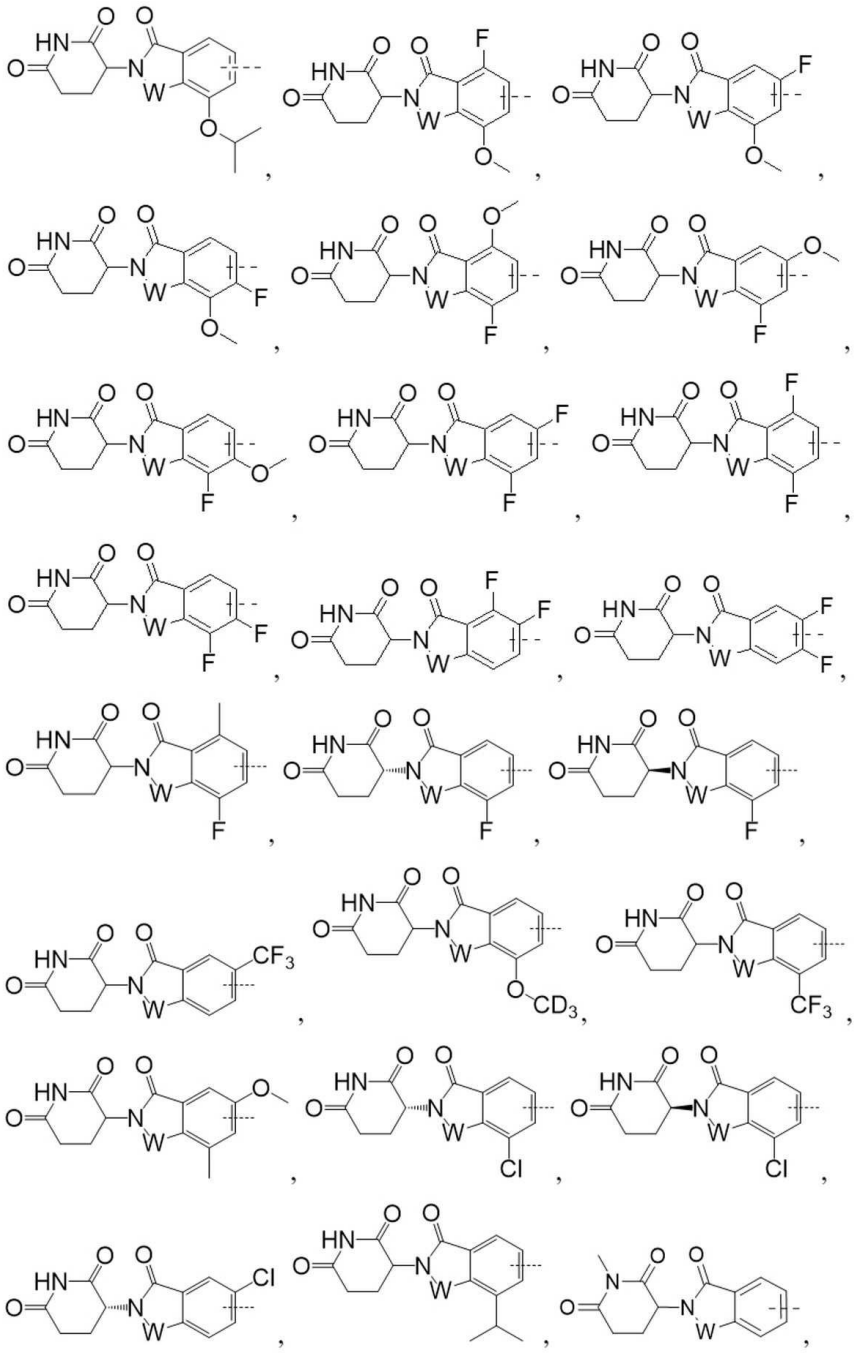
[0205] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로부터 선택되며:

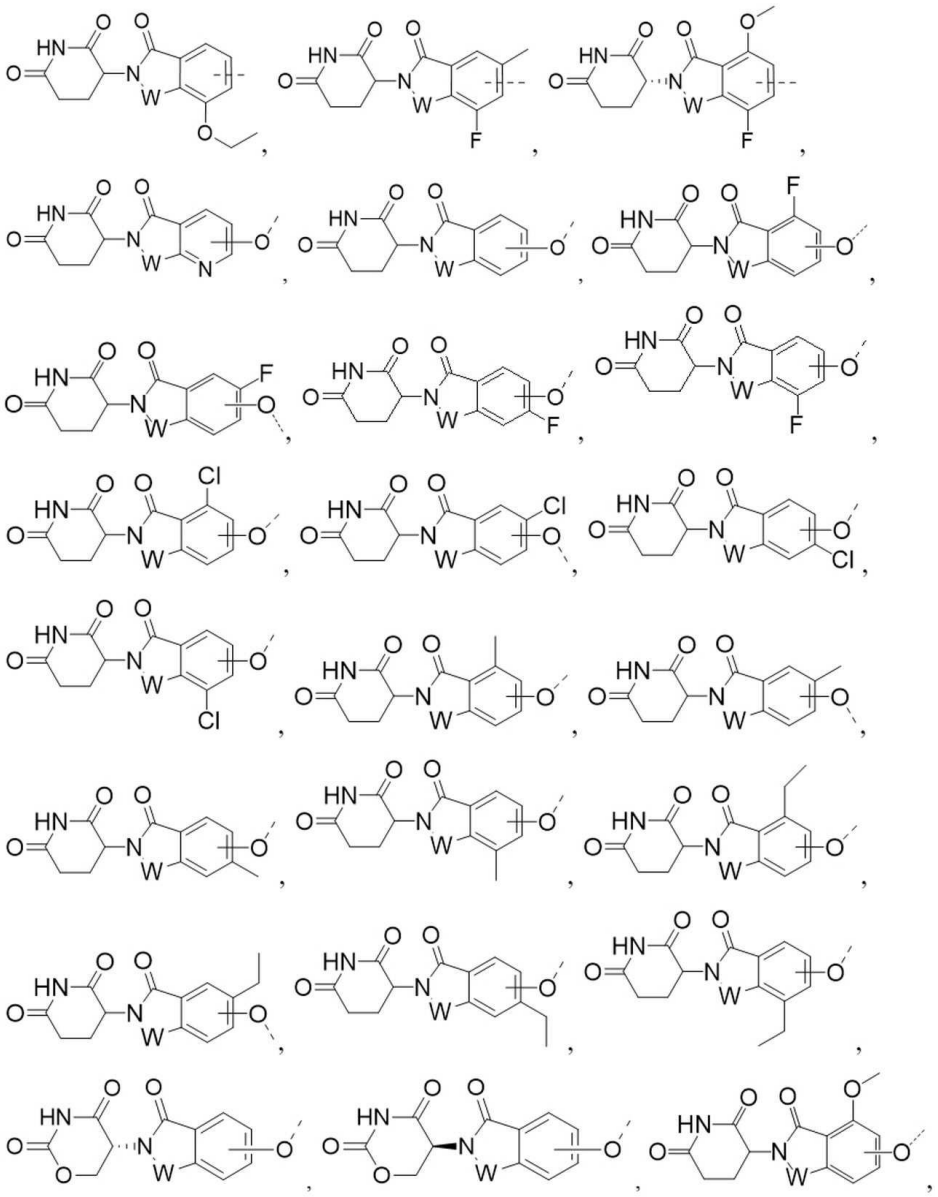


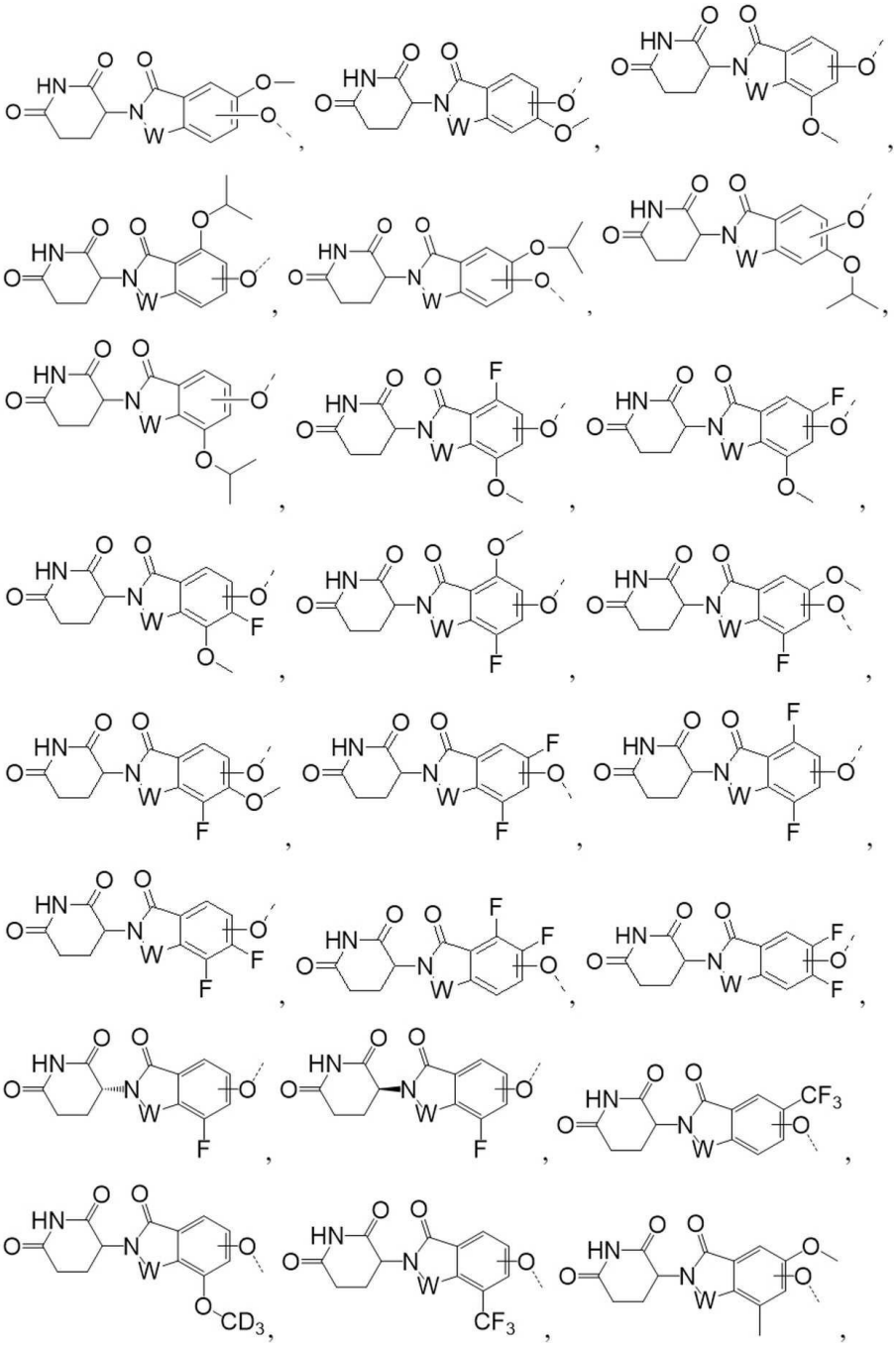
[0206]



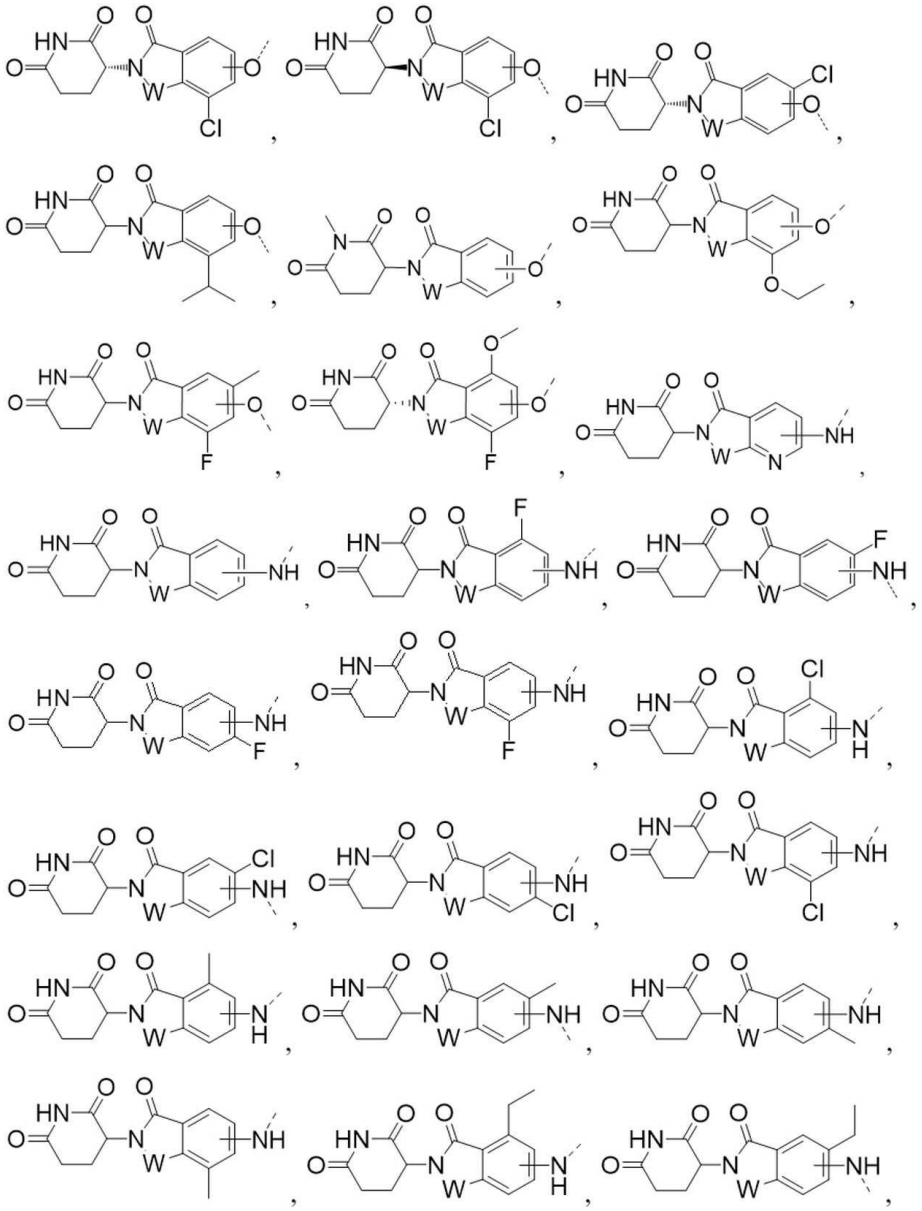
[0207]

[0208] 

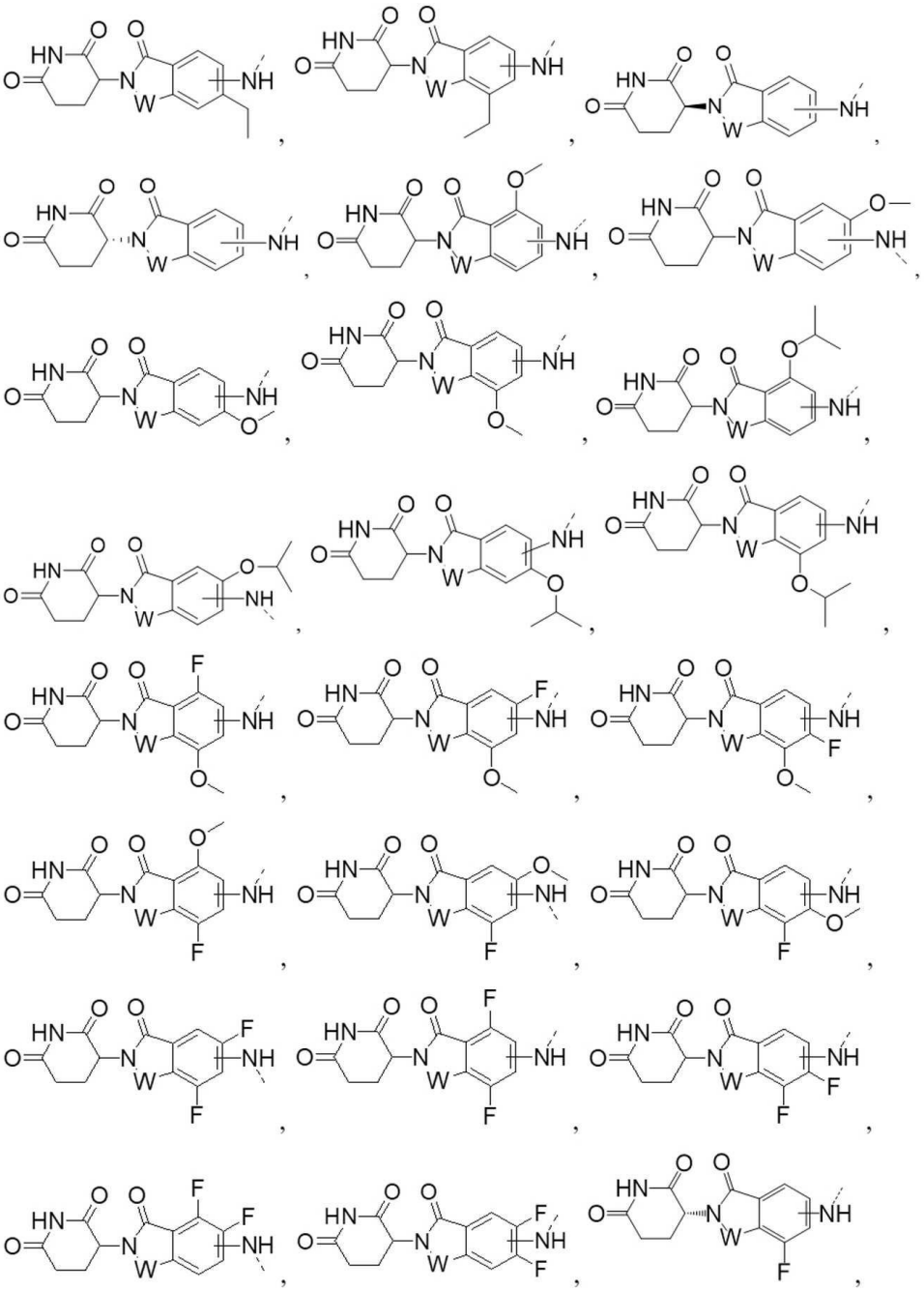
[0209] 



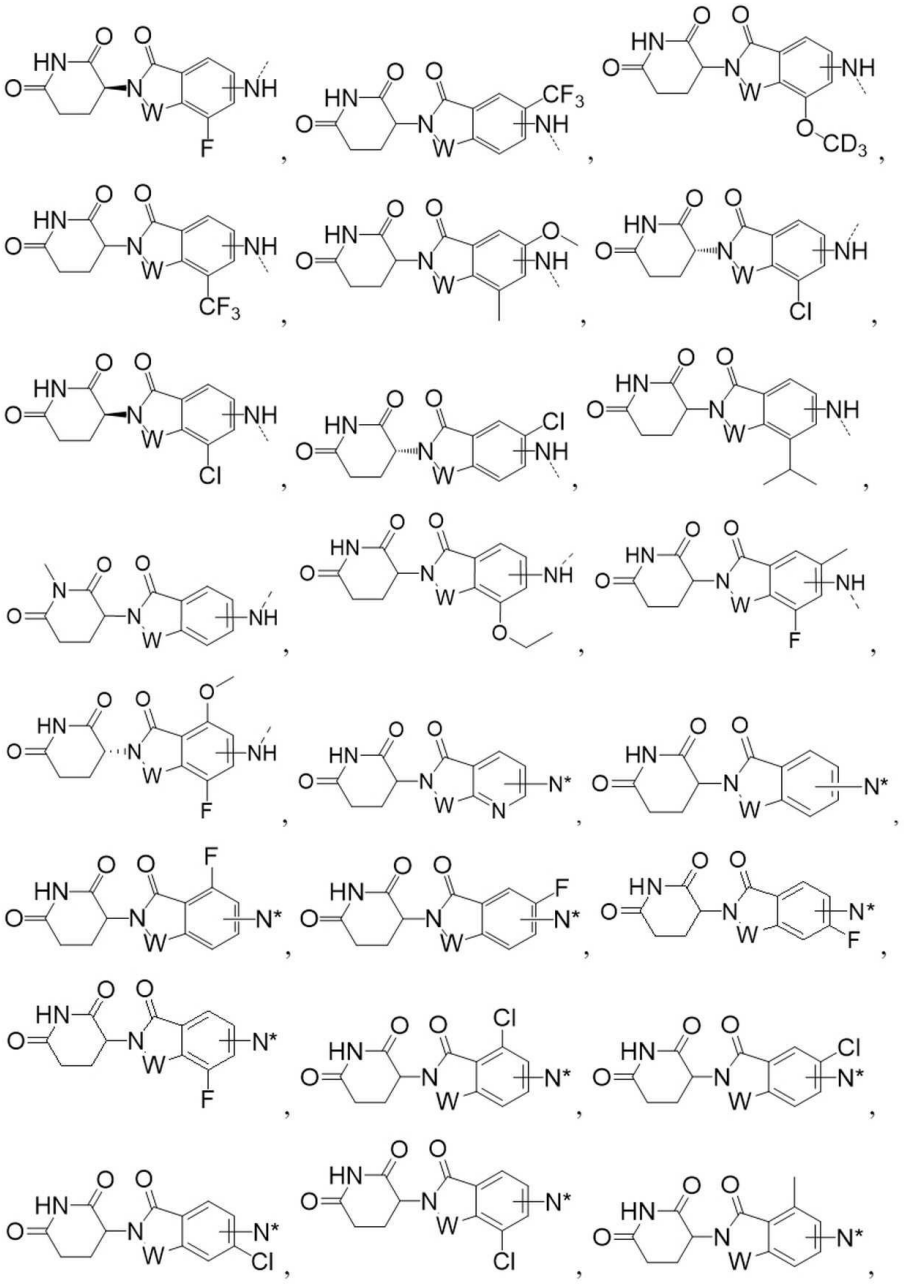
[0210]

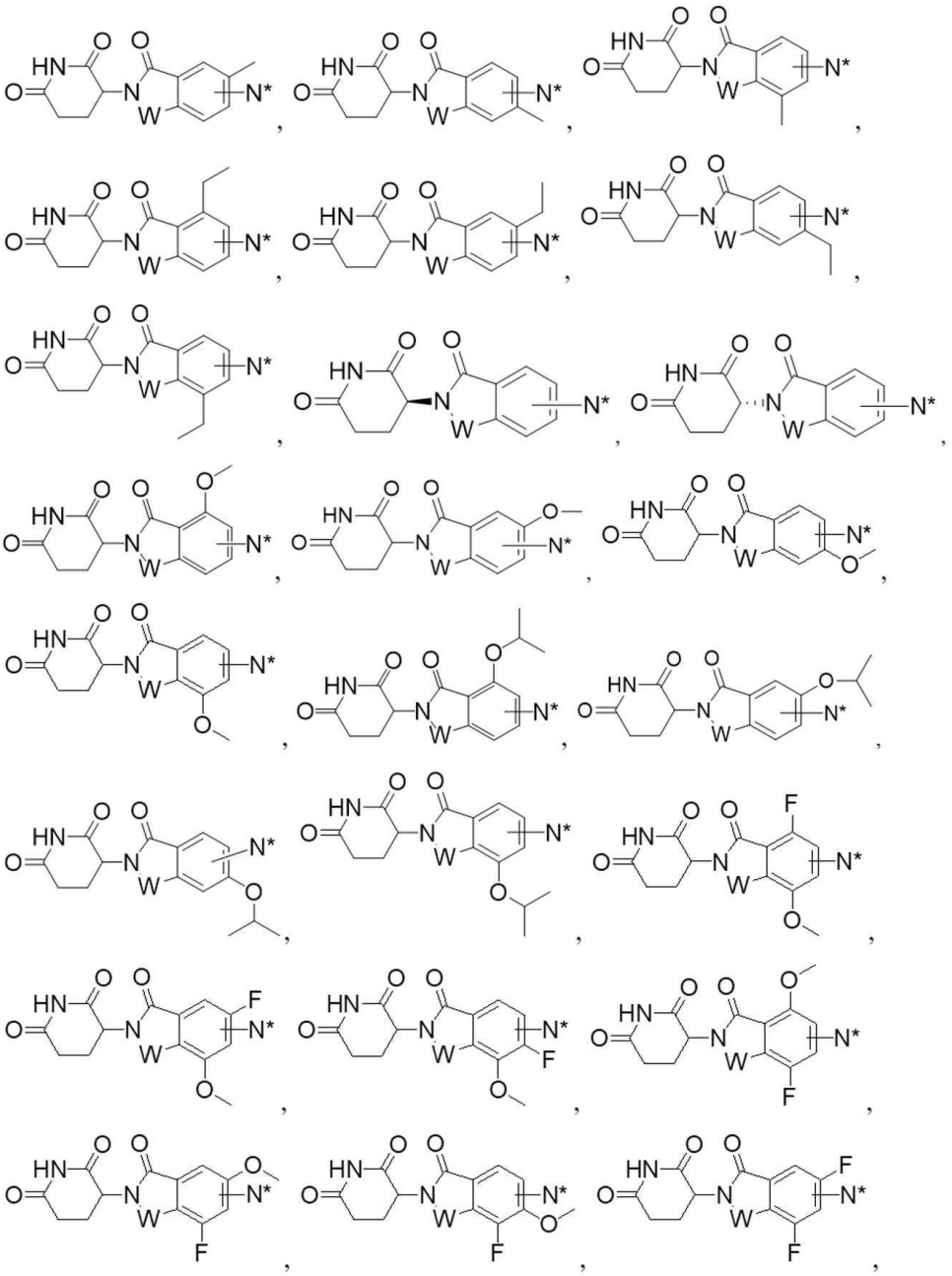


[0211]

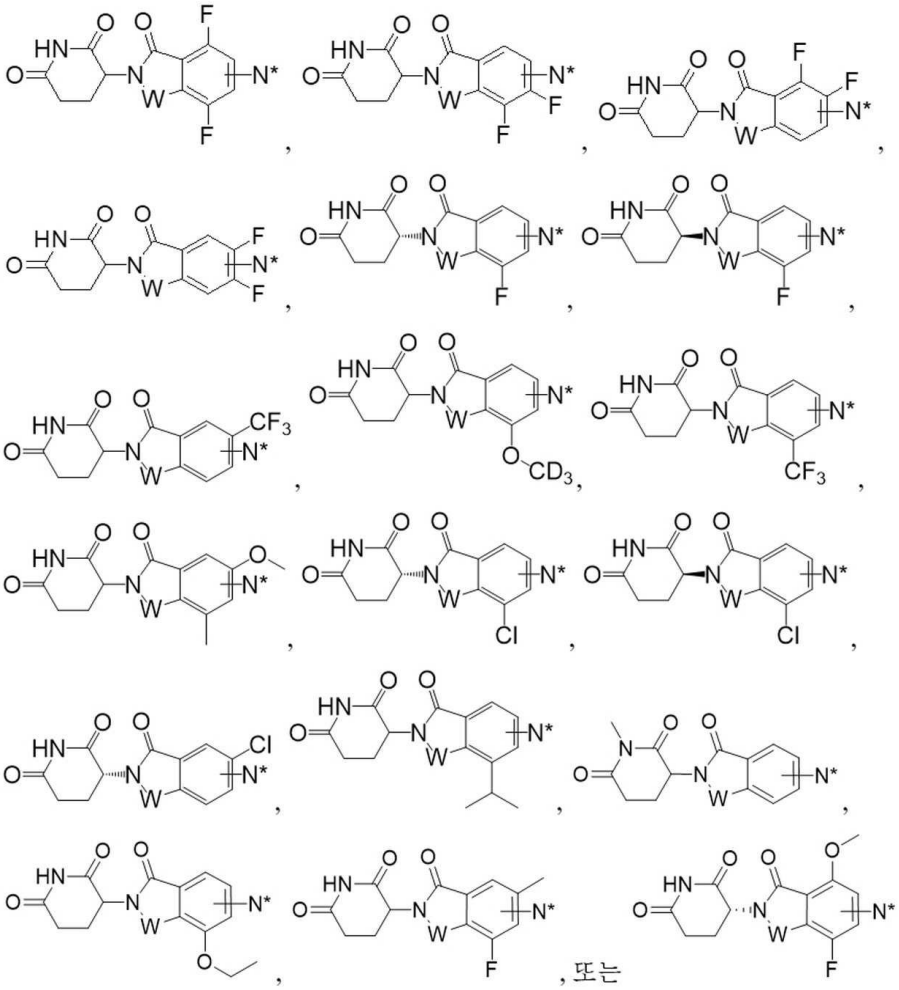


[0212]

[0213] 



[0214]

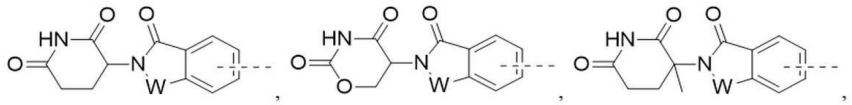


[0215]

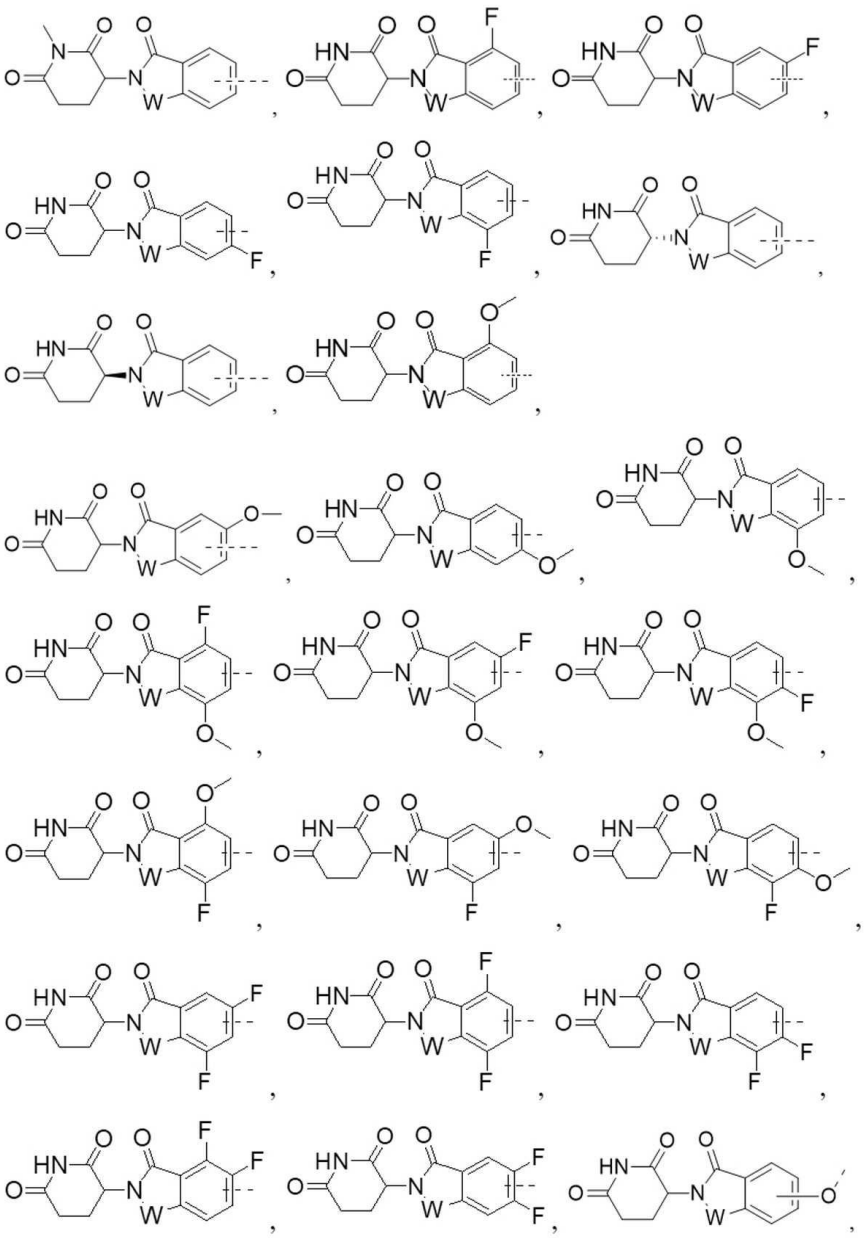
[0216] 식 중 CLM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타내고;

[0217] N^*는 화학적 링커기와 공유되는 질소 원자이다.

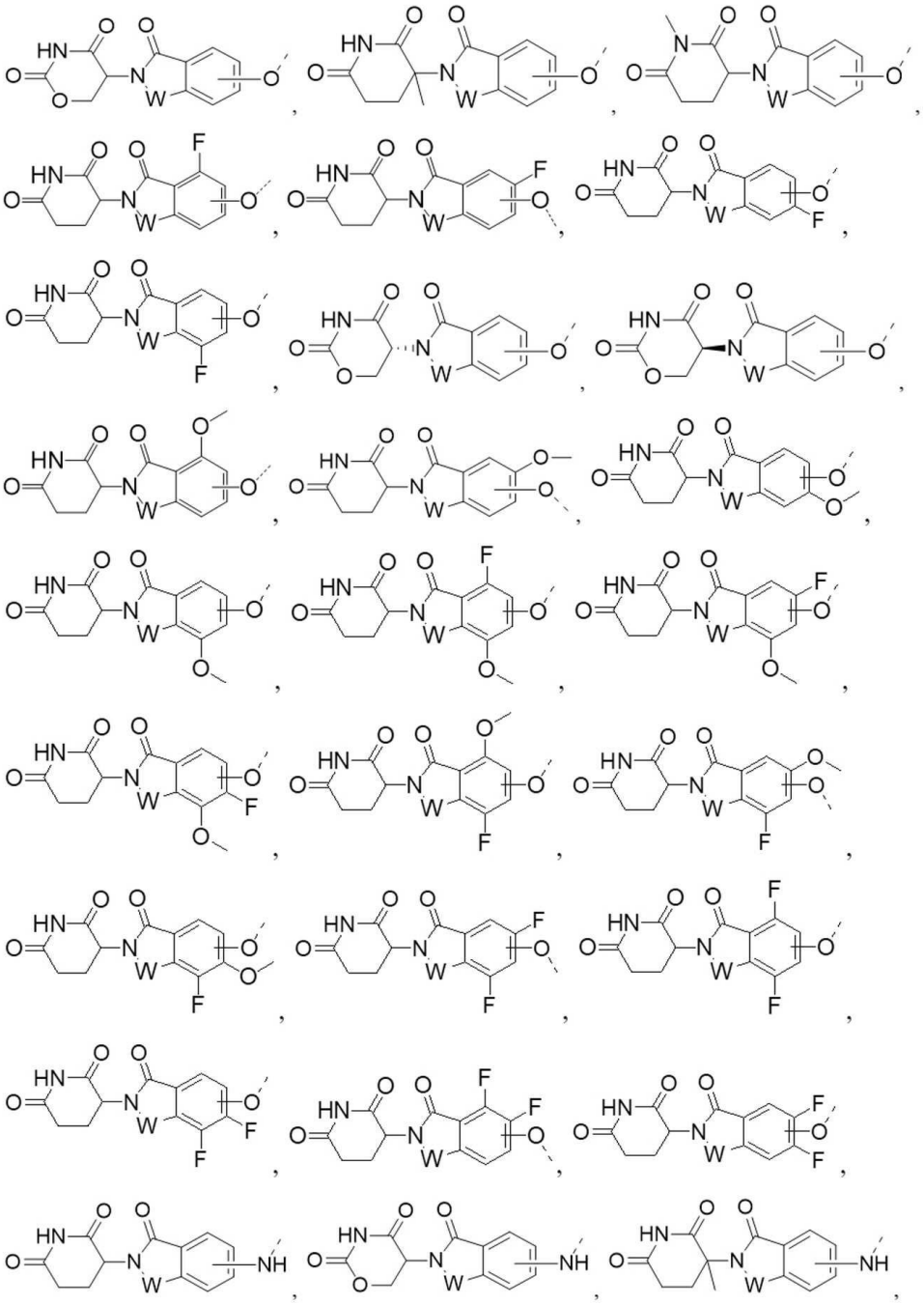
[0218] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음으로부터 선택되며:

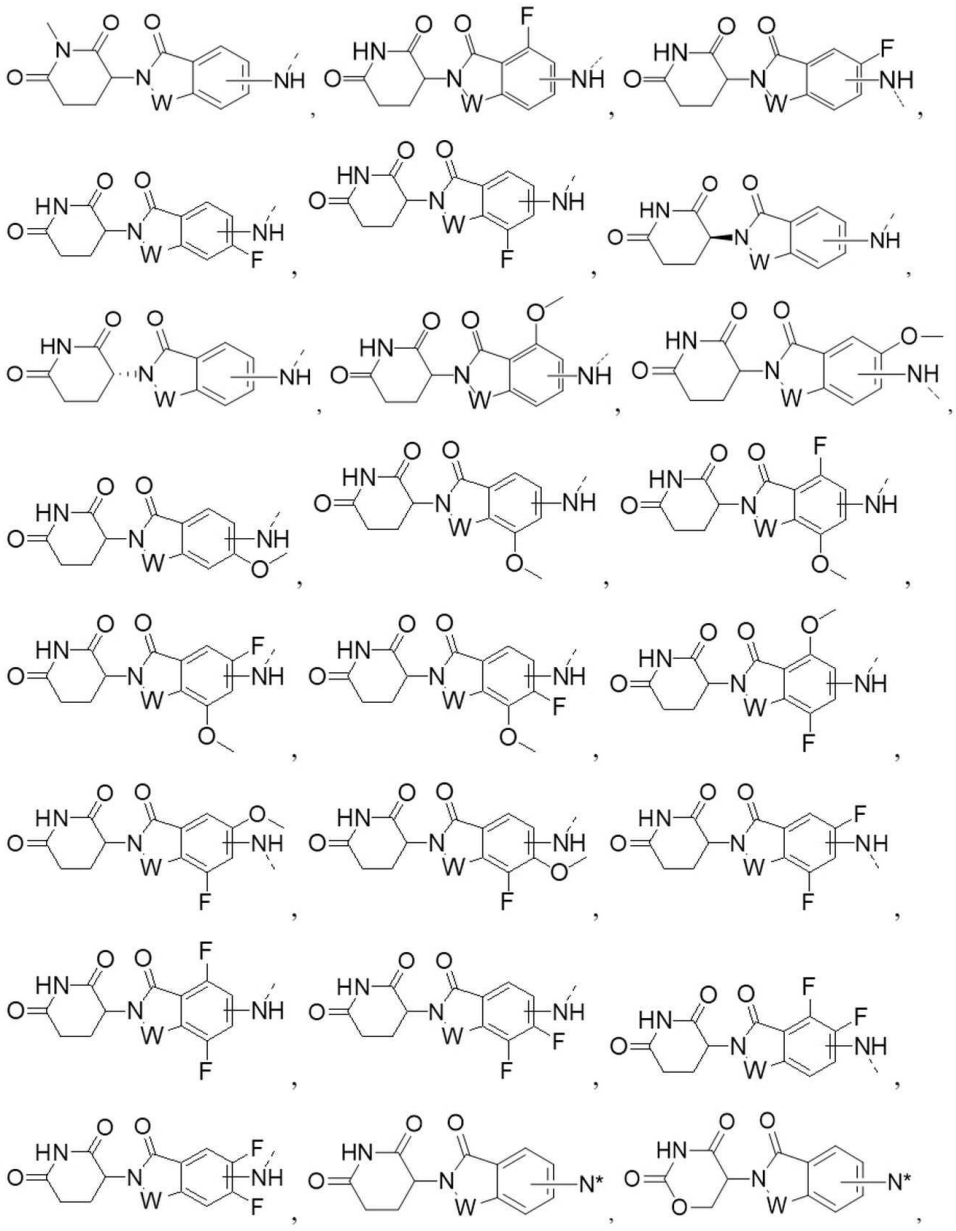


[0219]

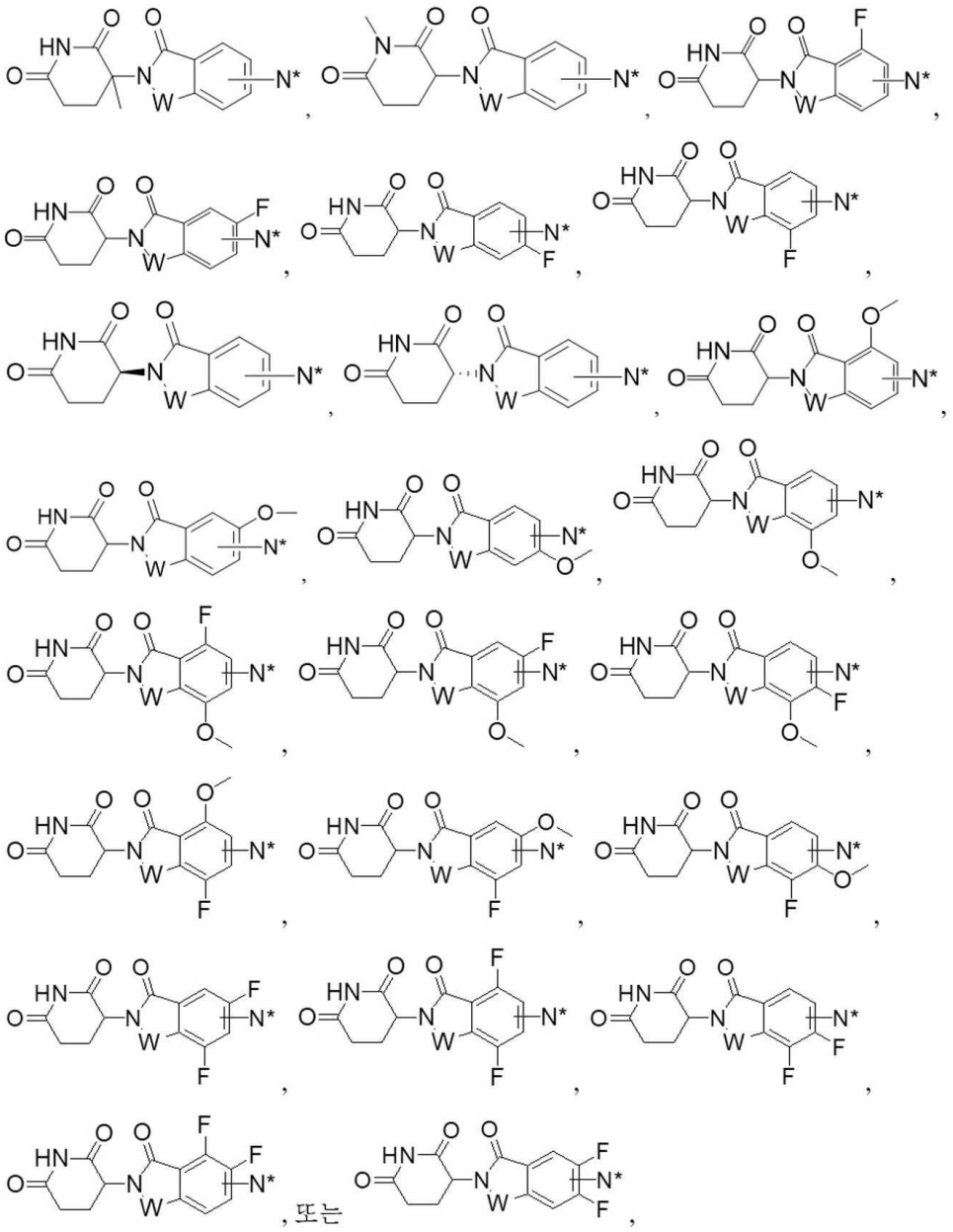


[0220]

[0221] 



[0222]



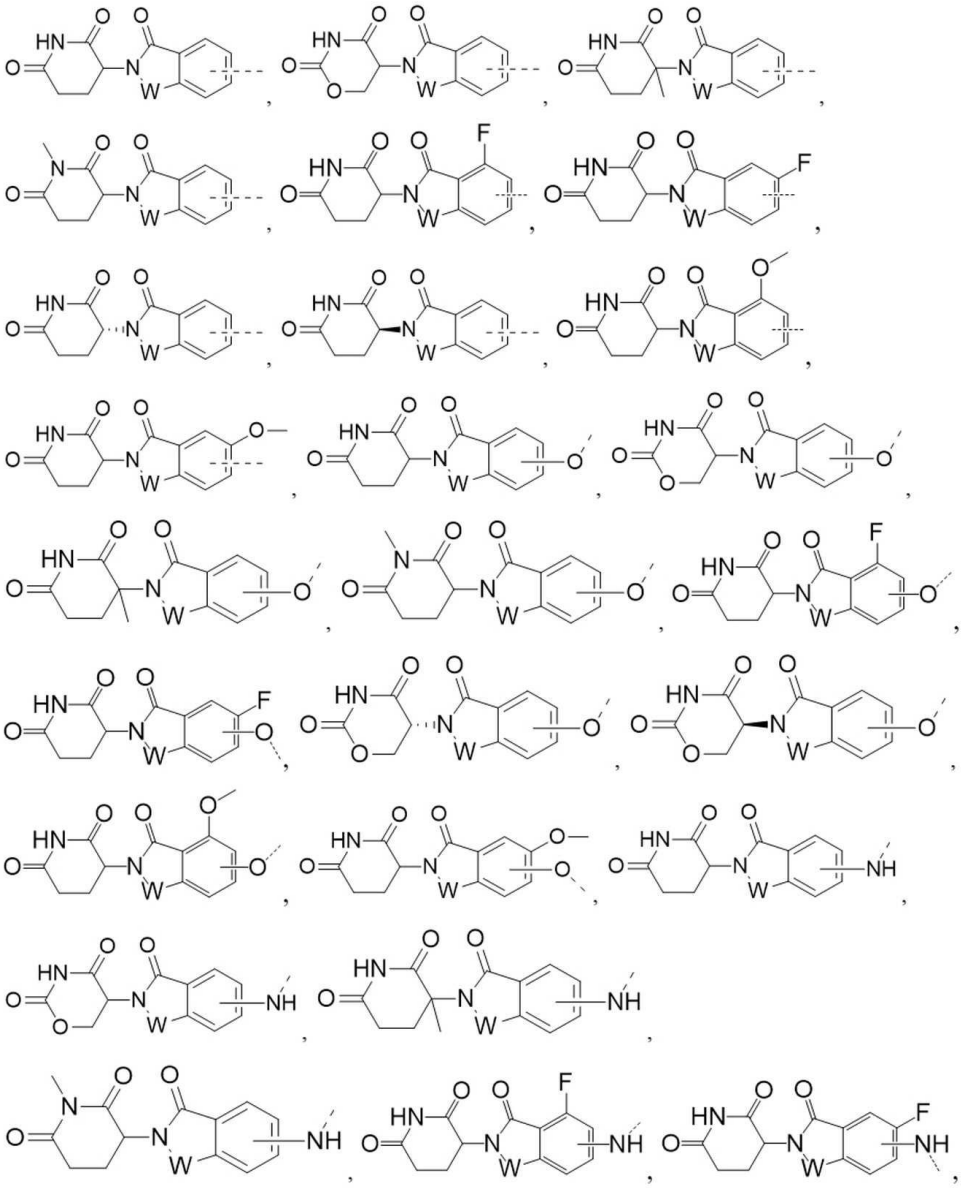
[0223]

[0224] 식 중:

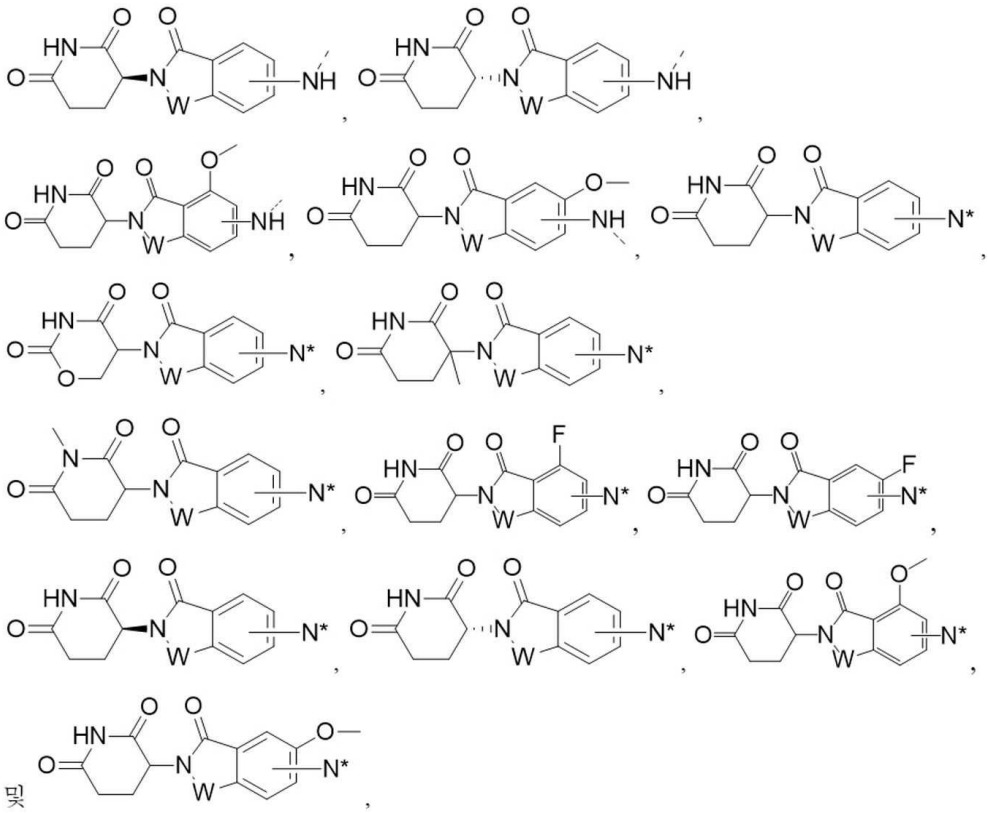
[0225] ULM의 ~~~ 는 링커기 또는 PTM과의 부착 지점을 나타내고;

[0226] N^*는 화학적 링커기 또는 PTM과 공유되는 질소 원자이다.

[0227] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며:



[0228]



[0229] 및

[0230] 식 중:

[0231] ULM의 ⁻⁻⁻ 는 화학적 링커기 또는 PTM과의 부착 지점을 나타내고;

[0232] N^*는 화학적 링커기 또는 PTM과 공유되는 질소 원자이다.

[0233] **예시적인 링커**

[0234] 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 화학적 링커(L)를 통해 하나 이상의 ULM(예를 들어 적어도 하나의 CLM)에 화학적으로 연결되거나 결합된 하나 이상의 PTM을 포함한다. 소정의 구현예에서, 링커기 L은 하나 이상의 공유 연결된 구조 단위(예를 들어, $-A^L_1\cdots(A^L)_q-$ 또는 $-(A^L)_q-$)를 포함하는 기이며, 여기서 A^L_1은 PTM에 결합된 기이고, $(A^L)_q$는 ULM에 결합된 기이다.

[0235] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM(예: CLM)에 대한 링커(L) 연결 또는 결합은 안정한 L-ULM 연결이다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)와 ULM이 헤테로원자를 통해 연결될 때, 임의의 후속 헤테로원자가 존재하는 경우, 이는 적어도 하나의 단일 탄소 원자(예, $-CH_2-$)에 의해, 예컨대 아세탈 또는 아미날 기에 의해 분리된다. 추가로 예를 들면, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)와 ULM이 헤테로원자를 통해 연결될 때, 헤테로원자는 에스테르의 일부분이 아니다.

[0236] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커기 L은 식 -(AL)q-에 의해 표시되는 결합 또는 화학적 링커기이며, 여기서 A는 화학적 모이어티이고 q는 1~100(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 또는 80)의 정수이고, 여기서 L은 PTM과 ULM에 공유 결합되어, PTM을 단백질 표적에 충분히 결합시키고 ULM을 E3 유비퀴틴 리가아제에 충분히 결합시켜 표적 단백질을 유비퀴틴화시킨다.

[0237] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커기 L은 $-(A^L)_q-$이며, 식 중:

[0238] $(A^L)_q$는 ULM(예컨대 CLM), PTM 모이어티, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결되는 기이고;

[0239] 링커의 q는 1 이상의 정수이고;

[0240] 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 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11}시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11}헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 아릴, 및 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{L1} 또는 R^{L2}는 다른 기와 각각 독립적으로 또는 임의로 연결되어 1 내지 4개의 R^{L5} 기로 임의 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성하고;

[0241] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, 및 R^{L5}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, 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, 단환 또는 이환식 아릴, 단환 또는 이환식 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{3-8}시클로알킬, SC_{3-8}시클로알킬, NHC_{3-8}시클로알킬, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{3-8}$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$)_2$, 또는 NH SO_2NH_2이다.

[0242] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 바람직하게는 각각의 A는 $CR^{L1}R^{L2}$, 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, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 아릴, 및 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0243] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 각각의 R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4}, 및 R^{L5}는 독립적으로 H, 할로겐, 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, 5원 또는 6원 아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{3-8}시클로알킬, SC_{3-8}시클로알킬, NHC_{3-8}시클로알킬, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{3-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, 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$)_2$, COC_{1-8}알킬, CO_2H, 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$)_2$, 또는 NH SO_2NH_2이다.

[0244] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커의 q는 0 이상의 정수이다. 소정의 구현예에서, q는 1 이상의 정수이다.

[0245] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 예를 들어 링커의 q가 2보다 큰 경우, $(A^L)_q$는 A^L_1 및 $(A^L)_q$인 기이고, 여기서 단위 A^L은 PTM을 ULM에 결합시킨다.

[0246] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 예를 들어, 링커의 q가 2인 경우, $(A^L)_q$는 A^L_1 및 ULM에 연결된 기이다.

[0247] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 예를 들어, 링커의 q가 1인 경우, 링커기 L의 구조는 $-A^L_1-$이고, A^L_1은 ULM 모이어티 및 PTM 모이어티에 연결된 기이다.

[0248] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 표시되는 기를 포함하며:

[0249] $-NR(CH_2)_n-$(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-, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$Aryl-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-Aryl-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$(저급 알킬)-O-Aryl-CH_2, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$시클로알킬-O-아릴-, $-NR(CH_2CH_2O)_n-$시클로알킬-O-(헤테로아릴)l-, $-NR(CH_2CH_2)_n-$(시클로알킬)-O-(헤테로시클릴)-CH_2, $-NR(CH_2CH_2)_n-$(헤테로고릴)-(헤테로시클릴)-CH_2, -N(R1R2)-(헤테로시클릴)-CH_2; 식 중

[0250] 링커의 n은 0 내지 10일 수 있고;

[0251] 링커의 R은 H, 저급 알킬일 수 있고;

[0252] 링커의 R1 및 R2는 연결되는 N과 고리를 형성할 수 있다.

[0253] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)은 임의 치환된 C_1-C_{50} 알킬(예: C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, 또는 C_{50} 알킬)을 포함하며, 여기서 각각의 탄소는 다음으로 임의 치환된다: (1) N, S, P, 또는 Si 원자로부터 선택되고, 원자가를 완성하기 위해 적절한 수의 수소, 치환, 또는 둘 다를 갖는 헤테로원자, (2) 임의 치환된 시클로알킬 또는 이환식 시클로알킬, (3) 임의 치환된 헤테로시클로알킬 또는 이환식 헤테로시클로알킬, (4) 임의 치환된 아릴 또는 이환식 아릴, 또는 (5) 임의 치환된 헤테로아릴 또는 이환식 헤테로아릴. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 헤테로원자-헤테로원자 결합을 갖지 않는다(예를 들어, 헤테로원자는 공유 연결되거나 인접하게 위치되지 않음).

[0254] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 임의 치환된 C_1-C_{50} 알킬(예: C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, 또는 C_{50} 알킬)을 포함하며, 식 중:

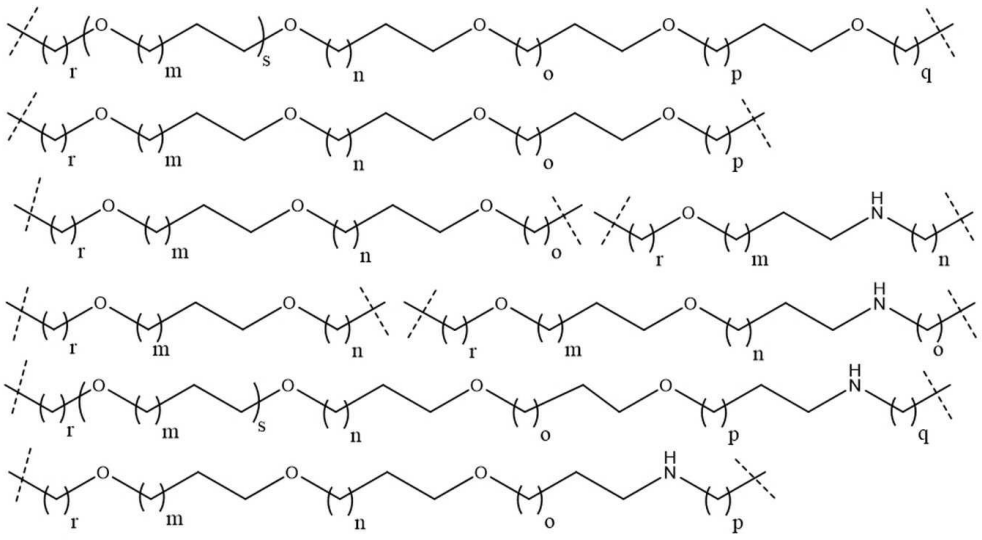
[0255] 각각의 탄소는 $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11}시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11} 헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환

또는 이환식 아릴, 또는 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 헤테로아릴로 임의 치환되고(여기서 다른 기에 각각 독립적으로 임의로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 모이어티를 형성하는 R^{L1} 또는 R^{L2}는 1 내지 4개의 R^{L5} 기로 임의 치환됨);

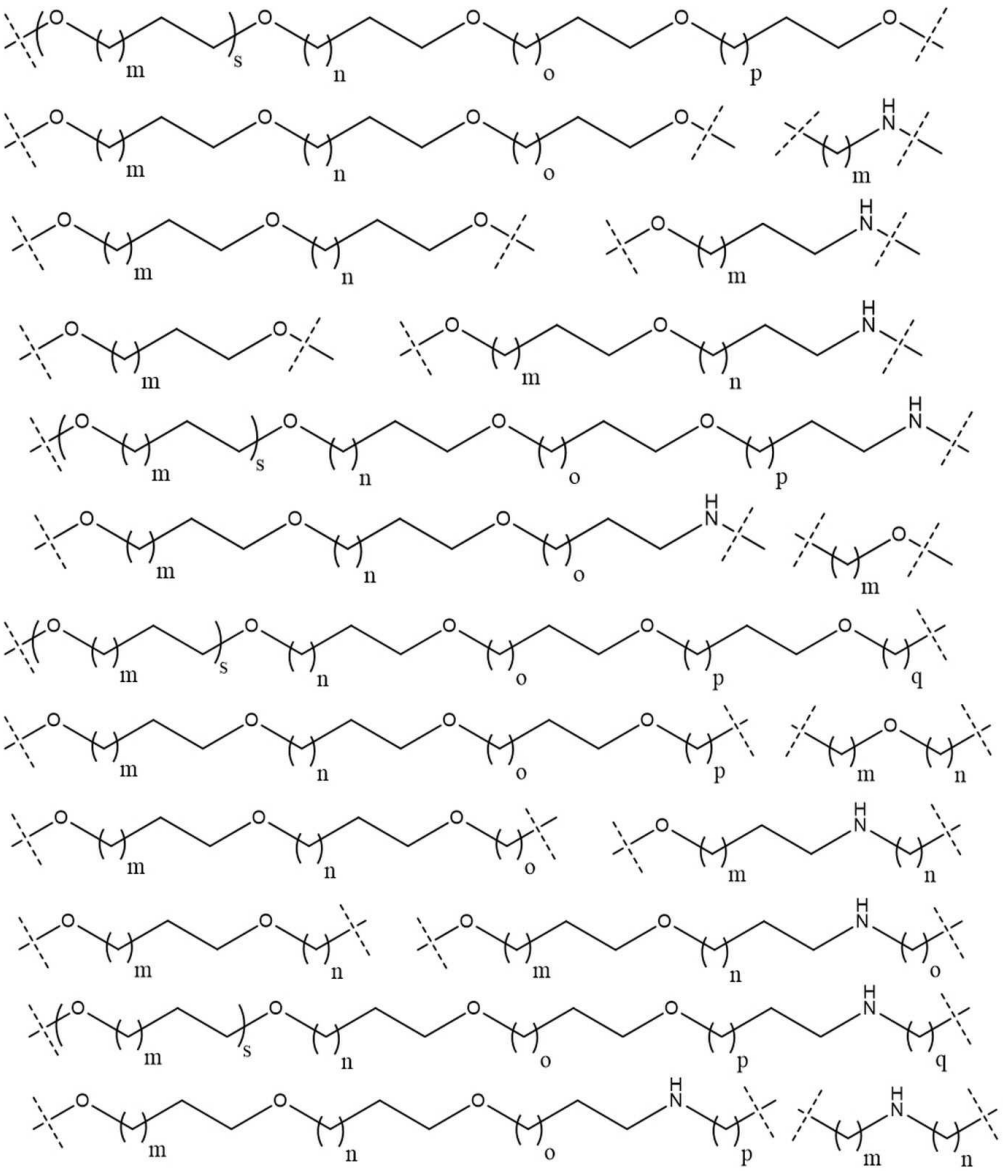
[0256] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}는 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-8}알킬, OC_{1-8}알킬, SC_{1-8}알킬, NHC_{1-8}알킬, $N(C_{1-8}$알킬$)_2$, C_{3-11}시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_{3-11}헤테로시클릴, OC_{1-8}시클로알킬, SC_{1-8}시클로알킬, NHC_{1-8}시클로알킬, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)_2$, $N(C_{1-8}$시클로알킬$)(C_{1-8}$알킬), OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}알킬, $P(O)(OC_{1-8}$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, 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$)_2$, 또는 NH SO_2NH_2이다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 헤테로원자-헤테로원자 결합을 갖지 않는다(예를 들어, 헤테로원자는 공유 연결되거나 인접하게 위치되지 않음).

[0257] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커의 임의 치환된 C_1-C_{50} 알킬(및 본원에 기술된 하위 기)의 각각의 탄소는 $CR^{L1}R^{L2}$, 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, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{3-11} 단환 또는 이환식 시클로알킬, 1 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로시클로알킬, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 단환 또는 이환식 C_{3-11} 헤테로시클릴, 1 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 C_{5-13} 스피로헤테로시클릴, 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 아릴, 또는 1 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 임의 치환된 헤테로아릴로 임의 치환된다.

[0258] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 약 1 내지 약 50(예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50)개의 임의 치환된 알킬렌 글리콜 단위를 포함하고, 여기서 탄소 또는 산소는 원자가를 완성하기 위해 적절한 수의 수소를 갖는 N, S, P, 또는 Si 원자로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 다음으로부터 선택된 화학 구조를 가지며:



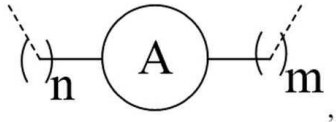
[0259]



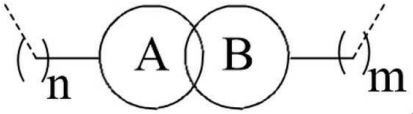
[0260]

[0261] 식 중 탄소 또는 산소는 원자가를 완성하기 위해 적절한 수의 수소를 갖는 N, S, P, 또는 Si 원자로부터 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있고, m, n, o, p, q, r, 및 s는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20으로부터 독립적으로 선택된다.

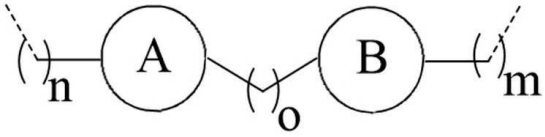
[0262] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 표시되는 기를 포함하며:



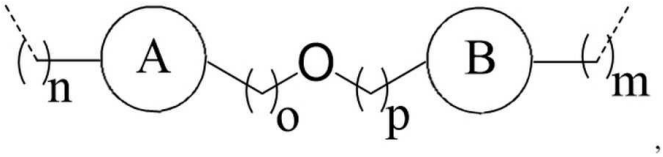
,



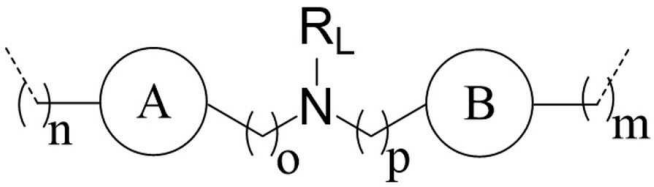
,



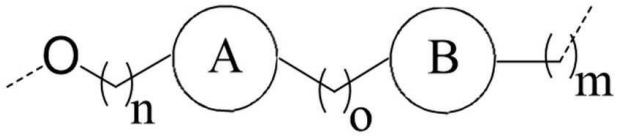
,



,



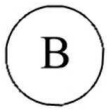
, 및



,

[0263]

[0264] 식 중:

[0265]  및  는 각각 독립적으로 3원 내지 7원 시클로알킬 또는 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬(예를 들어 4원 내지 6원 시클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬)이고, 여기서 중첩된 원은 스피로시클릭 고리를 나타내고;

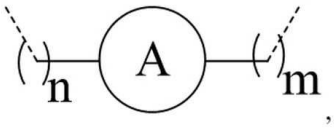
[0266] 각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0267] R_L은 H 또는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

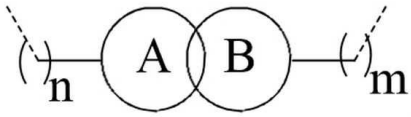
[0268] 링커는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

[0269]  는 PTM 또는 ULM에 대한 부착되는 지점을 나타낸다.

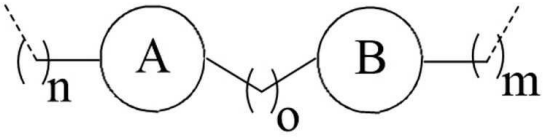
[0270] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)는 다음으로부터 선택되는 화학 구조를 가지며:



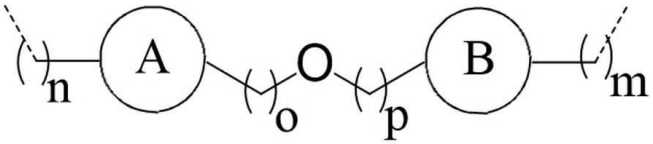
,



,

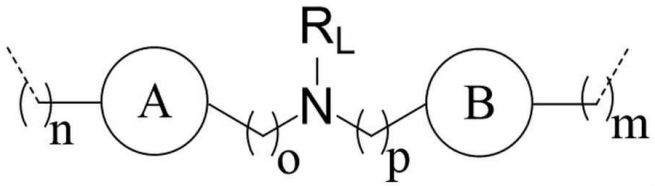


,

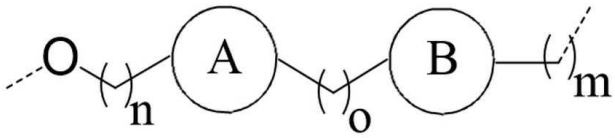


,

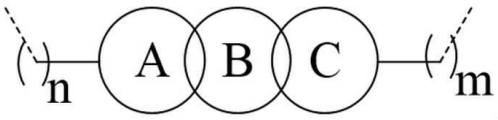
[0271]



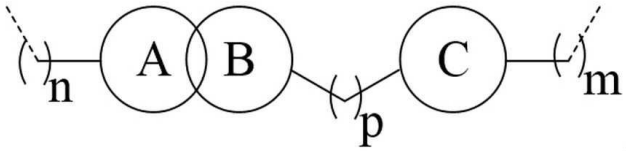
,



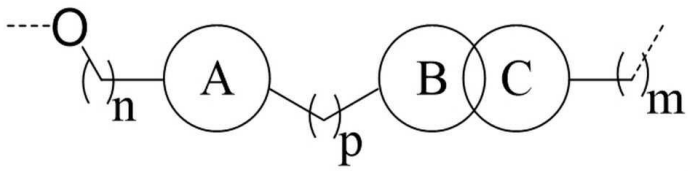
,



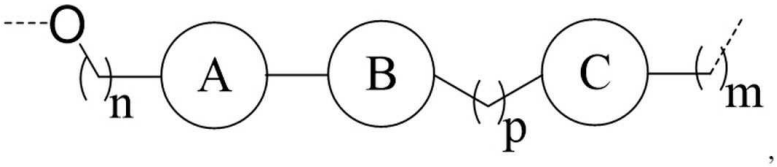
,



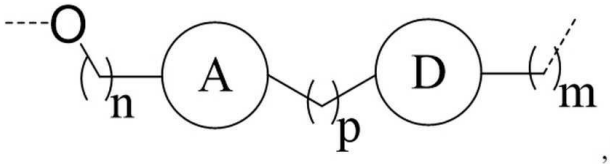
,



,

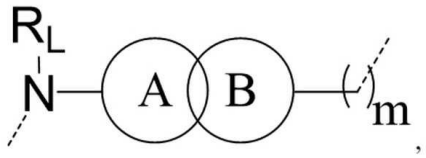


,

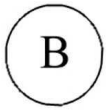
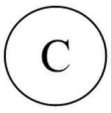


, 및

[0272]

[0273] 

[0274] 식 중:

[0275] , , 및 는 각각 독립적으로 3원 내지 7원 시클로알킬 또는 3원 내지 7원 헤테로시클로알킬(예를 들어 4원 내지 6원 시클로알킬 또는 4원 내지 6원 헤테로시클로알킬)이고, 여기서 중첩된 원은 스피로시클릭 고리를 나타내고;

[0276] 는 8원 내지 10원 가교된 시클로알킬, 8원 내지 10원 가교된 헤테로시클로알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 갖는 3원 내지 7원 헤테로시클릴(예를 들어 1개 또는 2개의 이중 결합을 갖는 3원 내지 7원 헤테로시클릴), 또는 7원 내지 10원 융합된 이환식 헤테로시클로알킬(예를 들어 7원 내지 9원 융합된 이환식 헤테로시클로알킬)이고;

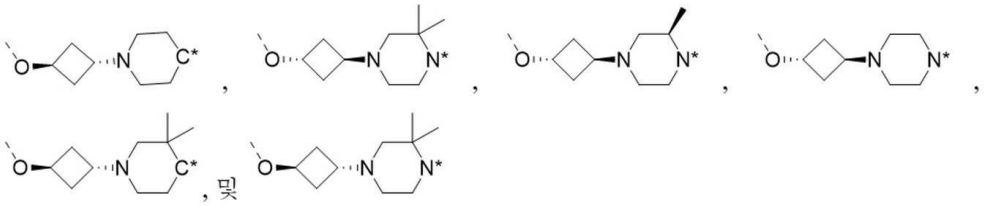
[0277] 각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

[0278] R_L은 H 또는 C_{1-3} 알킬로부터 선택되고;

[0279] 링커는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸), OH, 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

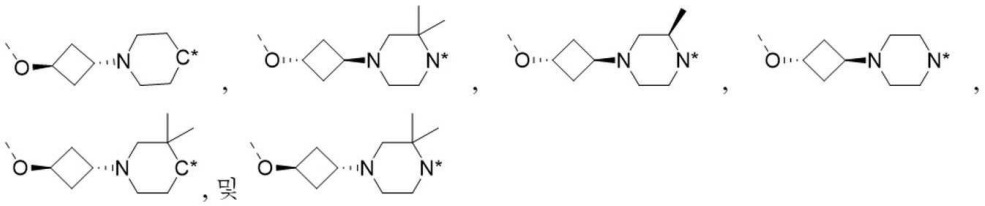
[0280] 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착되는 지점을 나타낸다.

[0281] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:

[0282] 

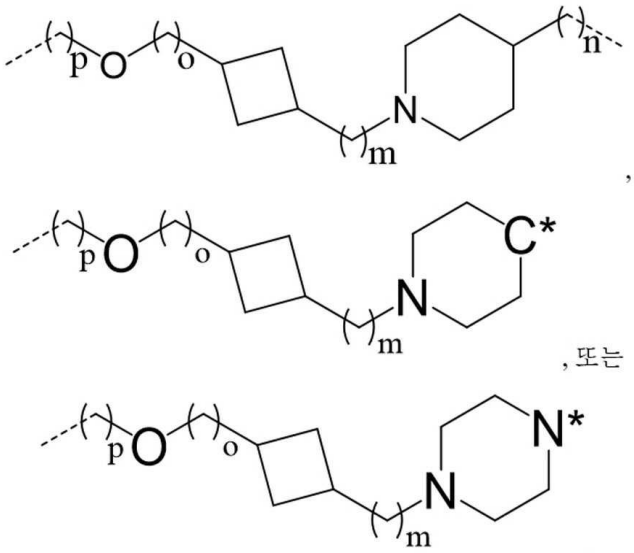
[0283] 식 중 *는 CLM 또는 PTM과 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소 또는 질소)를 나타내고, 의 각각은 CLM 또는 PTM에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0284] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음으로부터 선택되고:

[0285] 

[0286] 식 중 *는 CLM 또는 PTM과 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소 또는 질소)를 나타내고, 의 각각은 CLM 또는 PTM에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0287] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음과 같고:



[0288]

[0289] 식 중:

[0290] 치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

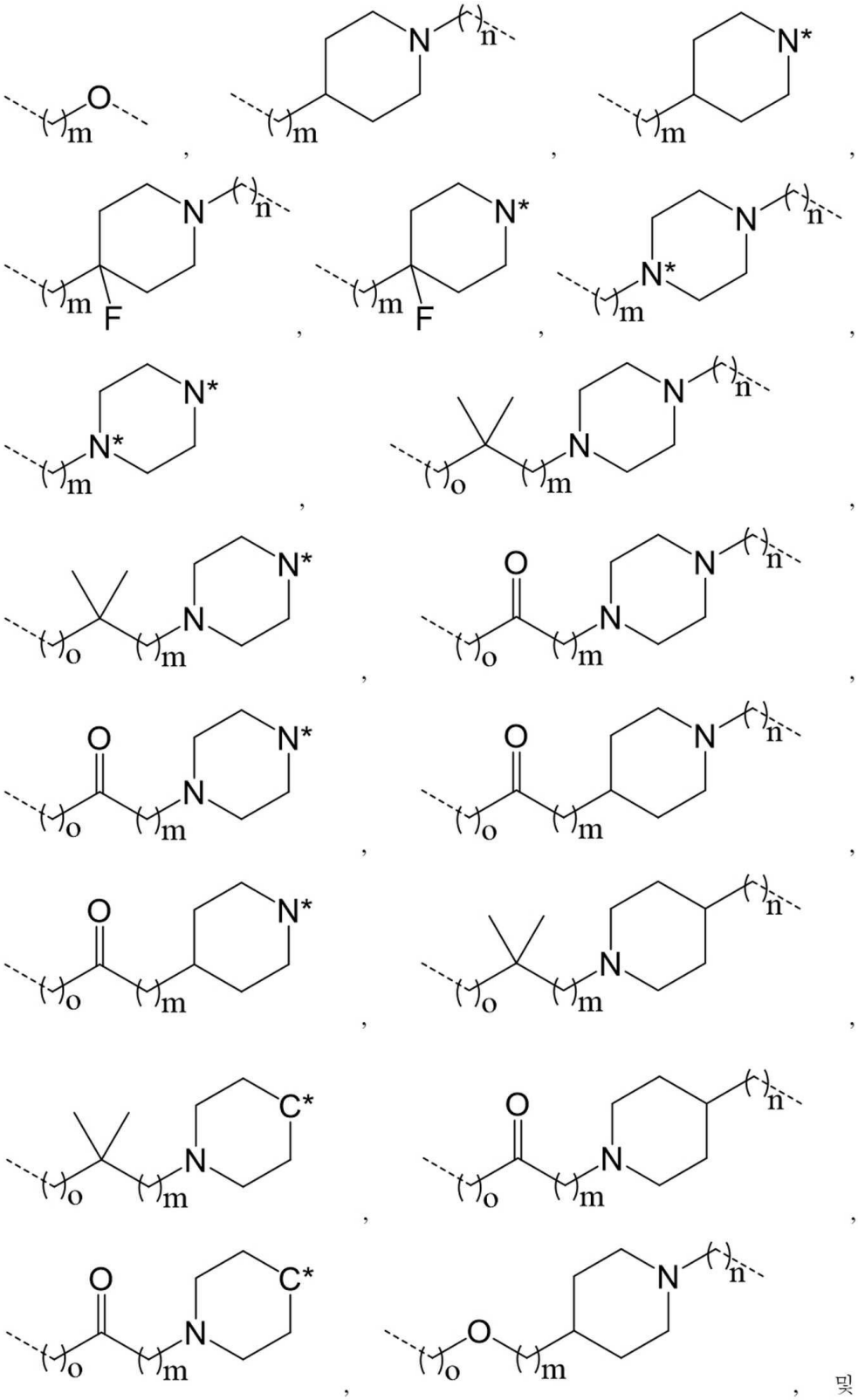
[0291] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소, 탄소, 또는 산소)를 나타내고;

[0292] 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0293] m, n, o, 및 p의 각각은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이다.

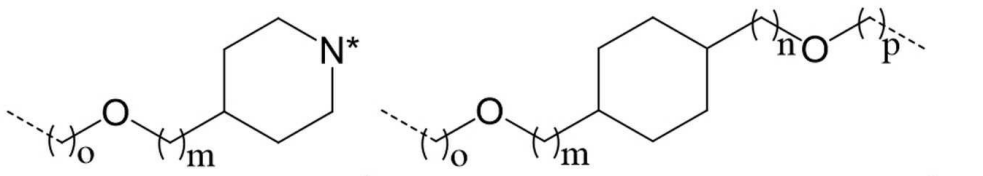
[0294] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서: 화학적 링커기는 C_{1-3} 알킬(바람직하게는, 메틸)로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 치환으로 임의 치환되고; p 및 o는 각각 0이고; m은 1이다.

[0295] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음과 같고:



[0296]

[0297]



[0298] 식 중:

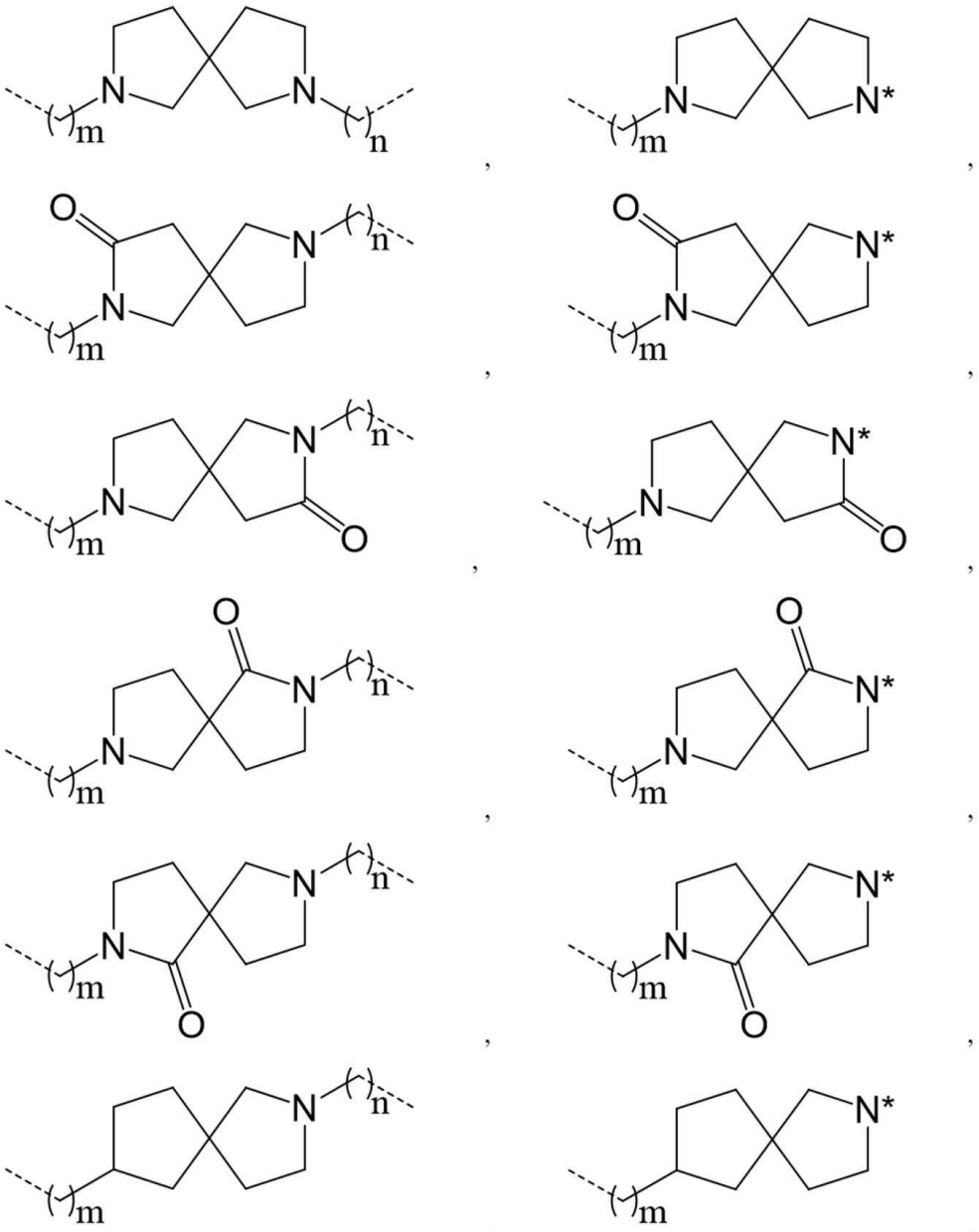
[0299] 치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

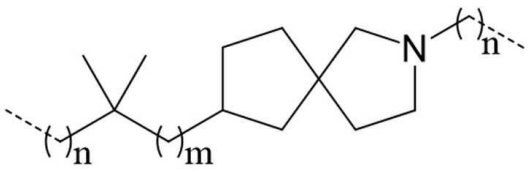
[0300] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

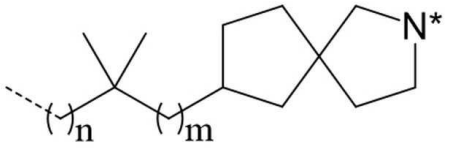
[0301] 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

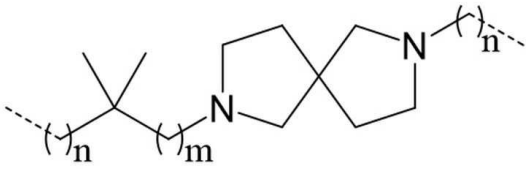
[0302] 각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이다.

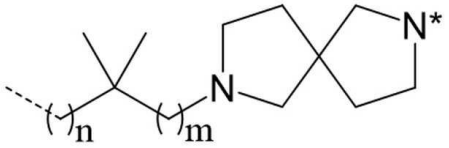
[0303] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음과 같고:

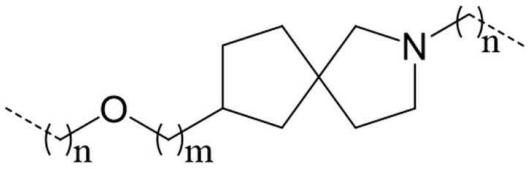
[0304] 

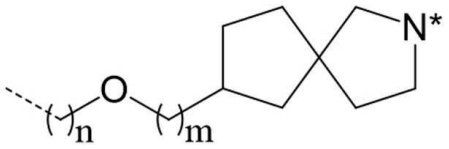

,

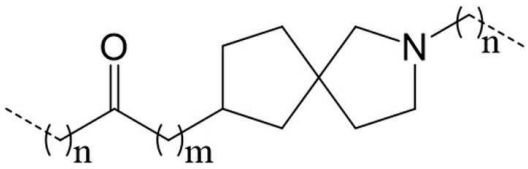

,


,

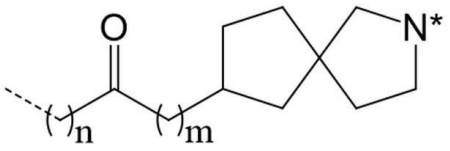

,

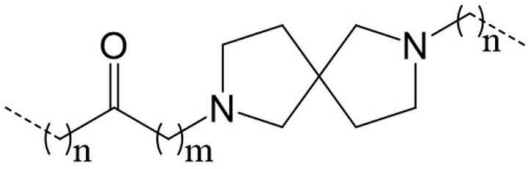

,

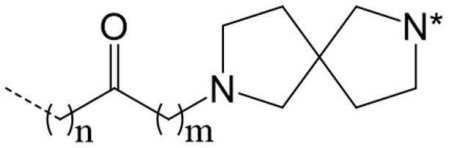

,

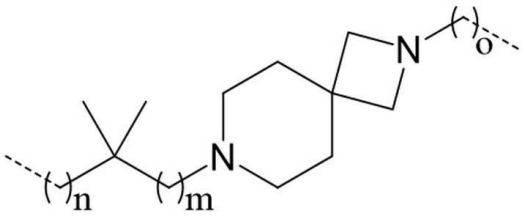

,

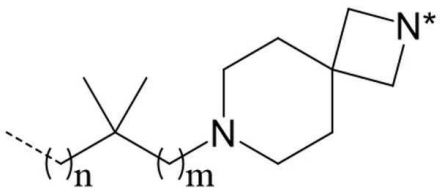
[0305]

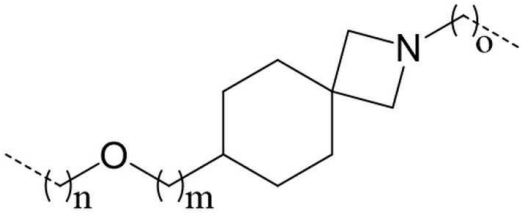

,

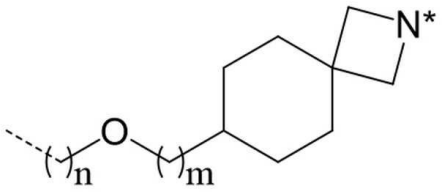

,

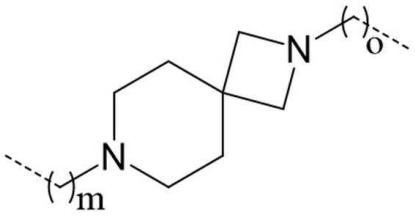

,

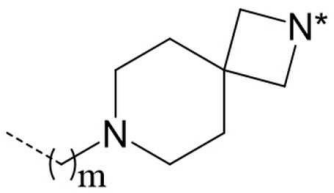

,


,

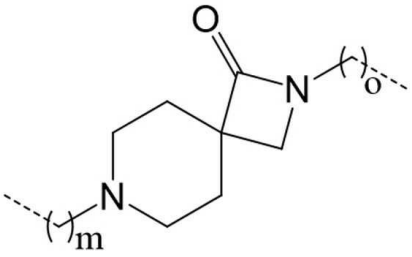
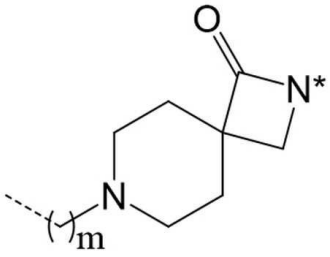
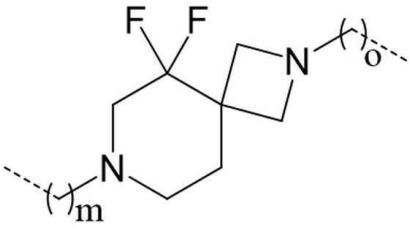
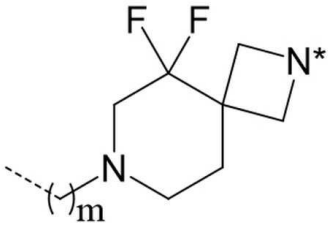
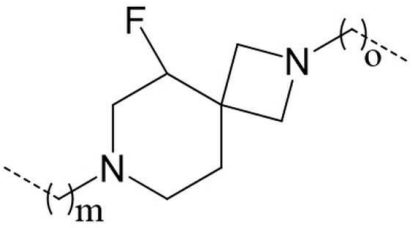
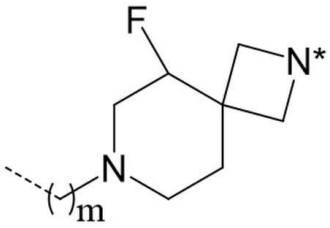
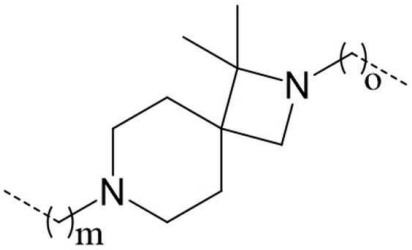
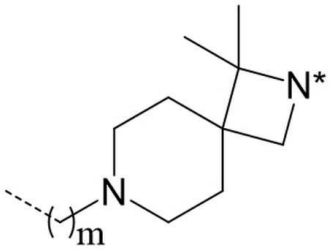
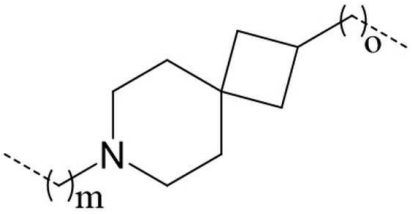
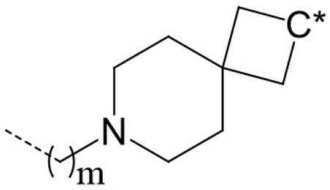

,


,

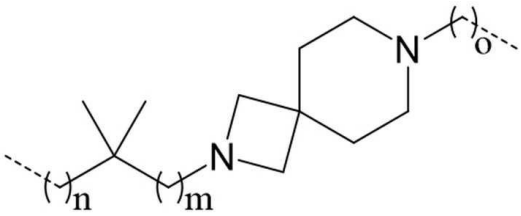
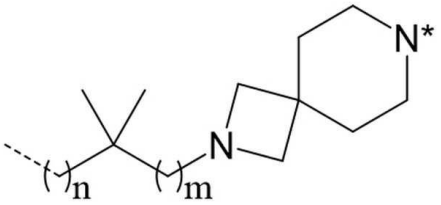
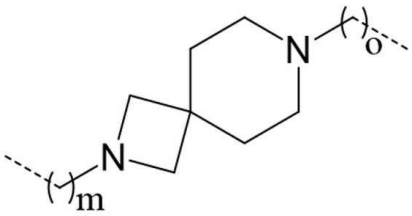
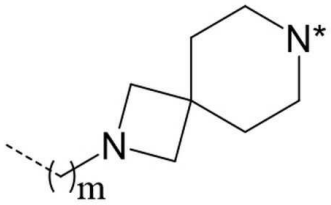
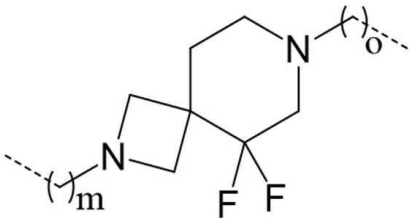
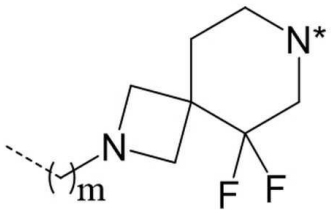
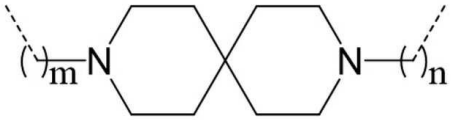
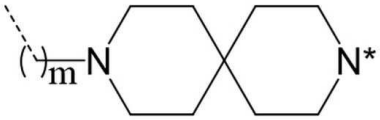
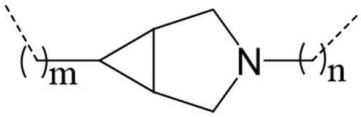
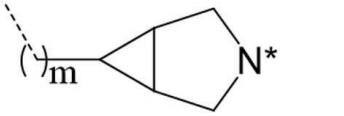
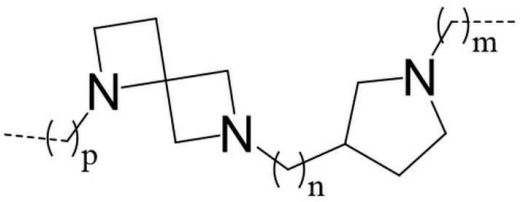

,

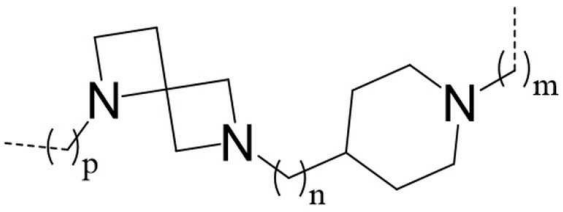

,

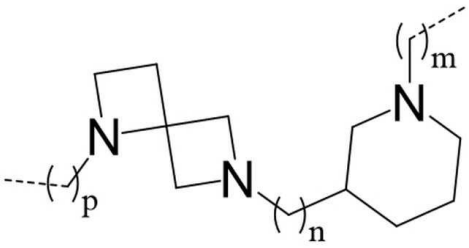
[0306]

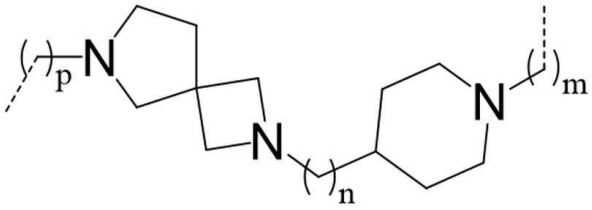

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

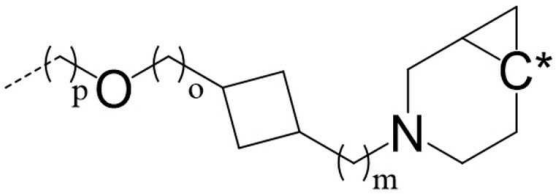
[0307]

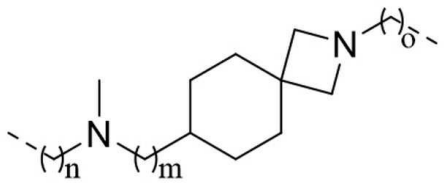

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0308]
,

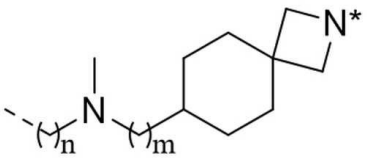

,


,

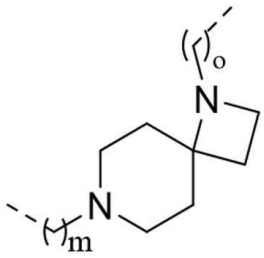
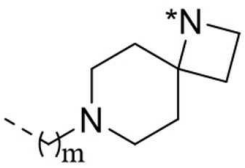
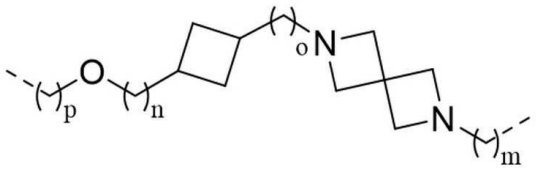
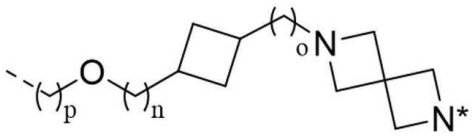
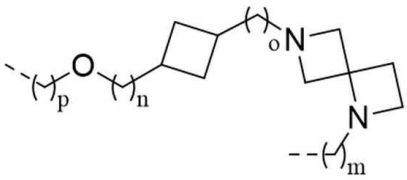
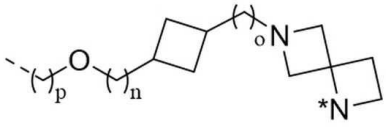
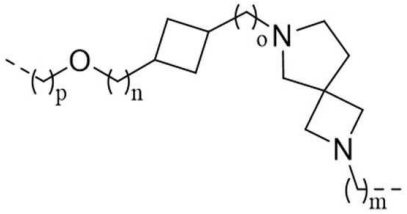
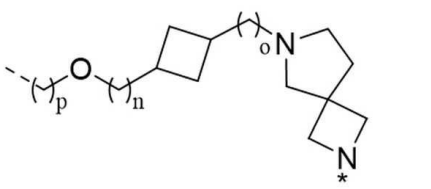
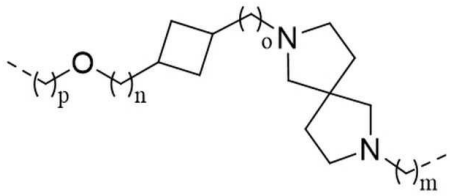
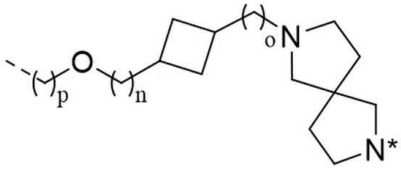

,

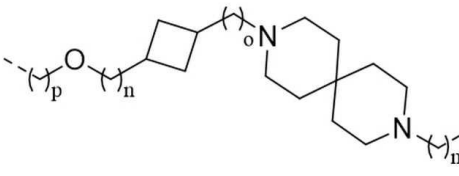

,


,


,

[0309]

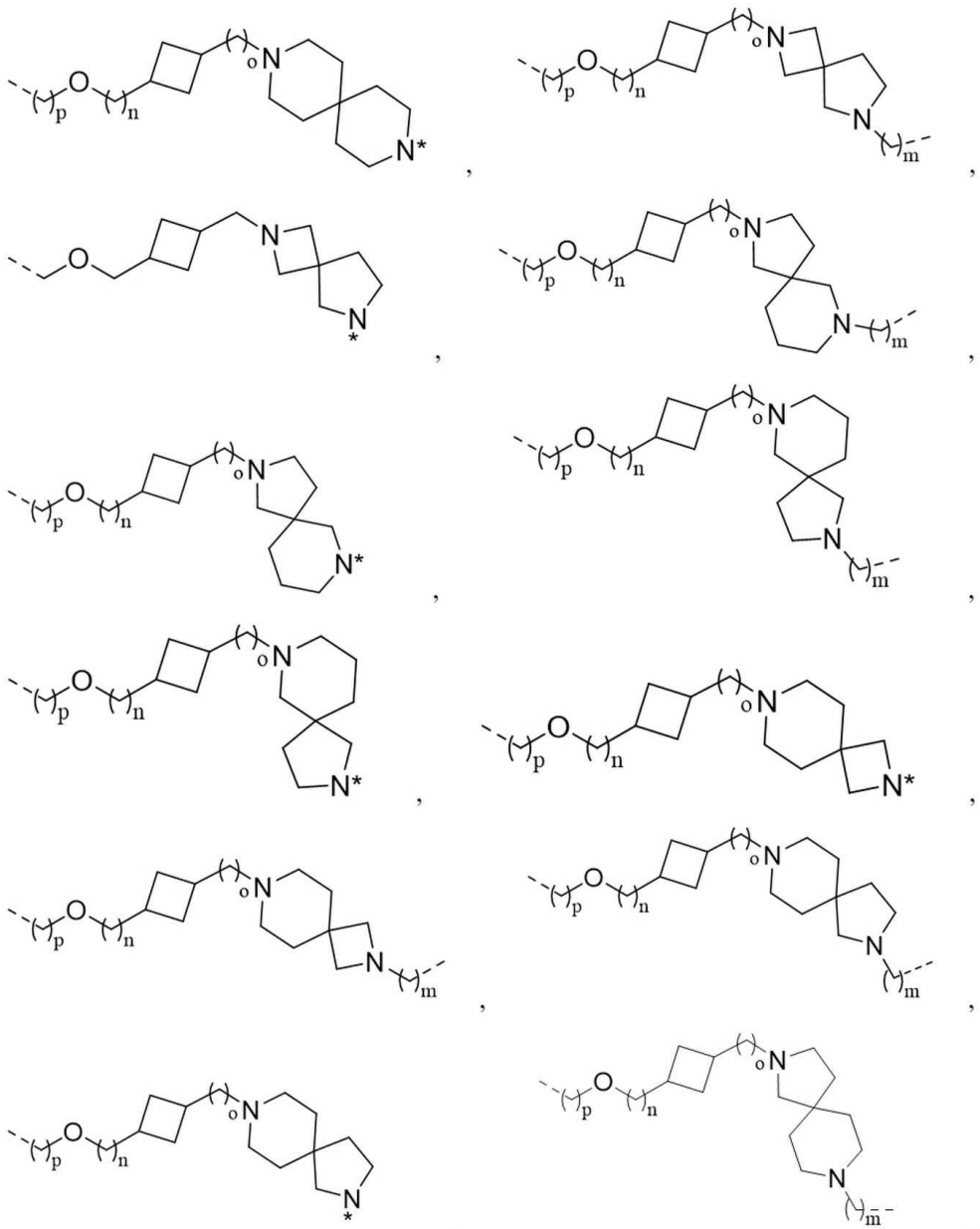

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

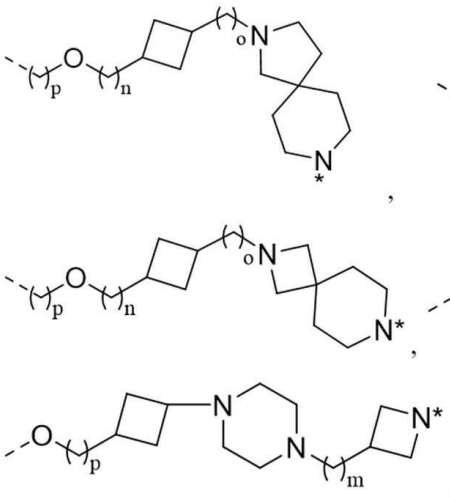
,

,

,

,

[0310]

[0311] 

[0312] 

[0313] 식 중:

[0314] 치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬

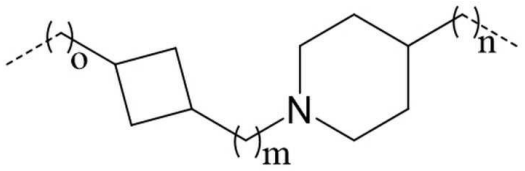
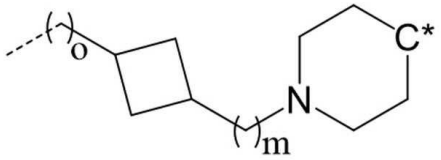
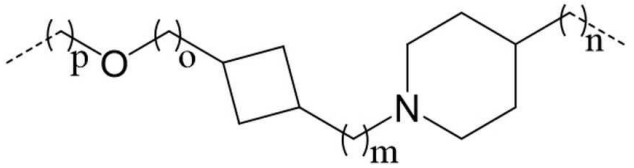
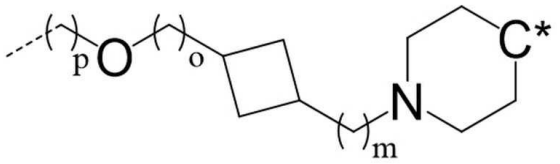
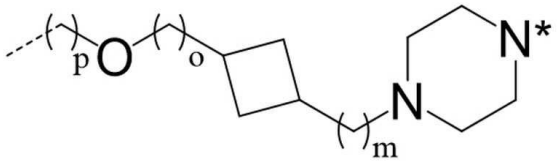
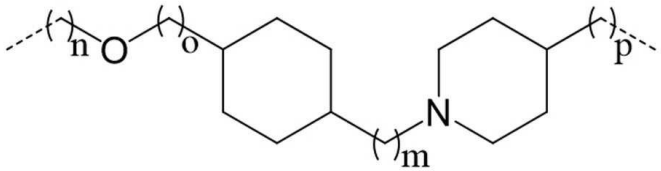
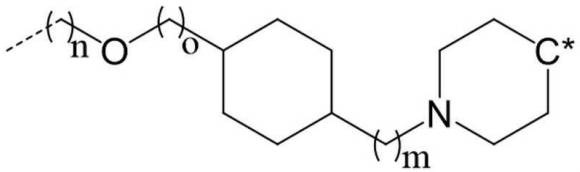
(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

[0315] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

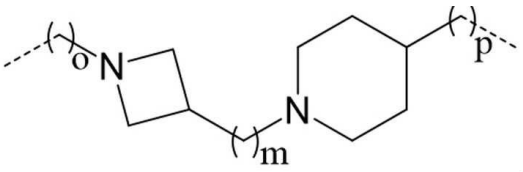
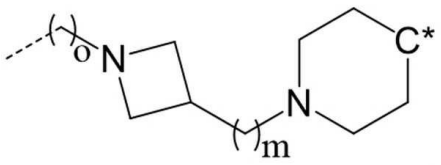
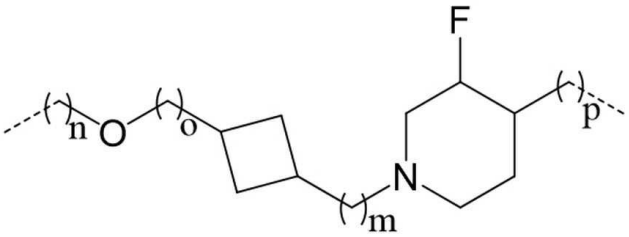
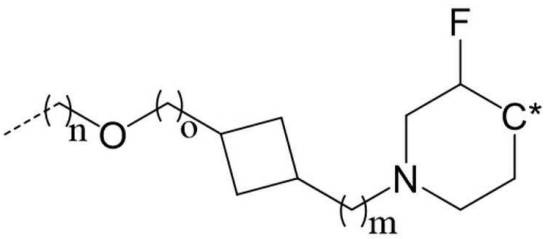
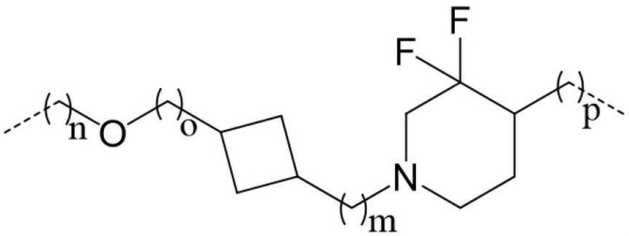
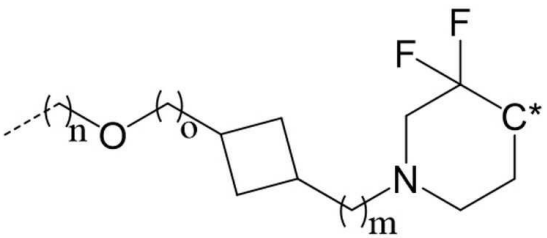
[0316]  는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0317] 각각의 m, n, 및 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이다.

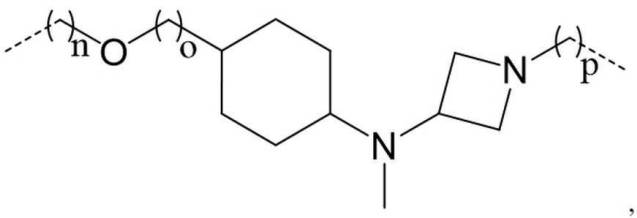
[0318] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학적 링커기는 다음과 같고:

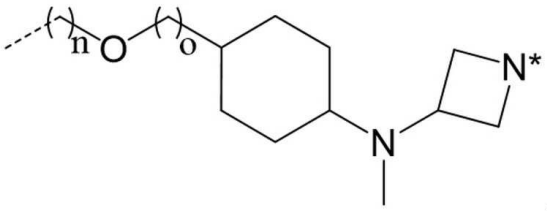

,

,

,

,

,

,

,

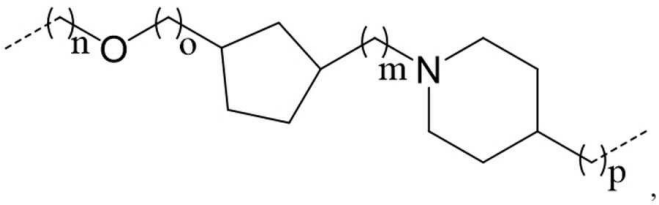
[0319]

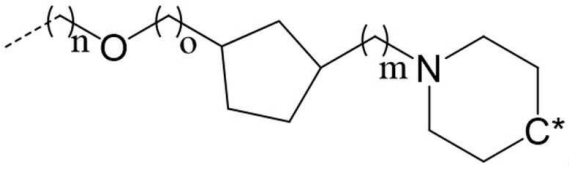

,

,

,

,

,

,

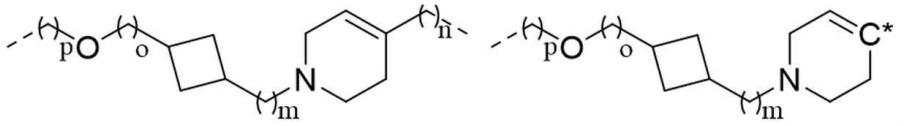
[0320]

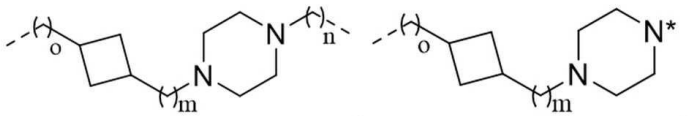

,

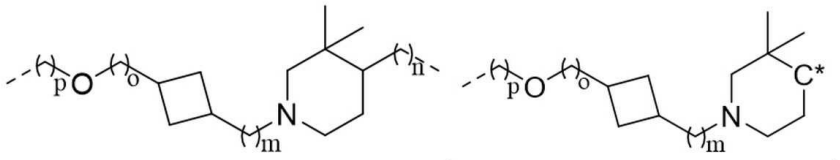

,


,

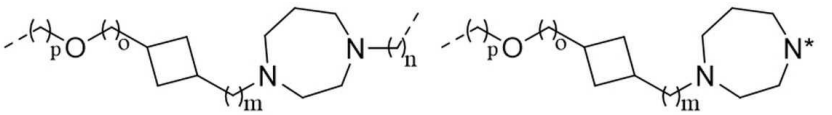

,

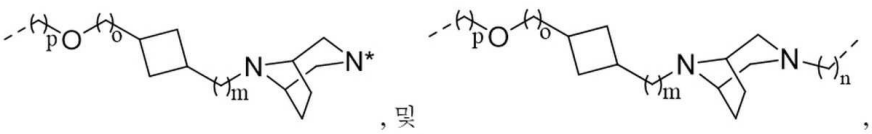

,


,


,

[0321]


,


, 및

[0322]

[0323] 식 중:

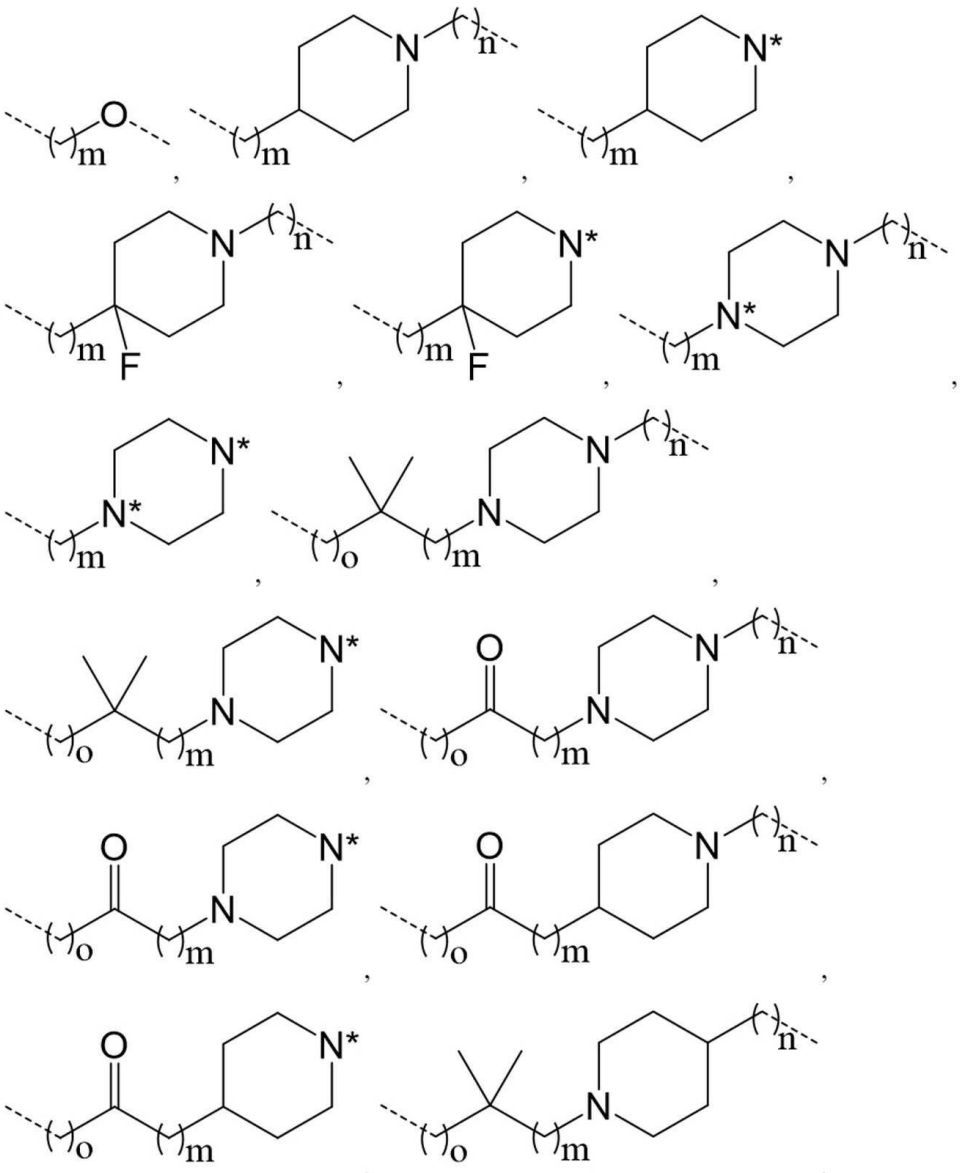
[0324] 치환을 포함하지 않는 상기 화학적 링커기는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

[0325] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

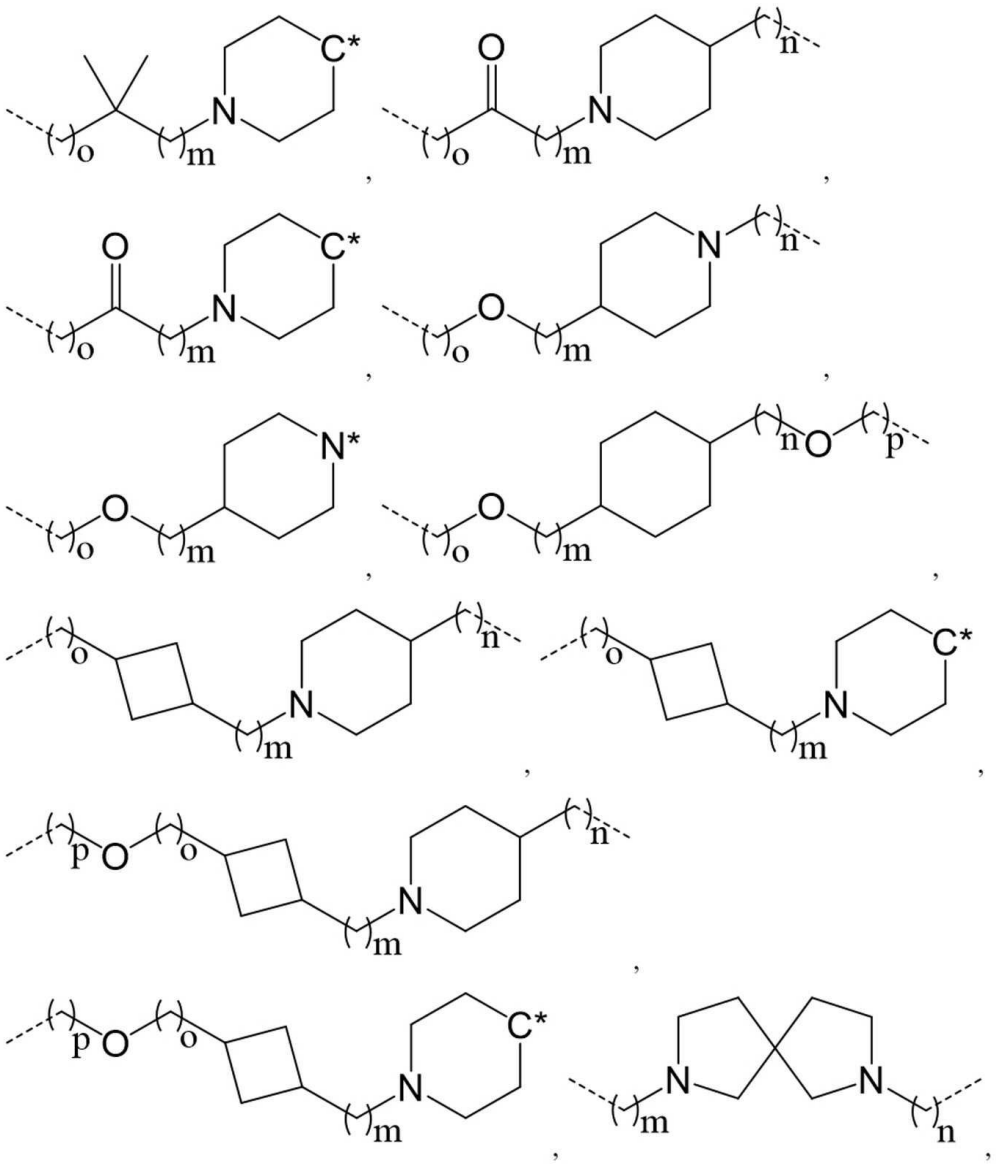
[0326] 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0327] 각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이다.

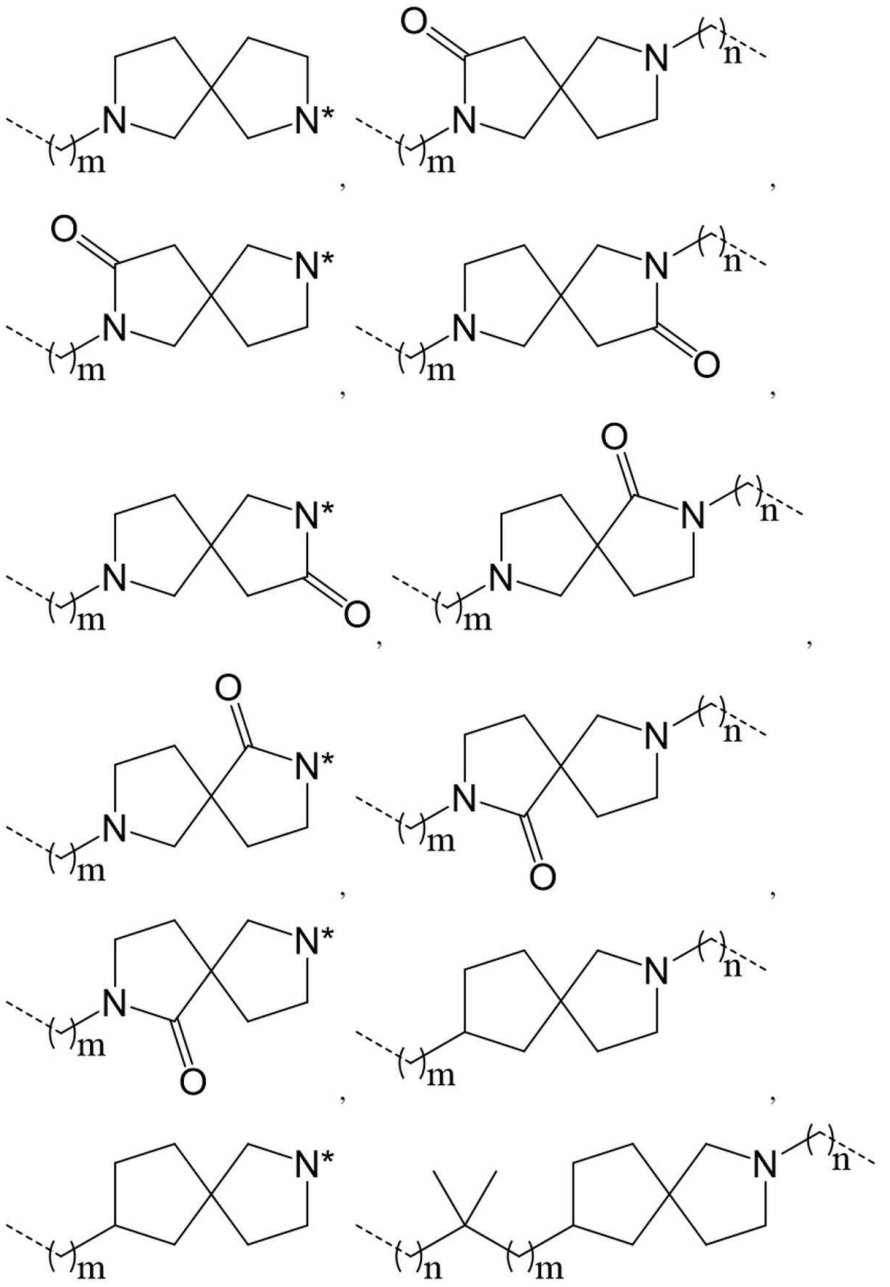
[0328] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로부터 선택된 일반 구조로 표시되는 기를 포함하며:



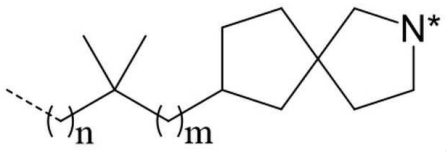
[0329]

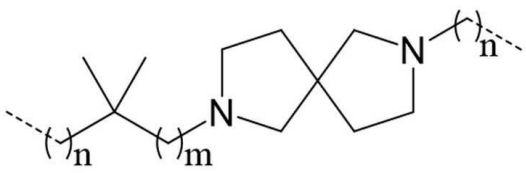


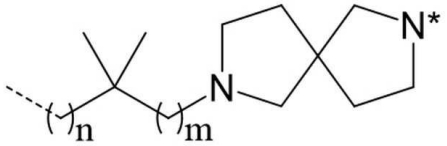
[0330]

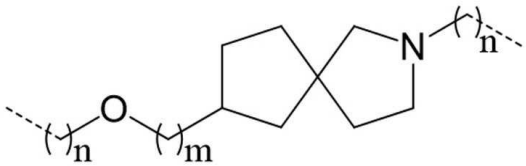


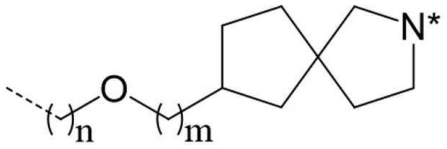
[0331]

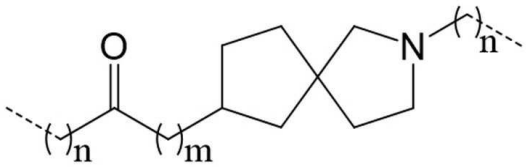

,

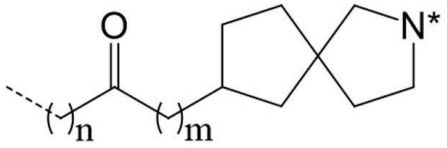

,


,

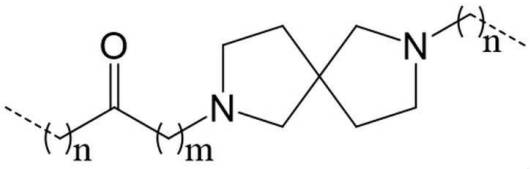
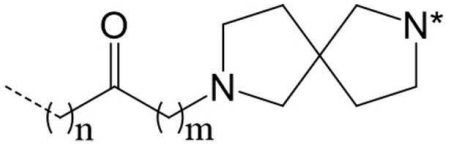
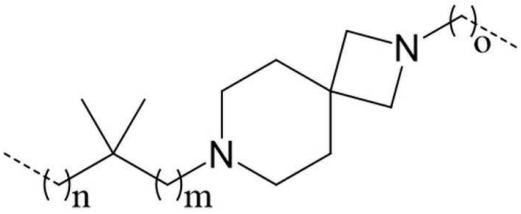
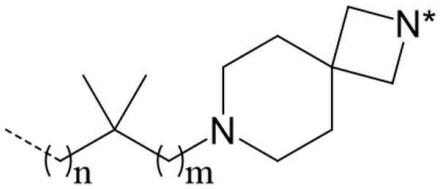
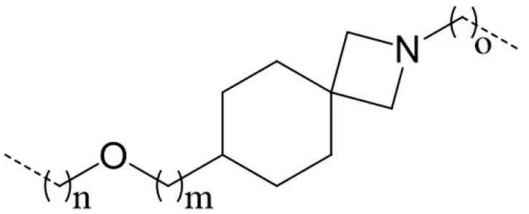
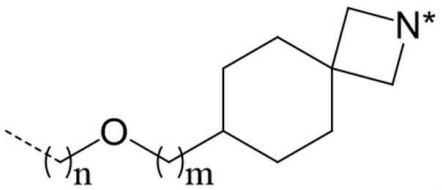
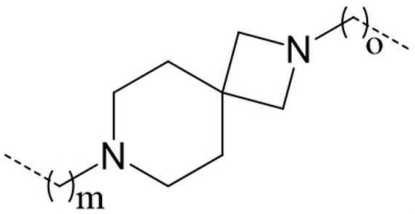
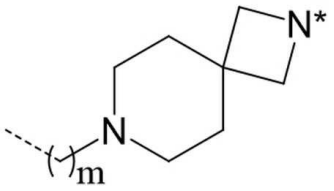
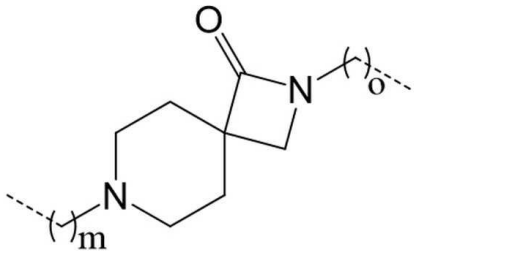

,

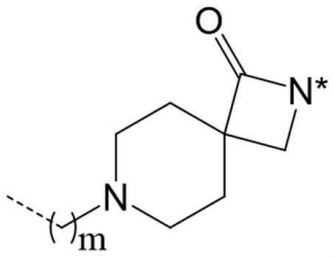
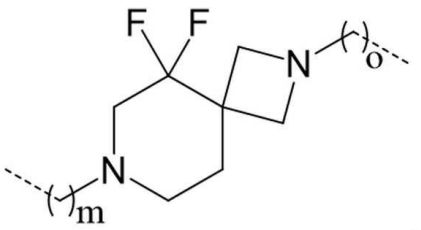
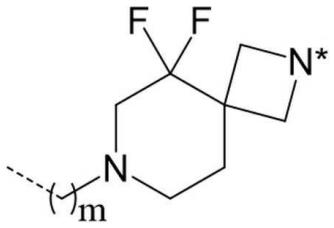
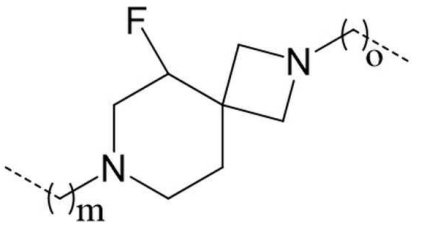
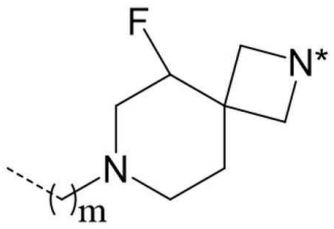
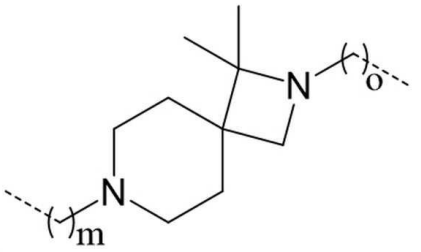
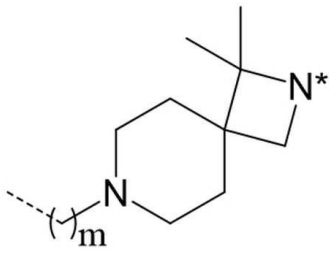
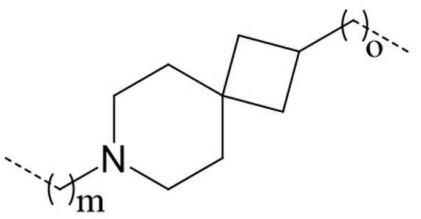
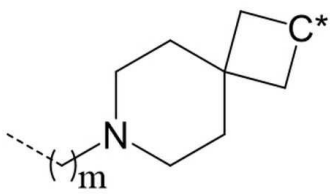
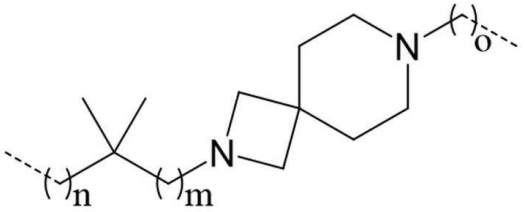

,


,

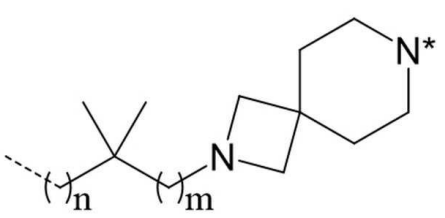
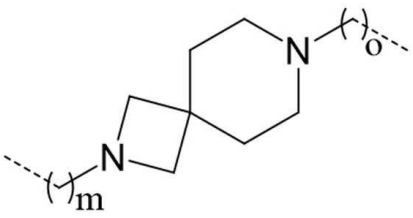
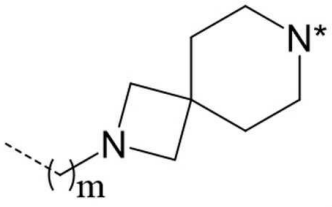
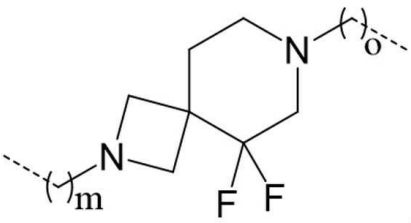
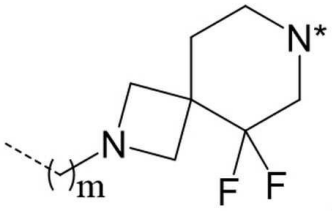
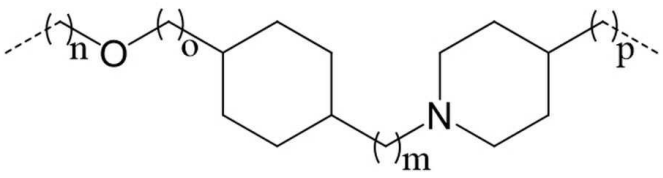
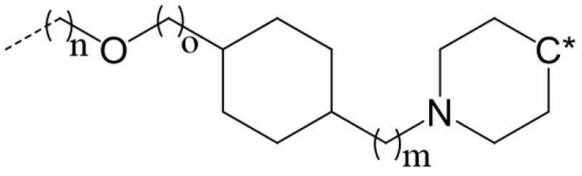
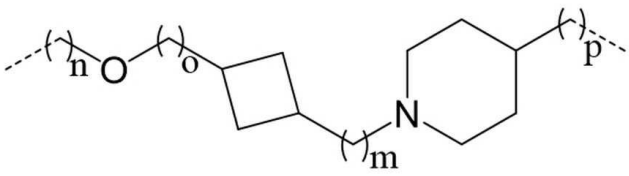

,

[0332]


,

,

,

,

,

,

,

,

[0333]

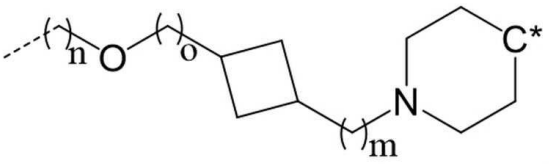











[0334]

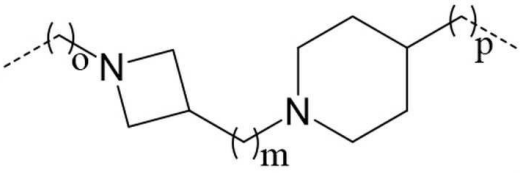

,

,

,

,

,

,

,

,

,

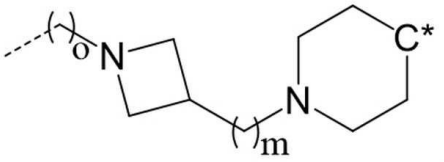
[0335]



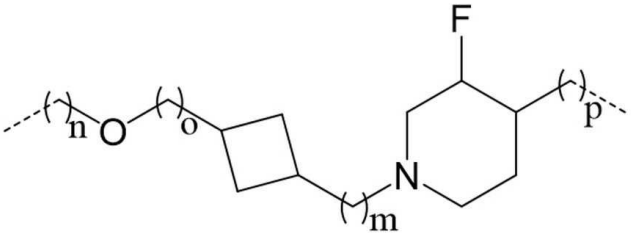
,



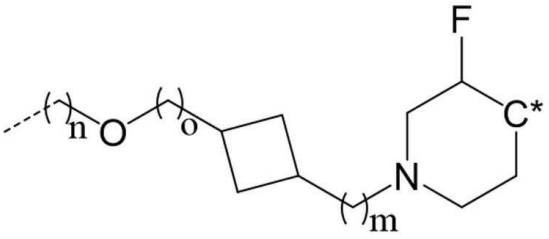
,



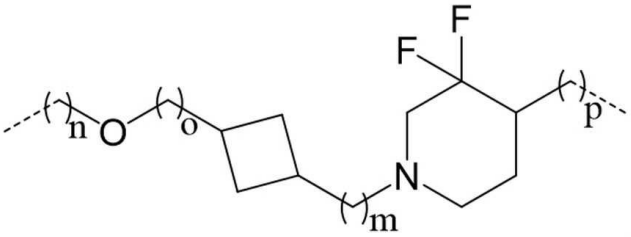
,



,

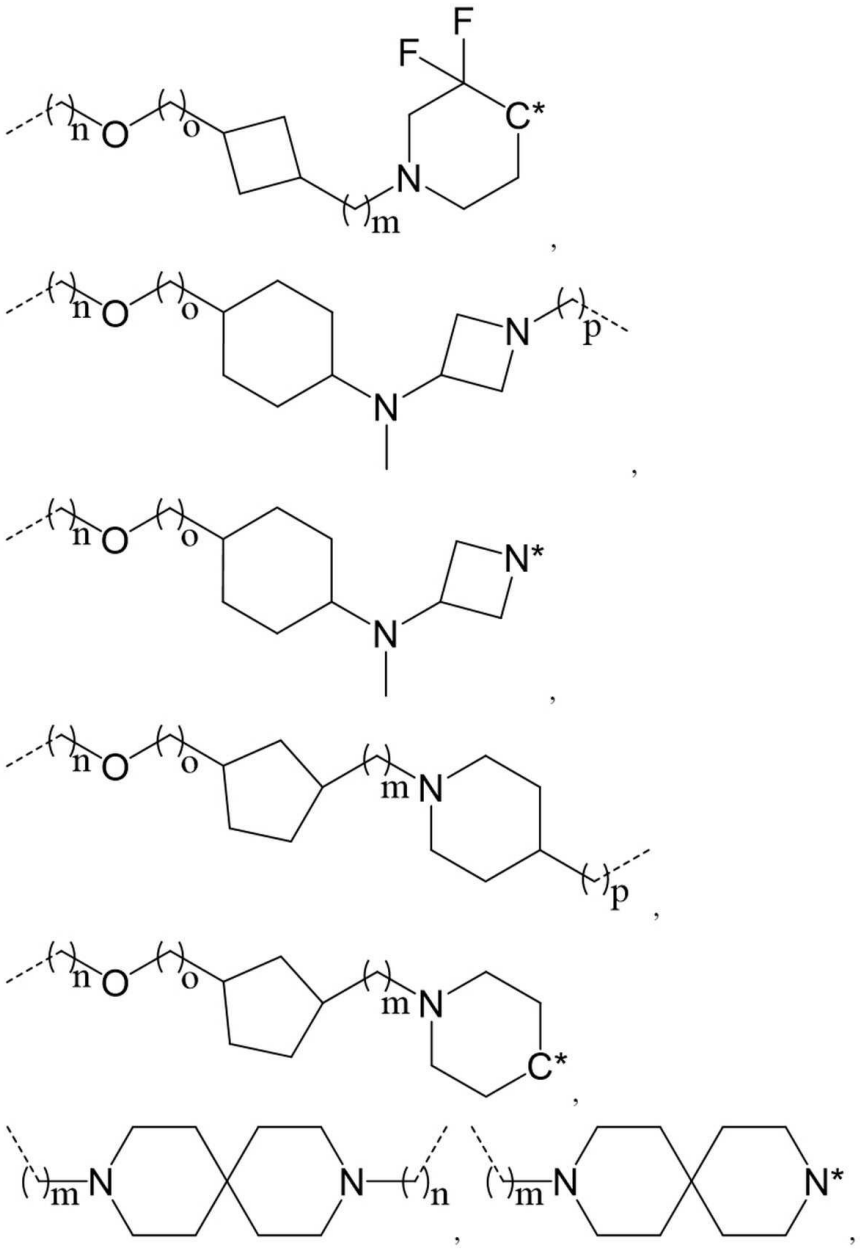


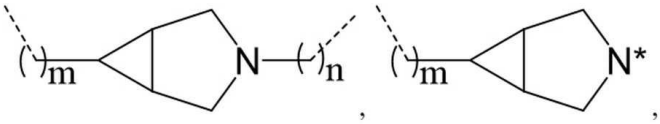
,

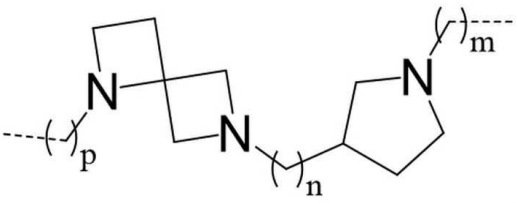


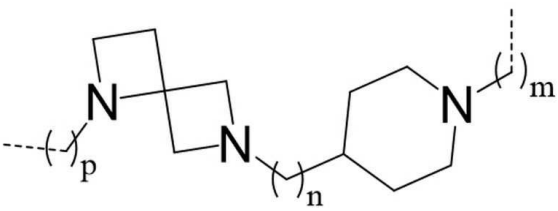
,

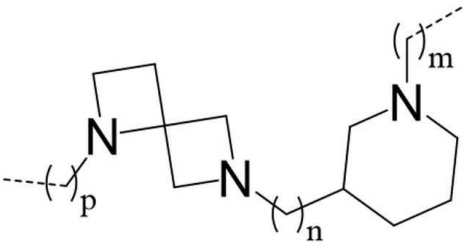
[0336]

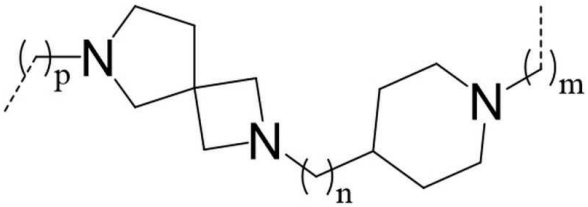
[0337] 

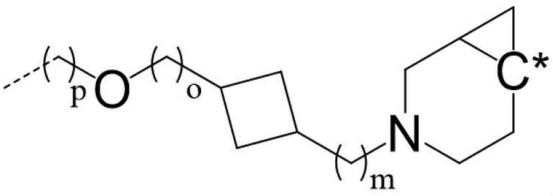




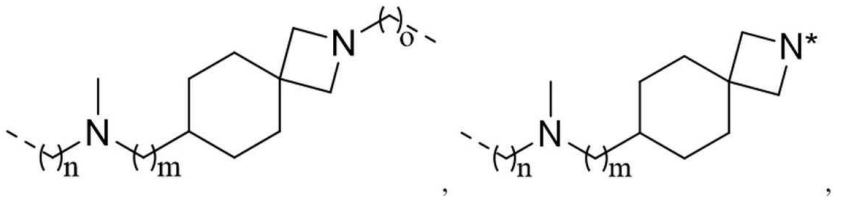


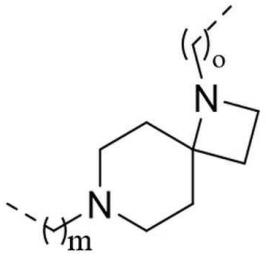
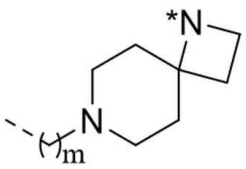
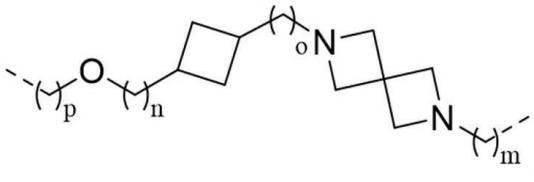
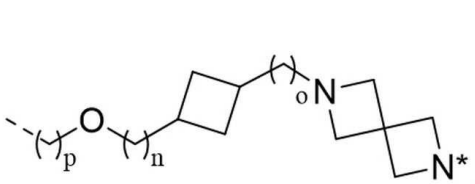
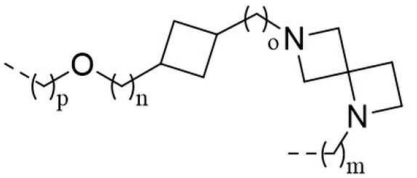
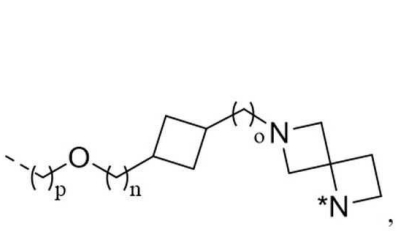
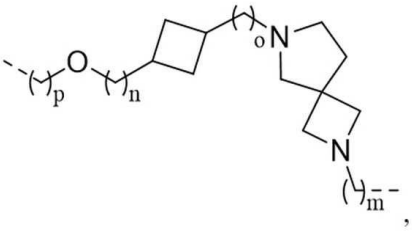
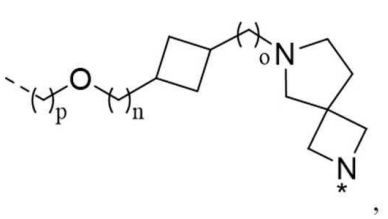
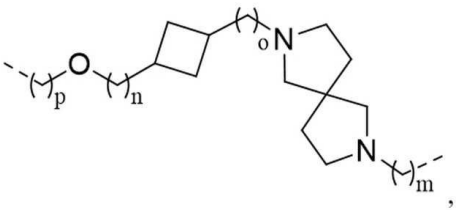


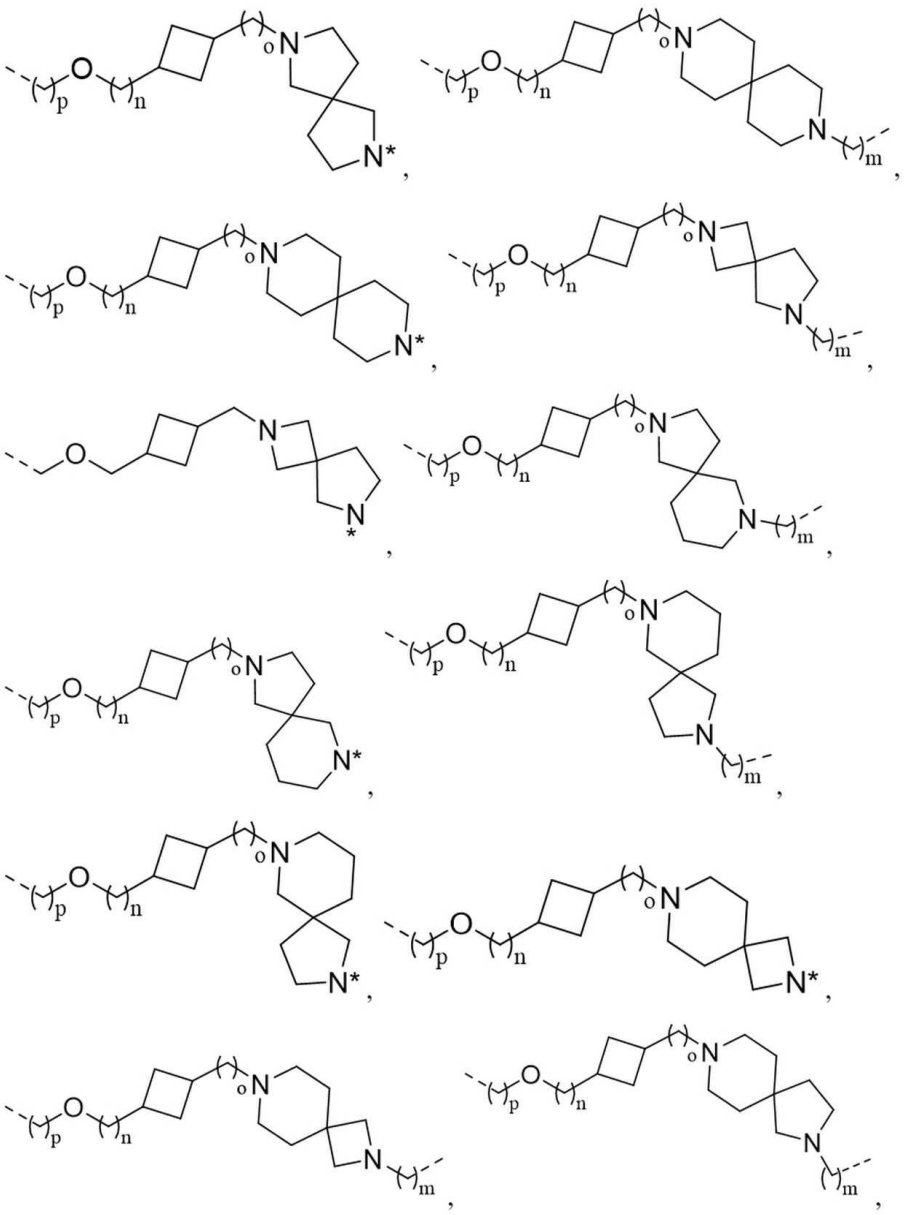




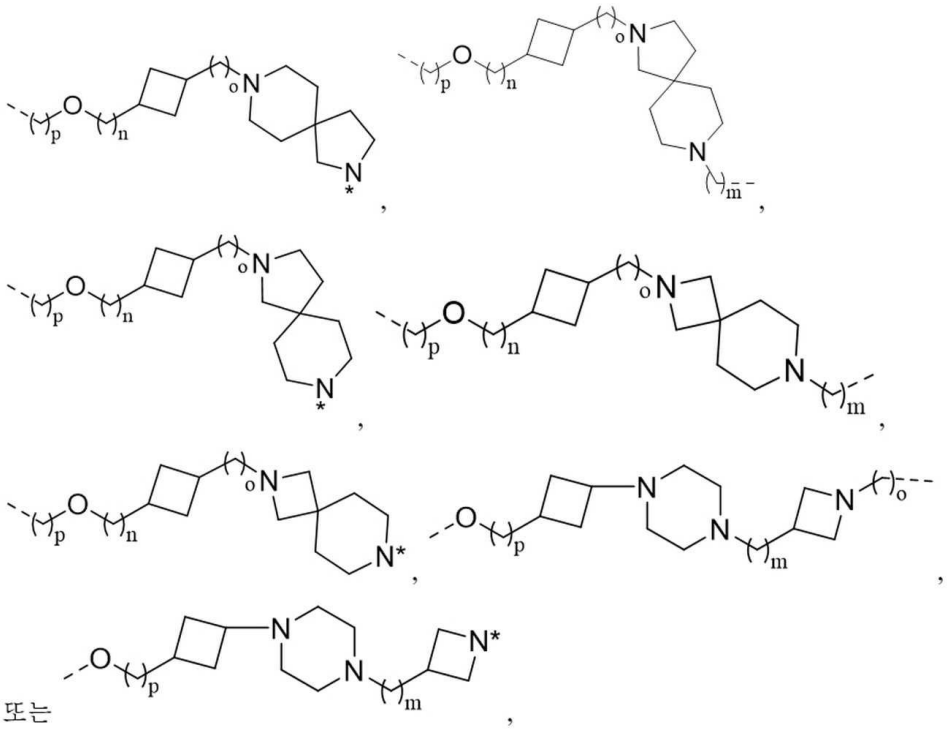
[0338]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0339]



[0340]



[0341] 또는

[0342] 식 중:

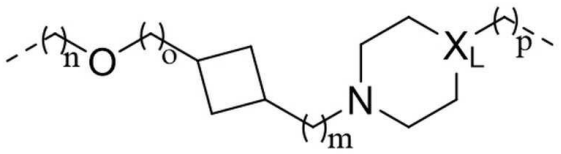
[0343] 치환을 포함하지 않는 상기 링커(L)는 다음 중 적어도 하나로 임의 치환되고: (i) =O 및 (ii) C_{1-3} 알킬(예: 메틸) 및 할로겐(예: F, Cl, 또는 Br)으로부터 독립적으로 선택된 1~4개(예: 1, 2, 3, 또는 4개)의 치환;

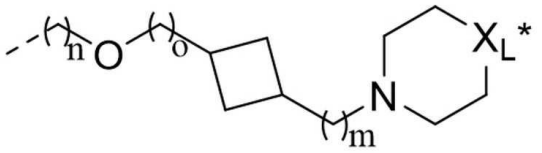
[0344] *는 ULM 또는 PTM에 공유 연결되거나, ULM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소, 탄소, 또는 산소)를 나타내고;

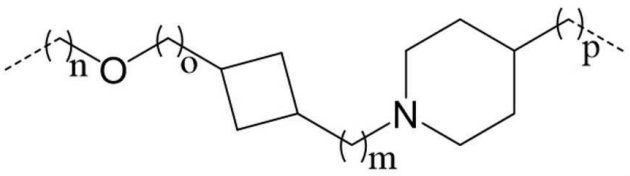
[0345] 는 PTM 또는 ULM에 대한 부착되는 지점을 나타내고;

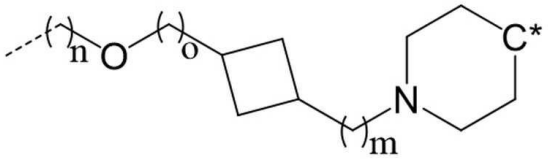
[0346] 각각의 m, n, 및 o는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이다.

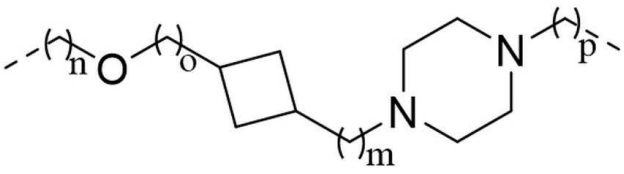
[0347] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커는 다음의 화학 구조를 가지며:

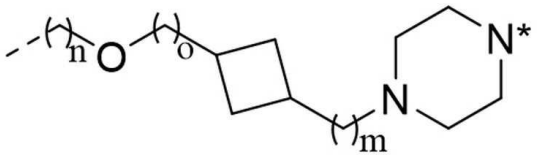

,


,


,


,


,


,

[0348]

[0349] 식 중:

[0350] X_L은 N 또는 CH기이고;

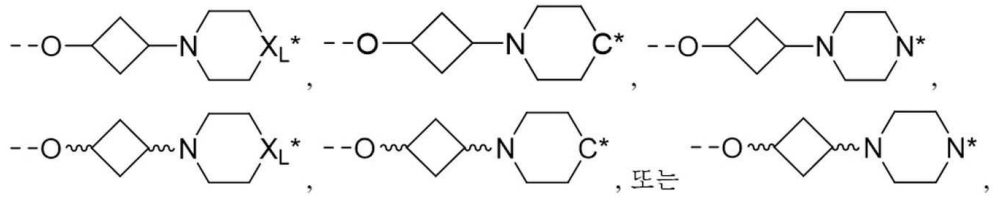
[0351] 각각의 m, n, o, 및 p는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10(바람직하게는 0, 1, 2, 또는 3)이고;

[0352] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

[0353]  는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0354] 화학적 링커는 0~4개의 치환(바람직하게는 0, 1, 또는 2개의 치환)을 포함하고, 각각의 치환은 독립적으로 C_{1-3} 알킬(바람직하게는 메틸)이다.

[0355] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커는 다음의 화학 구조를 가지며:



[0356] , 또는

[0357] 식 중:

[0358] X_L은 N 또는 CH기이고;

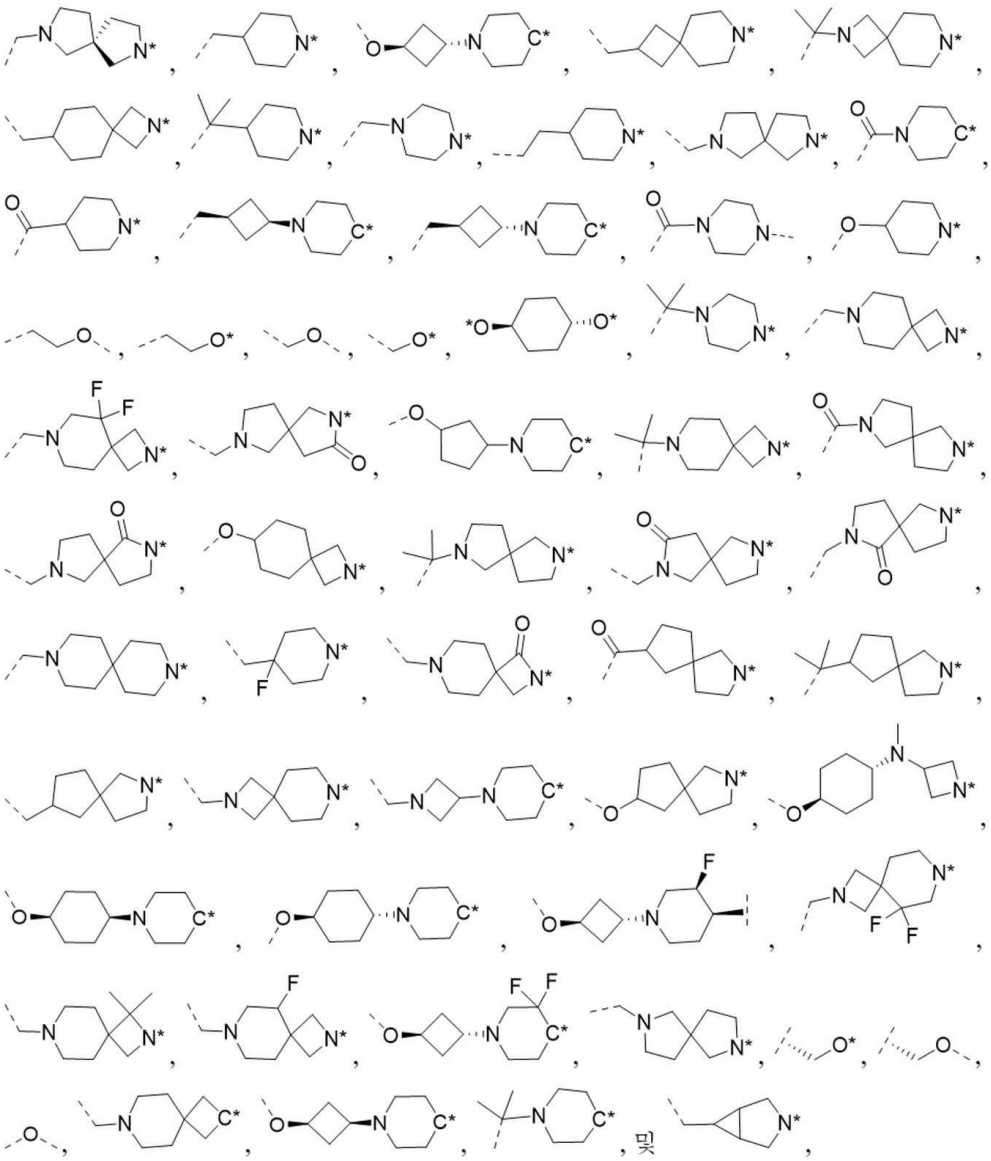
[0359] 〰 는 하나가 (R) 구성을 갖고 다른 하나는 (S) 구성을 갖는 입체특이적 결합을 나타내고;

[0360] *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나, CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 질소 또는 탄소)를 나타내고;

[0361] ⟋ 는 PTM 또는 CLM에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0362] 화학적 링커는 0~4개의 치환(바람직하게는 0, 1, 또는 2개의 치환)을 포함하고, 각각의 치환은 독립적으로 C_{1-3} 알킬(바람직하게는 메틸)이다.

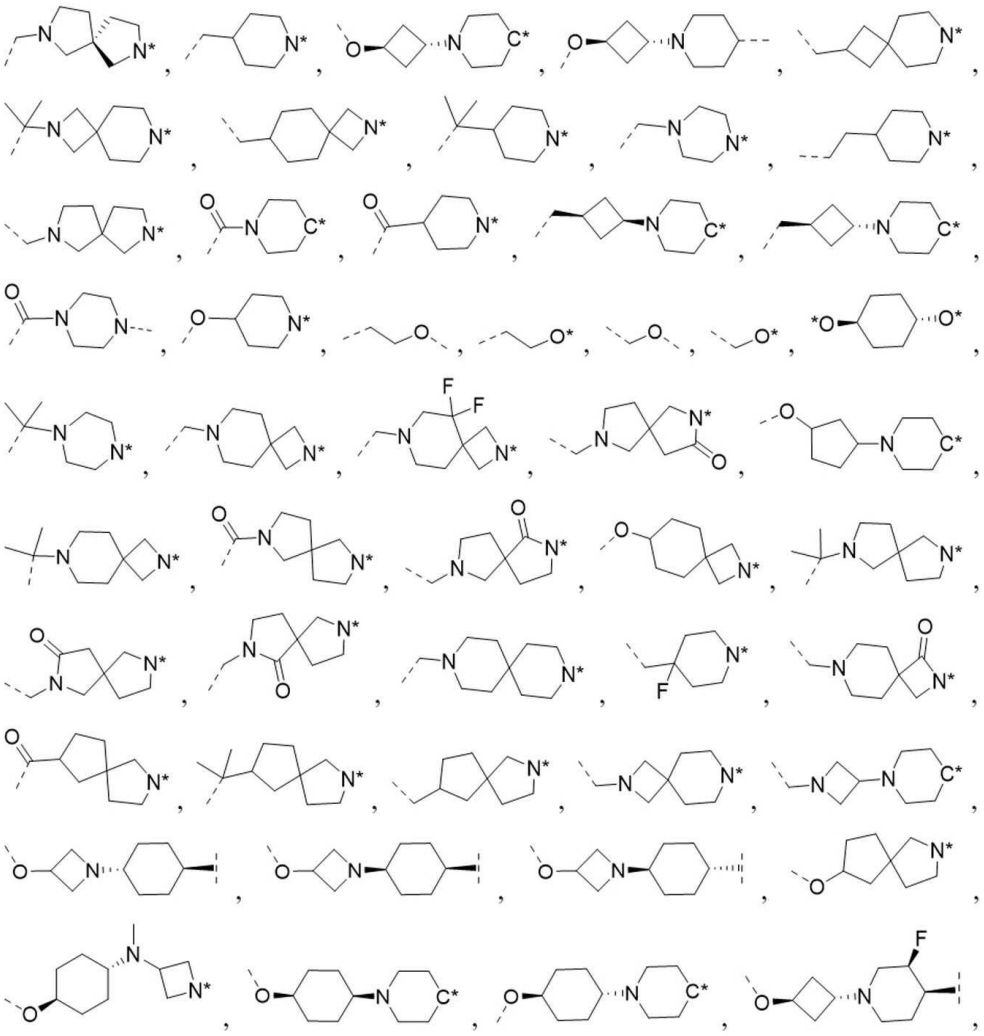
[0363] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조로 표시되는 기를 포함하며:

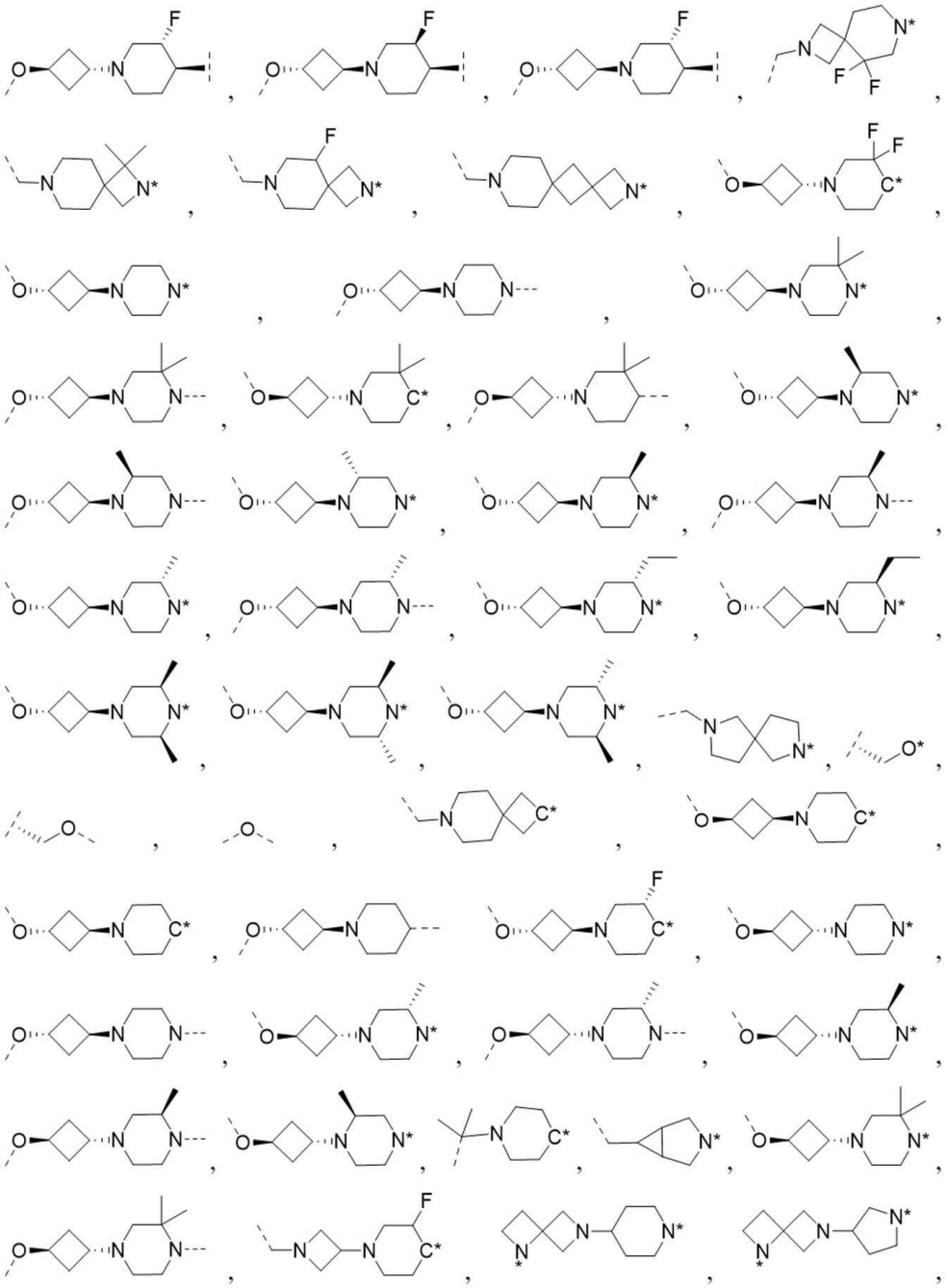


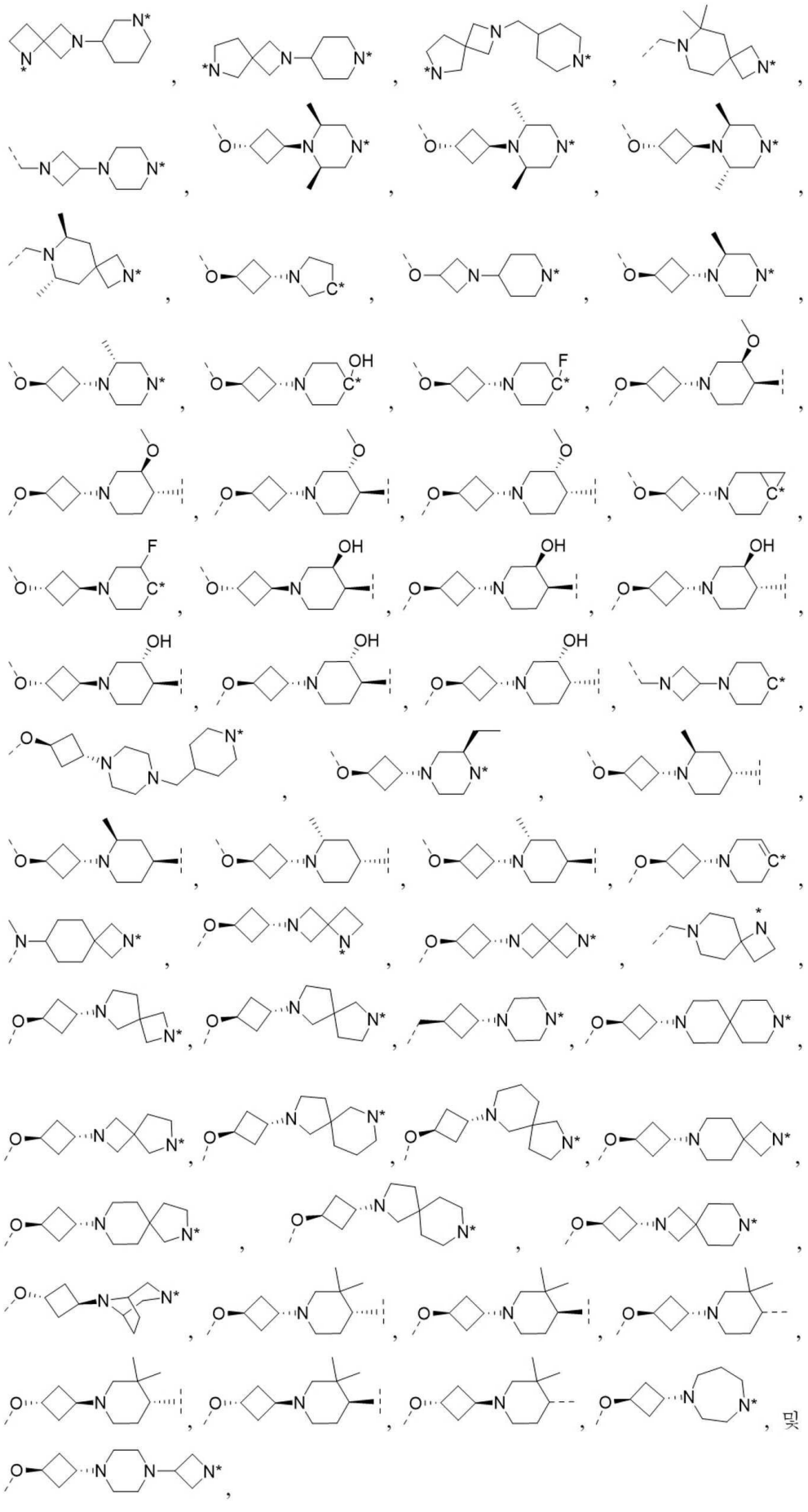
[0364]

[0365] 식 중 *는 ULM 또는 PTM과 공유 연결되거나 ULM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소, 질소, 또는 산소)를 나타내고,  의 각각은 ULM 또는 PTM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0366] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조로 표시되는 기를 포함하며:

[0367] 

[0368] 

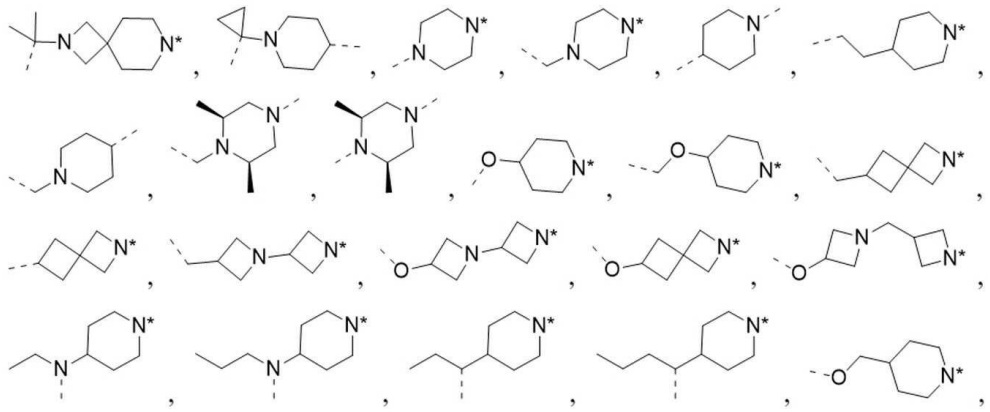
[0369] 

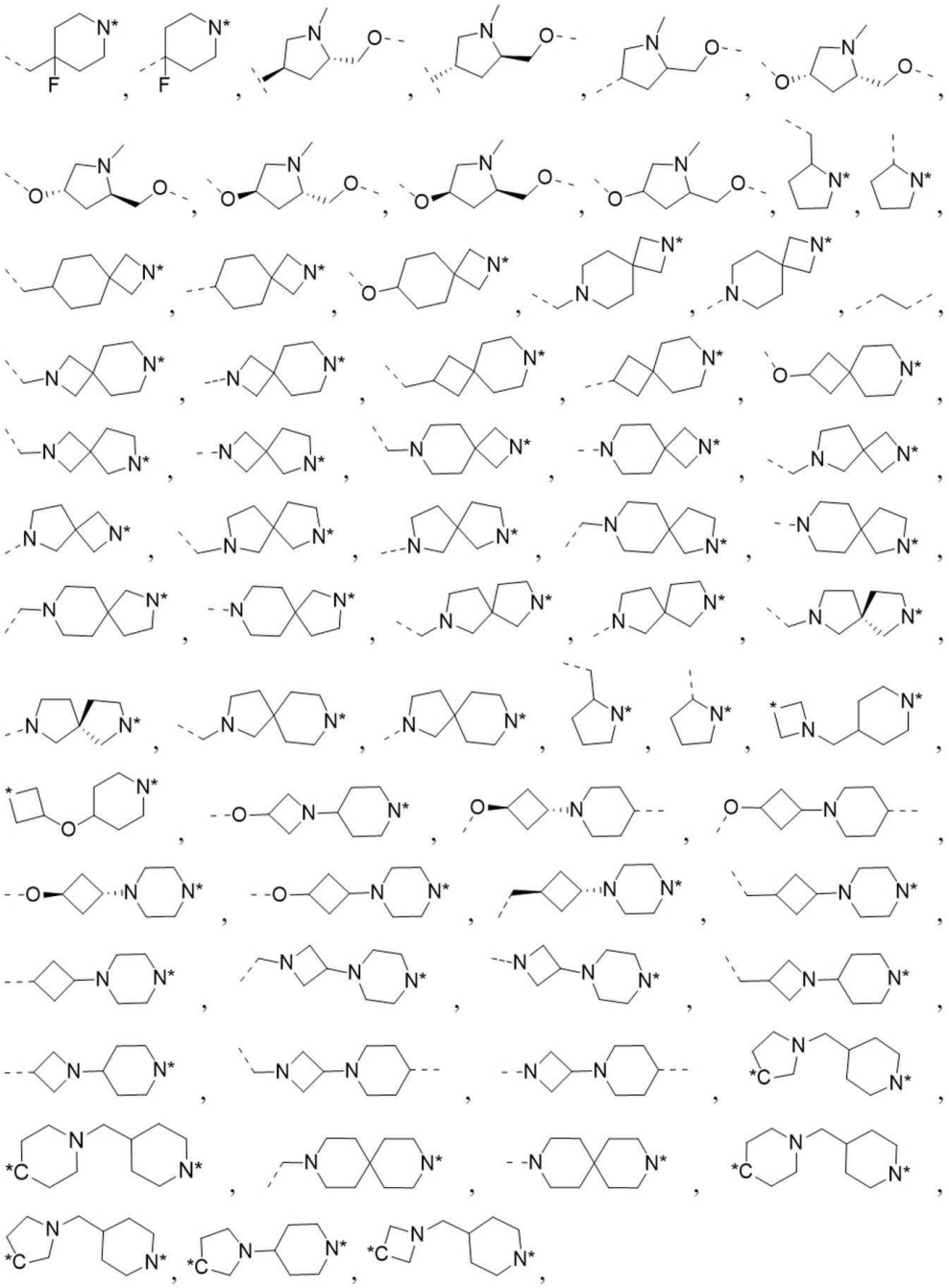
[0370]

[0371] 식 중 *는 CLM 또는 PTM에 공유 연결되거나 CLM 또는 PTM과 공유되는 원자(예: 탄소, 질소, 또는 산소)이고,


의 각각은 CLM 또는 PTM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0372] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 링커(L)의 단위 A^L은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반 구조로 표시되는 기를 포함하며:

[0373] 



[0374]

[0375] 식 중 *는 ULM 또는 PTM에 공유 연결되거나 ULM 또는 PTM과 공유되는 질소 또는 탄소 원자이고, 은 ULM 또는 PTM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0376] ULM 기 및 PTM 기는 링커의 화학에 대해 적절하고 안정한 임의의 기를 통해 링커에 공유 연결될 수 있지만, 본 개시의 바람직한 양태에서, 링커는 바람직하게는 아미드, 에스테르, 티오에스테르, 케토기, 카바메이트(우레탄), 탄소 또는 에테르를 통해 ULM 기 및 PTM 기에 독립적으로 공유 연결되며, 이들 기의 각각은 ULM 기와 PTM 기의 임의의 위치에 삽입되어 유비퀴틴 리가아제 상의 ULM 기와 분해 대상 표적 단백질 상의 PTM 기를 최대로 결합시킬 수 있다. (PTM 기가 ULM 기인 특정 양태에서, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴틴 리가아제 자체일 수 있음에 유의한다.) 소정의 바람직한 양태에서, 링커는 ULM 및/또는 PTM 기 상의 임의 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨기, 아릴기, 또는 헤테로환기에 연결될 수 있다.

[0377] **예시적인 PTM**

[0378] 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 서열

을 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.

[0379] 본 개시에 따른 PTM 기는, 예를 들어 단백질(표적 단백질)에 특이적으로 결합하고 특히 다음의 소분자 표적 단백질 모이어티의 비제한적인 예를 포함하는 임의의 모이어티를 포함한다: Hsp90 억제제, 키나아제 억제제, BCL6 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 표적화하는 화합물. 아래에 기술된 조성물은 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 구성원의 일부를 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 모이어티는 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 또한 포함한다. 이들 결합 모이어티는 유비퀴틴화 및 분해를 위한 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 (단백질 표적 모이어티가 결합된) 표적 단백질을 제시하기 위해 바람직하게는 연결기를 통해 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티에 연결되어 있다.

[0380] 단백질 표적 모이어티 또는 PTM 기에 결합할 수 있고 유비퀴틴 리가아제에 대해 작용하거나 이에 의해 분해되는 임의의 단백질은 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 진핵생물과 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 단백질을 포함할 수 있다.

[0381] 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 분해 및/또는 억제를 통해 혜택을 받을 것이다.

[0382] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약학적으로 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 상태 또는 병태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 소정의 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 완화를 위해 관심 단백질을 분해하는 데 사용될 수 있다. 소정의 추가 구현예에서, 질환은 림프종, B-세포 비-호지킨 림프종, 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, B-세포 급성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비소세포 폐암이다.

[0383] 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 약학적으로 허용 가능한 유효량을 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 선택적으로 부가적인 생리활성제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 이 조성물은 대상물의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키기에 효과적이다. 본 발명에 따른 방법은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물의 유효량의 투여에 의해, 암을 포함하는 다수의 질환 상태 또는 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 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 과발현에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.

[0384] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[0385] 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 모이어티는 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 또한 포함한다. 이들 결합 모이어티는 적어도 하나의 링커기 L을 통해 적어도 하나의 ULM 기(예: CLM)에 연결된다.

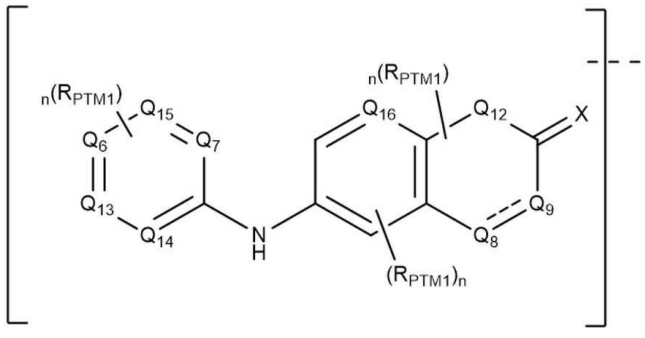
[0386] 단백질 표적 모이어티에 결합될 수 있고 유비퀴틴 리가아제 결합 모이어티가 결합되는 리가아제에 의해 분해될 수 있는 표적 단백질은, 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함하고, 이의 단편, 이의 유사체, 및/또는 이의 상동체를 포함한다. 표적 단백질은 구조, 조절, 호르몬, 효소, 유전자, 면역, 수축, 저장, 운송 및 신호 전달을 포함하는 임의의 생물학적 기능 또는 활성을 갖는 단백질 및 펩티드를 포함한다. 보다 구체적으로, 인간 치료제용 다수의 약물 표적은, 단백질 표적 모이어티가 본 발명에 따른 화합물에 결합되어 혼입될 수 있는 단백질 표적을 나타낸다. 이들은 다수의 다유전성 질환에서 기능을 회복시키는 데 사용될 수 있는 단백질을 포함하며, 여기에는 예를 들어 B7.1 및 B7, TINFR1m, TNFR2, NADPH 산화 효소, Bc1IBax 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, BCL6, 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, RaslRaflMEWERK 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 키나아제가 포함된다. 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 카르복실라제, 아데닐로석신네이트 합성효소, 프로토포르피리노겐 산화 효소 및 에놀피루빌시키메이트-포스페이트 합성효소를 포함한다.

[0387] 이들 다양한 단백질 표적은 그 단백질에 결합하는 화합물 모이어티를 식별하는 스크리닝에 사용할 수 있고, 본 발명에 따른 화합물 내로의 모이어티의 혼입에 의해, 단백질의 활성 레벨은 치료 최종 결과를 위해 바뀔 수 있다.

[0388] 용어 "단백질 표적 모이어티" 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. 아래에 기술된 조성물은 소분자 표적 단백질의 구성원의 일부를 예시한다. 본 발명에 따른 예시적인 단백질 표적 모이어티는, 할로알칸 할로게나제 억제제, Hsp90 억제제, 키나아제 억제제, BCL6 억제제, 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 화합물을 포함한다.

[0389] 본원에 기술된 조성물은 이들 유형의 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 일부 구성원을 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 모이어티는 약학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 용매 및 이들 조성물의 다형체뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 또한 포함한다. 아래 본원에서 인용된 참조 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

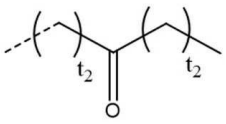
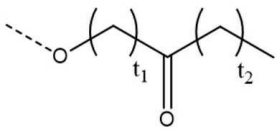
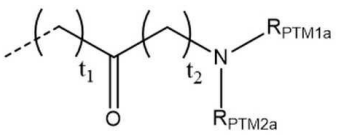
[0390] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 BCL6에 결합하는 소분자이다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 화학 구조 PTMI, PTMII, PTMIII, 또는 PTMIV으로 표시되며:

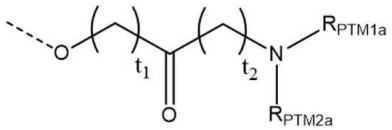


(PTMII)

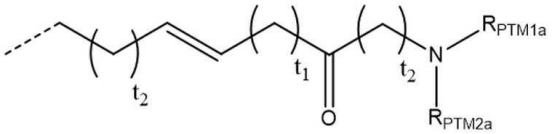
[0391]

[0392] 식 중:

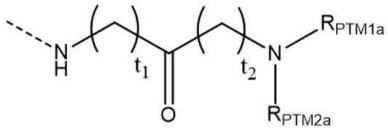
[0393] 각각의 R_{PTM1}은 독립적으로: H; 할로겐(예: Cl 또는 F); -CN; -OH; $-NO_2$; $-NH_2$; 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예: 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1 - C4 알킬 또는 OH 또는 이소프로필 기로 임의 치환된 C1-C8 알킬); O-임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; 임의 치환된 C1-C4 알키닐; 임의 치환된 C1-C4 알킨; 임의 치환된 선형 또는 분지형 하이드록시알킬(예: 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C7 하이드록시알킬); 임의 치환된 알킬시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬; 또는 둘 다를 포함함); 임의 치환된 알킬-아릴(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 둘 다를 포함함); 임의 치환된 알킬-헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴, 또는 둘 다를 포함함); 임의 치환된 알킬-헤테로아릴(예를 들어 C1-C6 알킬, C1-C4 알킬로 임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴, C1-C4 알킬로 임의 치환된 것, 또는 이들의 조합을 포함하고; 헤테로아릴은 옥사졸-4-일, 1,3,4-트리아졸-2-일, 및 이미다졸-1-일로부터 선택됨); 임의 치환된 -NH-알킬-헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 임의 치환된 5원 내지 8원 헤테로아릴, C1-C4 알킬, N-CH_2-피라졸-4-일, 또는 이들의 조합으로 임의 치환된 것); 임의 치환된 알콕시(예: 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬 또는 $-OCH_3$); 임의 치환된 O-헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 3원 내지 12원 또는 4원 내지 7원 헤테로시클릴; 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 임의 치환된 C_{3-12} 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬; 적어도 하나의 OH, C1-C5 알킬(예: 메틸), =O, NH_2, 또는 이들의 조합으로 임의 치환된 것, 또는 이들의 조합을 포함함); 임의 치환된 S-헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 4원 내지 7원 헤테로시클릴; 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 적어도 하나의 C1-C4 알킬(예: 메틸), =O, 또는 이들의 조합으로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합을 포함함); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2COCH_3$으로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$, 또는 $-OCH_2(CH_3)COCH_3$으로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u, v, w, 및 x는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$, 또는 $-CH_2CONHCH_3$으로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로



선택됨); 임의 치환된 (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-OCH_2C(O)NHOCH_3$으로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u, v, w, 및 x는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u, v, 및 w는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것; 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 플루오로알콕시(예: 모노-, 바이-, 및/또는 트리-플루오로알콕시); 임의 치환된 단환 또는 이환식 시클로알킬(예: 임의 치환된 3원 내지 12원 시클로알킬; OH, =O, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬(예컨대 메틸, 에틸, 또는 부틸), 또는 NH_2 중 적어도 하나로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합); 임의 치환된 하이드록시시클로알킬; 임의 치환된 아릴(예: 임의 치환된 C5-C10 아릴, 임의 치환된 5원 내지 7원 아릴; 할로겐 또는 C1-C3 알킬(예: 메틸 또는 에틸) 중 적어도 하나로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합), 임의 치환된 헤테로아릴(예: 임의 치환된 5원 내지 10원 헤테로아릴, 임의 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴; 임의 치환된 5원 헤테로아릴; 적어도 하나의 할로겐 또는 C1-C3 알킬(예: 메틸 또는 에틸)로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합)로서 헤테로아릴의 C 또는 N-원자를 통해 Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, 또는 Q_{15}에 임의로 연결된 것(예를 들어 Q_{16}에 임의로 연결된 것, 임의 치환된 $-(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x-$를 통해 임의로 연결된 것, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나); 임의 치환된 단환 또는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 3원 내지 12원 헤테로시클릴; C3-C12 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 또는 호모피페라진-1-일로서, 각각이 OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬(메틸, 에틸, 또는 부틸 기), 또는 NH_2로 임의 치환된 것)로서, 헤테로시클릴의 C 또는 N 원자를 통해 Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{10}, Q_{11}, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, 또는 Q_{15}에 임의로 연결된 것(예를 들어 Q_{16}에 임의로 연결된 것, 임의 치환된 $-(CH_2)_uO(CH_2)_vO(CH_2)_x-$를 통해 임의로 연결된 것, 또는 둘 다 중 적어도 하나)이고;

[0394] 각각의 t_1은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0395] 각각의 t_2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0396] 각각의 R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C1-C4 알킬(예: CH_3 또는 CH_2CH_3), 임의 치환된 C1-C4 알콕시(예: $-OCH_2$ 또는 $-CH_2CH_3$), CH_2OCH_3이거나, R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 함께 결합되어 3원 내지 10원 고리를 형성하고;

[0397] Q_6, Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, 및 Q_{15}는 각각 독립적으로 N, O, 또는 C이고, 각각은 하나 이상의 독립적으로 선택된 R_{PTM1}(예를 들어, 원자가에 따라 1, 2, 또는 3개의 독립적으로 선택된 R_{PTM1})로 임의 치환되고;

[0398] Q_{16}은 H로 치환된 C, 할로겐(예: Cl 또는 F), -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬 또는 OH 또는 이소프로필기로 임의 치환된 C1-C8 알킬), O-임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 C1-C4 알키닐, 임의 치환된 C1-C4 알킨, 또는 임의 치환된 선형 또는 분지형 하이드록시알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C7 하이드록시알킬), 바람직하게는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-NO_2$, $-NH_2$, 또는 임의 치환된 선

형 또는 분지형 알킬이고;

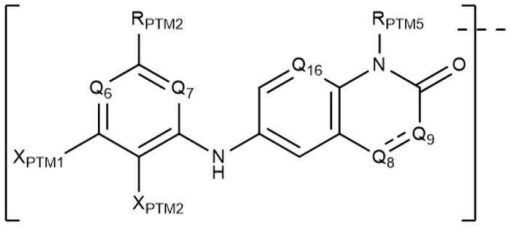
[0399] X는 O, S, 또는 CH_2이고;

[0400]  는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

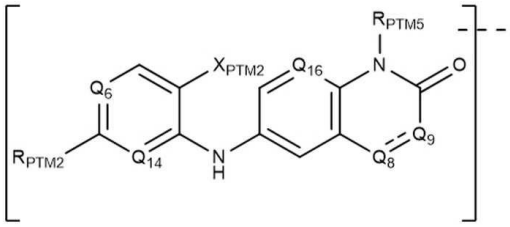
[0401] n은 0 내지 10의 정수이고;

[0402] ULM의 는 화학적 링커기 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

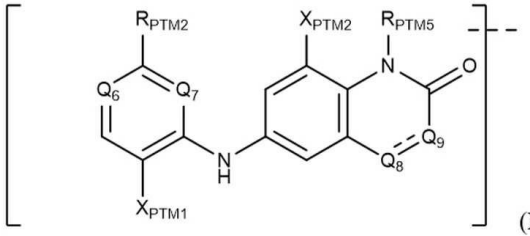
[0403] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택되며:



(PTMIIa1),



(PTMIIa2), 및



(PTMIIa4),

[0404]

[0405] 식 중:

[0406] R_{PTM5}는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬(예: 메틸, 에틸, 또는 이소프로필 기), C1-C4 알킬-O(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-O-, C1-C4 알킬-NH(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-N(C1-C3 알킬)$_2$, 임의 치환된 C5-C10 아릴, 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬, 또는 임의 치환된 C3-C10 헤테로시클릴이고;

[0407] Q_6 및 Q_{16}은 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0408] Q_7 및 Q_{14}는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0409] X_{PTM1}은 H, Cl, 또는 F이고;

[0410] X_{PTM2}는 H, Cl, F, 또는 CN이고;

[0411] Q_8 및 Q_9의  는 단일 결합 또는 이중 결합이고, 여기서

[0412] Q_8 및 Q_9가 단일 결합에 의해 연결되는 경우:

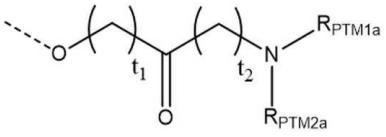
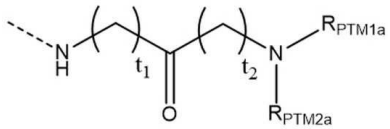
[0413] Q_8은 CH_2이고;

[0414] Q_9는 CH(R_{PTM3}) 또는 N(R_{PTM3})이고;

[0415] Q_8 및 Q_9가 이중 결합에 의해 연결되는 경우:

[0416] Q8은 CH이고;

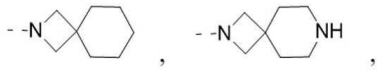
[0417] Q_9는 C(R_{PTM3})이고;

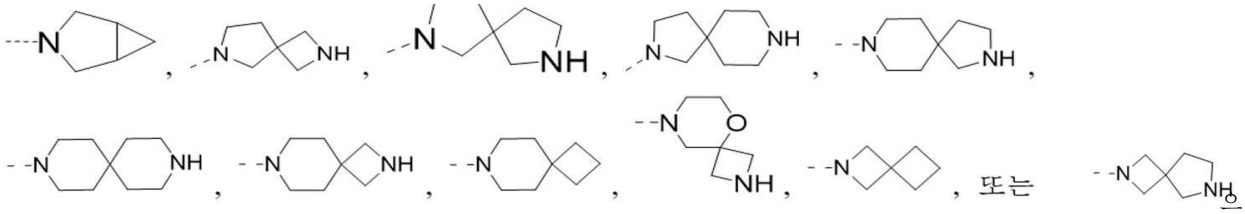
[0418] R_{PTM3}은 다음과 같고: -OH; -Cl; -F; -CN; 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C1-C6 알콕시 (예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$); 임의 치환된  (예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, -Cl; -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것); 또는 임의 치환된  (예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, -Cl, -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것);

[0419] 각각의 R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C1-C4 알킬(예: CH_3 또는 CH_2CH_3), 임의 치환된 C1-C4 알콕시(예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$), 또는 CH_2OCH_3이고;

[0420] 각각의 t_1은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0421] 각각의 t_2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0422] R_{PMT2}는 H, OH, CN, -F, -Cl, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 $-NH_2$(예: $-N(C1-C3\ 알킬)_2$ 또는 -NH(C1-C3 알킬)), 임의 치환된 선형 또는 분지형 -O-C1-C4 알킬, 임의 치환된 단환 또는 이환식 C3-C12 헤테로시클로알킬(예: 아제티딘-1-일, 아제티딘-1-일-3-올, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 호모피페라진-1-일, 

[0423] 

로서, 각각 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환된 것), 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬(예를 들어 하나 이상의 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C3-C12 시클로알킬(예를 들어 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환된 것), 임의 치환된 C5-C6 헤테로아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C5-C6 아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것)이고;

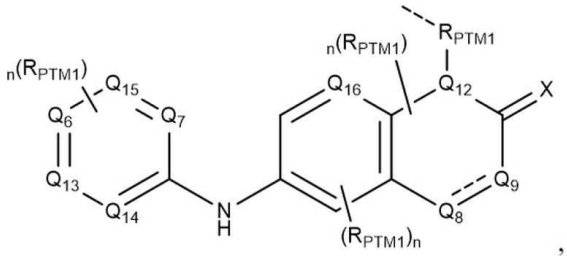
[0424] PTM의 는 L과의 부착 지점을 나타낸다.

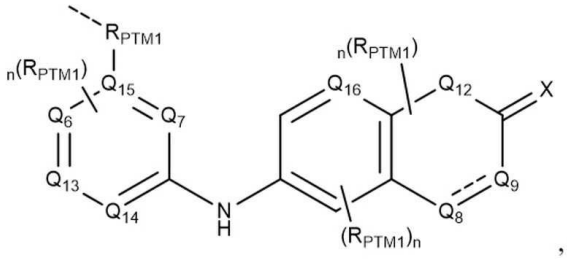
[0425] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, Q_8 및 Q_9의  는 이중 결합이고, Q_8은 CH이고, Q_9는 C(R_{PTM3})이다.

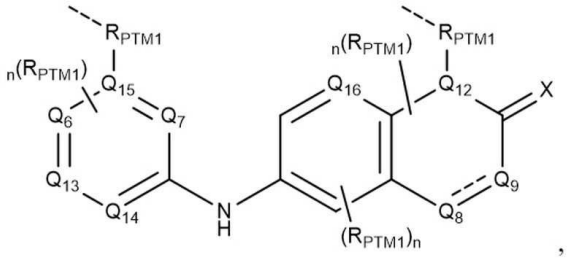
[0426] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTMII의 적어도 하나의 R_{PMT1}, 또는 본원에 기술된 다른 PTM 구조의 관련 위치는 링커기(L) 또는 ULM에 공유 연결되도록 변형된다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTMII의 Q_6 내지 Q_{15} 중 적어도 하나, 또는 본원에 기술된 다른 PTM 구조의 관련 위치는 화학적 링커기(L) 또는 ULM에 공유 연결되도록 변형된다.

[0427] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM의 X(예를 들어 PTMII, 또는 본원에 기술된 다른 PTM 구조의 관련 위치)는 O이다.

[0428] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택되며:


,

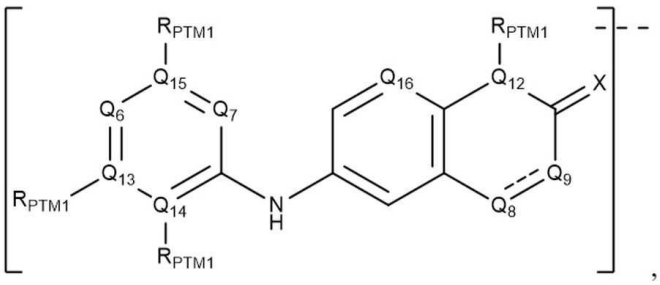

, 및


,

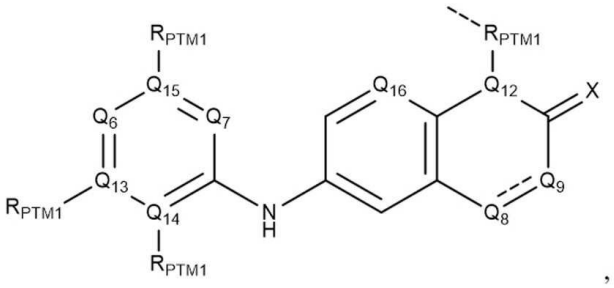
[0429]

[0430] 식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 은 화학적 링커기(L) 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

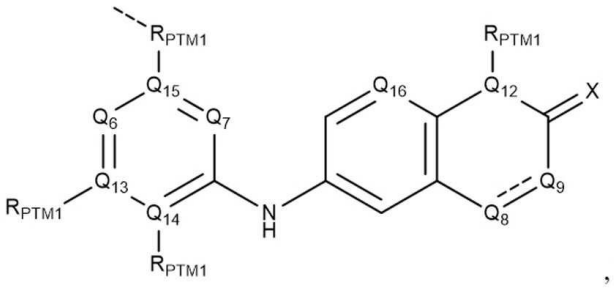
[0431] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택되며:


,

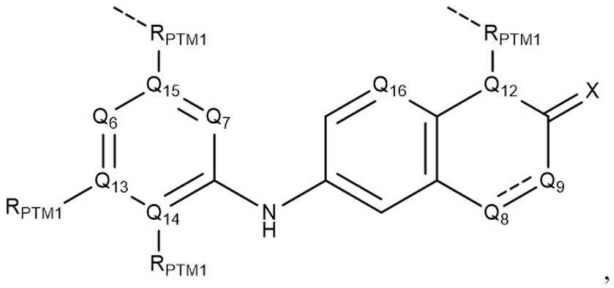
[0432]



,



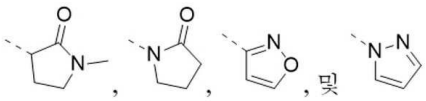
, 및



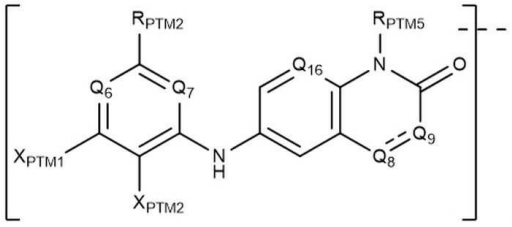
,

[0433]

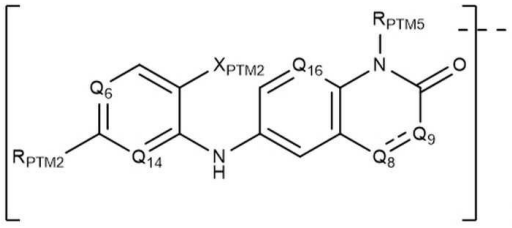
[0434] 식 중 PTM의 은 화학적 링커기(L) 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0435] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 적어도 하나의 R_{PTM1}은  으로부터 선택된다.

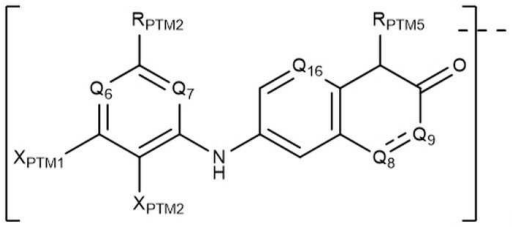
[0436] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조를 가지며:



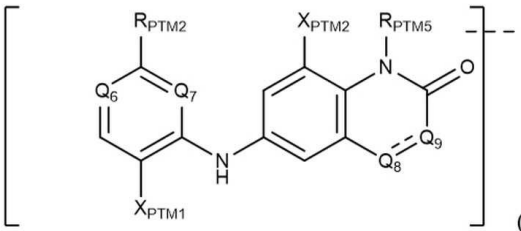
(PTMIIa1),



(PTMIIa2),

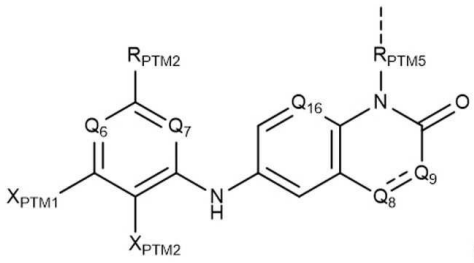


(PTMIIa3),

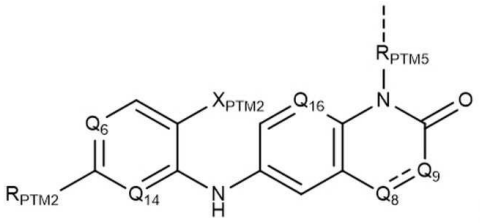


(PTMIIa4),

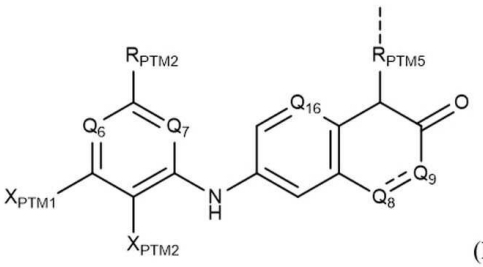
[0437]



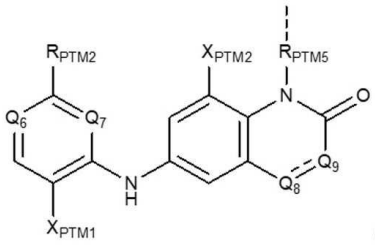
(PTMIIb1),



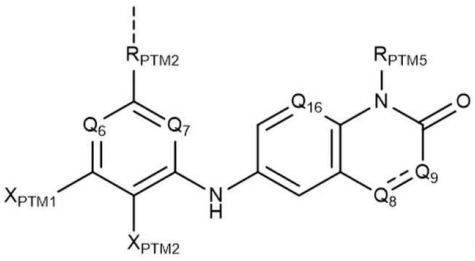
(PTMIIb2),



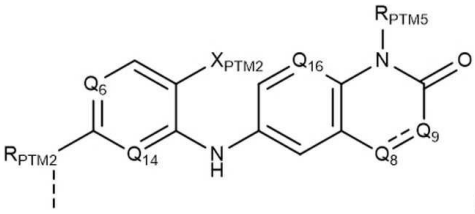
(PTMIIb3),



(PTMIIb4),

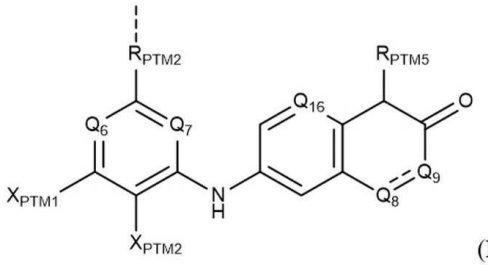


(PTMIIc1),

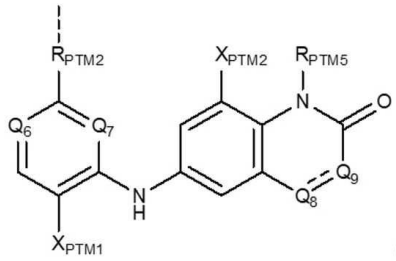


(PTMIIc2),

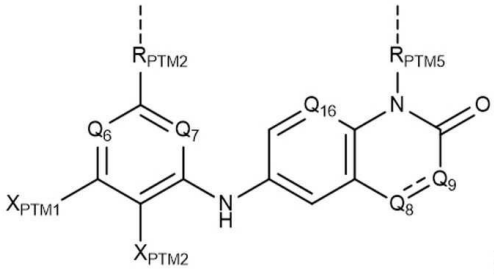
[0438]



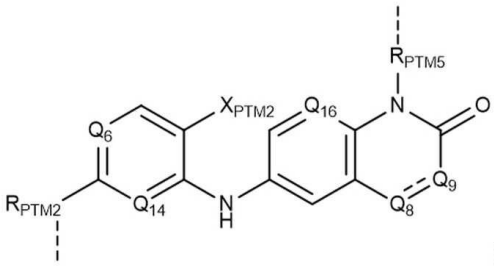
(PTMIIc3),



(PTMIIc4),

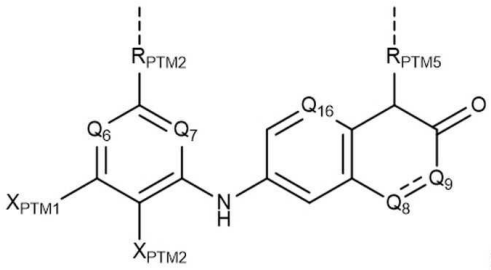


(PTMIId1),

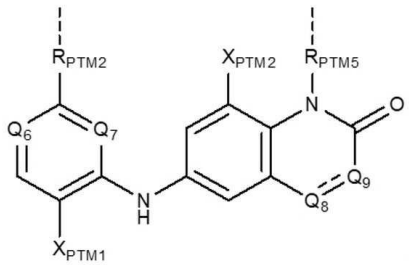


(PTMIId2),

[0439]



(PTMIId3), 또는



(PTMIId4),

[0440]

[0441] 식 중:

[0442] R_{PTM5}는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필기, C1-C4 알킬-O(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-O-, C1-C4 알킬-NH(C1-C3 알킬) 또는 C1-C4 알킬-N(C1-C3 알킬)$_2$), 임의 치환된 -알킬-아릴(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C10 아릴, 또

는 둘 다), 임의 치환된 -알킬-헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴, 또는 둘 다), 임의 치환된 아릴(예를 들어 임의 치환된 C5-C10 아릴), 임의 치환된 헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴), 임의 치환된 시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬), 임의 치환된 -알킬-시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬, 또는 둘 다), 임의 치환된 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 C3-C10 헤테로시클릴)이고;

[0443] Q_6은 N, CH, $C(NO_2)$, 또는 C(CN)이고;

[0444] Q_7 및 Q_{14}는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0445] X_{PTM1}은 H, Cl, 또는 F이고;

[0446] X_{PTM2}는 H, Cl, F, 또는 CN이고;

[0447] Q_8 및 Q_9의  는 단일 결합, 이중 결합이거나, Q_8이 부재할 때 부재하고;

[0448] Q_8이 부재할 때,  는 부재하고 Q_{10}은 부재하고;

[0449] Q_8 및 Q_9가 단일 결합에 의해 연결되는 경우:

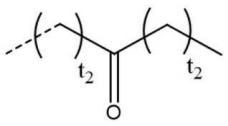
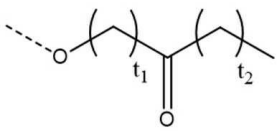
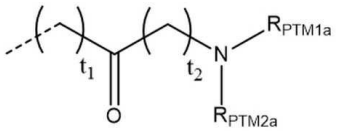
[0450] Q_8은 CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$, 또는 $N(CH_3)$이고;

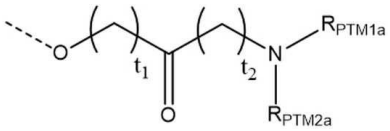
[0451] Q_9는 CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, $N(R_{PTM3})$, $N(CH_3)$, $N(CH_2CH_2CONHCH_3)$, 또는 $N(CH_2CH_2COCH_3)$이고;

[0452] Q_8 및 Q_9가 이중 결합에 의해 연결되는 경우:

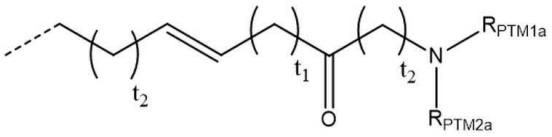
[0453] Q_8은 CH, $C(R_{PTM3})$, $N(R_{PTM3})$, N, 또는 임의 치환된 C(NH-알킬-헤테로아릴)(예컨대 임의 치환된 C1-C5 알킬, 임의 치환된 5원 내지 7원 헤테로아릴, 또는 둘 다)이고;

[0454] Q_9는 CH, $C(R_{PTM3})$, N, 또는 $N(R_{PTM3})$이고;

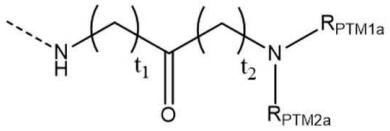
[0455] R_{PTM3}은 다음과 같고: -OH; -Cl; -F; -CN; 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C1-C6 알콕시(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, $-OCH_3$, 또는 $-OCH_2CH_3$으로 임의 치환된 것); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2COCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$, 또는 $-OCH_2(CH_3)COCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u, v, w, 및 x는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$, 또는 $-CH_2CONHCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; C1-C4 알콕시; -Cl; -F; -CN; -OH; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-OCH_2C(O)NHOCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 *u*, *v*, *w*, 및 *x*는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 *u*, *v*, 및 *w*는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



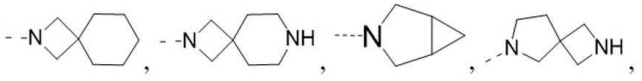
(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; C1-C4 알콕시; -Cl; -F; -CN; -OH; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 *u*와 *v*는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된 -알킬-헤테로아릴(예를 들어 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴로 임의 치환된 것(헤테로아릴은 옥사졸-4-일, 1,3,4-트리아졸-2-일, 및 이미다졸-1-일로부터 선택됨); 및 이들의 조합); 임의 치환된 -NH-알킬-헤테로아릴(예를 들어 C1-C4 알킬 또는 이의 조합, $-NH-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴, $N-CH_2$-피라졸-4-일로 임의 치환된 것); 임의 치환된 알킬-시클로알킬 또는 알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 C1-C4 알킬, $-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -NH-알킬-시클로알킬 또는 -NH-알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 C1-C4 알킬, $-NH-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -O-시클로알킬 또는 -O-헤테로시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 3원 내지 5원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬; -O-(옥세탄-3-일)로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -O-알킬-시클로알킬 또는 -O-알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 $O-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 5원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬; =O, OH, 및 C1-C4 알킬 중 적으로 하나로 임의 치환된 것); 임의 치환된 S-헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 4원 내지 7원 헤테로시클릴; 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 적어도 하나의 C1-C4 알킬(예: 메틸), =O, 또는 이의 조합으로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합을 포함함);

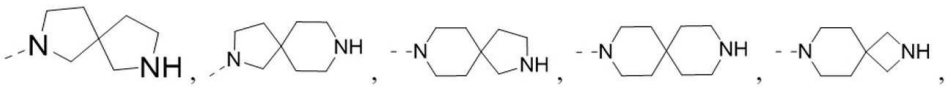
[0456] 각각의 R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C1-C4 알킬(예: CH_3 또는 CH_2CH_3), 임의 치환된 C1-C4 알콕시(예: $-OCH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$), CH_2OCH_3이거나, R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}은 함께 결합되어 3원 내지 10원 고리를 형성하고;

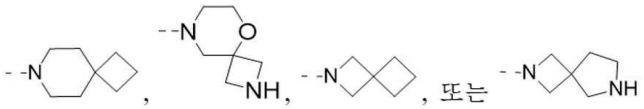
[0457] 각각의 t_1은 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택되고;

[0458] 각각의 t_2는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택되고;

[0459] R_{PMT2}는 H, OH, CN, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 $-NH_2$(예: -N(C1-C3 알킬) 또는 -NH(C1-C3 알킬)), 임의 치환된 선형 또는 분지형 -O-C1-C4 알킬, O-임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 C1-C4 알키닐, 임의 치환된 C1-C4 알킨, 임의 치환된 단환 또는 이환식 C3-C12 헤테로시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C3-C12 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 예컨대 C3-C12 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 아제티딘-1-일, 아제티딘-1-일-3-올, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 호모피페라진-1-일,

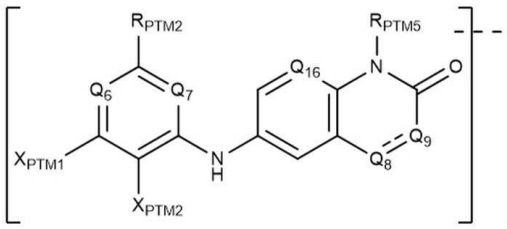


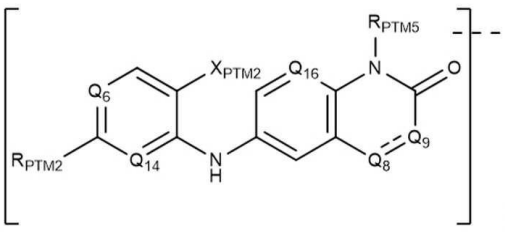
[0460] 

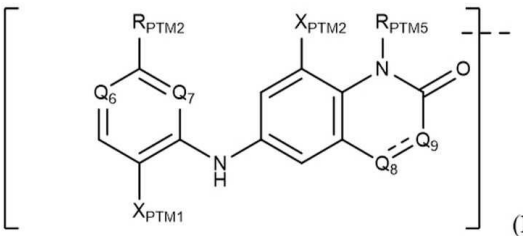
[0461] 
으로서, OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시 -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 각각 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 예컨대 하나 이상의 OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬), 임의 치환된 C5-C6 헤테로아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C5-C6 아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C3-C12원 고리(예를 들어 임의 치환된 C3-C12 비-아릴 구성원 고리로서, OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 또는 NH_2로 임의 치환된 것)이고, 여기서, R_{PTM2}가 고리 구조인 경우, 이는 R_{PTM2} 고리의 C 또는 N을 통해 Q_{16}에 임의로 공유 연결되며;

[0462] PTM의 은 화학적 링커기(L) 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0463] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음의 화학 구조를 가지며:


(PTMIIa1),


(PTMIIa2), 및


(PTMIIa4),

[0464]

[0465] 식 중:

[0466] R_{PTM5}는 H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬(예: 메틸, 에틸, 또는 이소프로필 기), C1-C4 알킬-O(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-O-, C1-C4 알킬-NH(C1-C3 알킬), C1-C4 알킬-N(C1-C3 알킬)$_2$, 임의 치환된 C5-C10 아릴, 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬, 또는 임의 치환된 C3-C10 헤테로시클릴이고;

[0467] Q_6은 N 또는 CH이고;

[0468] Q_7 및 Q_{14}는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고;

[0469] X_{PTM1}은 H, Cl, 또는 F이고;

[0470] X_{PTM2}는 H, Cl, F, 또는 CN이고;

[0471] Q_8 및 Q_9의  는 단일 결합 또는 이중 결합이고, 여기서

[0472] Q_8 및 Q_9가 단일 결합에 의해 연결되는 경우:

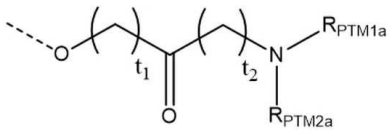
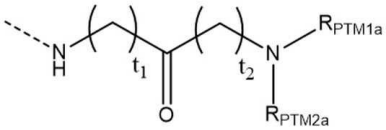
[0473] Q_8은 CH_2, $CH(R_{PTM3})$, NH, 또는 $N(R_{PTM3})$이고;

[0474] Q_9는 CH_2, O, $CH(R_{PTM3})$, NH, 또는 $N(R_{PTM3})$이고;

[0475] Q_8 및 Q_9가 이중 결합에 의해 연결되는 경우:

[0476] Q_8은 CH, $C(R_{PTM3})$, $N(R_{PTM3})$, 또는 N이고;

[0477] Q_9는 CH, $C(R_{PTM3})$, N, 또는 $N(R_{PTM3})$이고;

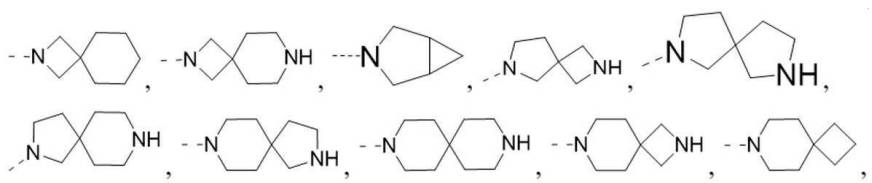
[0478] R_{PTM3}은 다음과 같고: -OH; -Cl; -F; -CN; 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C1-C6 알콕시 (예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$); 임의 치환된  (예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시; -Cl; -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것); 또는 임의 치환된  (예: 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, C1-C4 알콕시, -Cl, -F, -CN, 또는 -OH로 임의 치환된 것);

[0479] 각각의 R_{PTM1a} 및 R_{PTM2a}는 독립적으로 H, 임의 치환된 C1-C4 알킬(예: CH_3 또는 CH_2CH_3), 임의 치환된 C1-C4 알콕시(예: $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2CH_3$), 또는 CH_2OCH_3이고;

[0480] 각각의 t_1은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0481] 각각의 t_2는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이고;

[0482] R_{PMT2}는 H, OH, CN, -F, -Cl, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 $-NH_2$(예: $-N(C1-C3\ 알킬)_2$ 또는 -NH(C1-C3 알킬)), 임의 치환된 선형 또는 분지형 -O-C1-C4 알킬, 임의 치환된 단환 또는 이환식 C3-C12 헤테로시클로알킬(예: 아제티딘-1-일, 아제티딘-1-일-3-올, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 호모피페라진-1-일,

[0483] 

[0484]  으로서, 각각 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환된 것), 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬(예를 들어 하나 이상의 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임

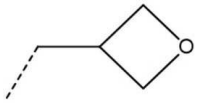
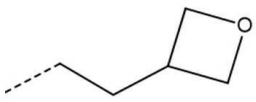
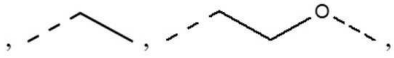
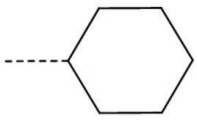
의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C3-C12 시클로알킬(예를 들어 OH, 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환된 것), 임의 치환된 C5-C6 헤테로아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 C5-C6 아릴(예를 들어 하나 이상의 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, -CN, -F, -Cl, 또는 NH_2로 임의 치환된 것)이고;

[0485] PTM의 ⁻⁻ 는 L 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0486] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTMII의 R_{PTM1}, R_{PTM2}, Q_6, Q_7, Q_8, Q_9, X_{PTM1}, X_{PTM2}, 또는 본원에 기술된 다른 PTM 구조의 관련 위치 중 적어도 하나(예: 1, 2, 또는 3개)는 ULM 또는 화학적 링커기(L)에 직접 또는 간접적으로 공유 연결된다.

[0487] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM2} 또는 상응하는 위치는 다음으로부터 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있다: OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 또는 NH_2.

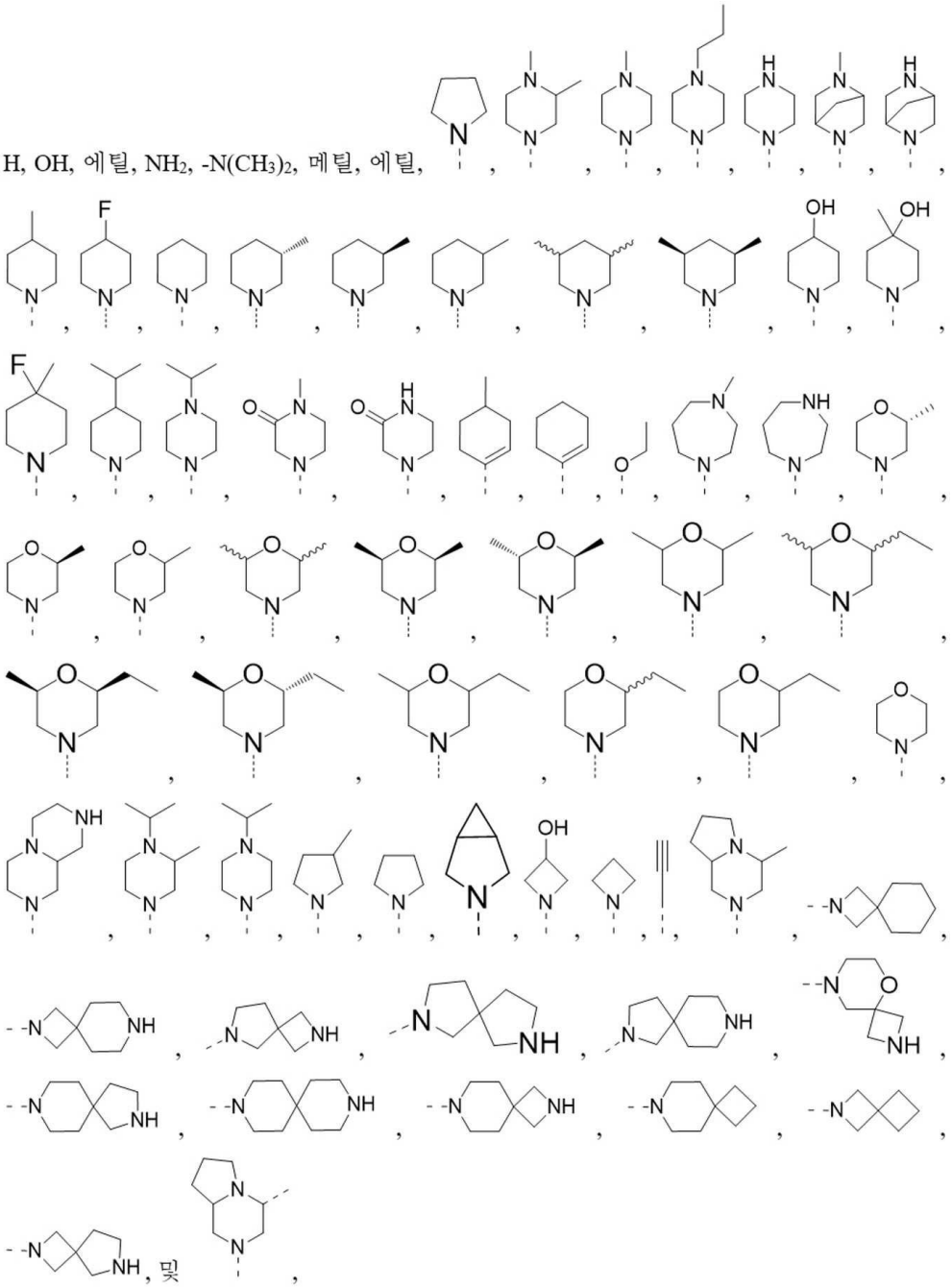
[0488] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM5} 또는 상응하는 위치는 다음과 같다: H, 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬(예를 들어 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C6 알킬 또는 C1-C4 알킬-NH(C1-C3 알킬) 또는 C1-C4 알킬-N(C1-C3 알킬)$_2$), 임의 치환된 -알킬-아릴(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C10 아릴, 또는 둘 다), 임의 치환된 -알킬-헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴, 또는 둘 다), 임의 치환된 아릴(예를 들어 임의 치환된 C5-C10 아릴), 임의 치환된 헤테로아릴(예를 들어 임의 치환된 C5-C10 헤테로아릴), 임의 치환된 시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬), 임의 치환된 -알킬-시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 C1-C6 알킬, 임의 치환된 C3-C10 시클로알킬, 또는 둘 다), 임의 치환된 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 C3-C10 헤테로시클릴).

[0489] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM5} 또는 상응하는 위치는 H, 메틸, CFH_2, CF_2H, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHN(CH_3)_2$, $-CH_2$-시클로프로필, $-CH_2-CH_2$-시클로프로필, , , , 및 로부터 선택되고, 식 중 ⁻⁻ 는 PTM의 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클의 질소에 대한 R_{PTM5}의 부착 지점을 나타낸다.

[0490] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 X_{PTM1} 또는 상응하는 위치는 H 또는 F이다.

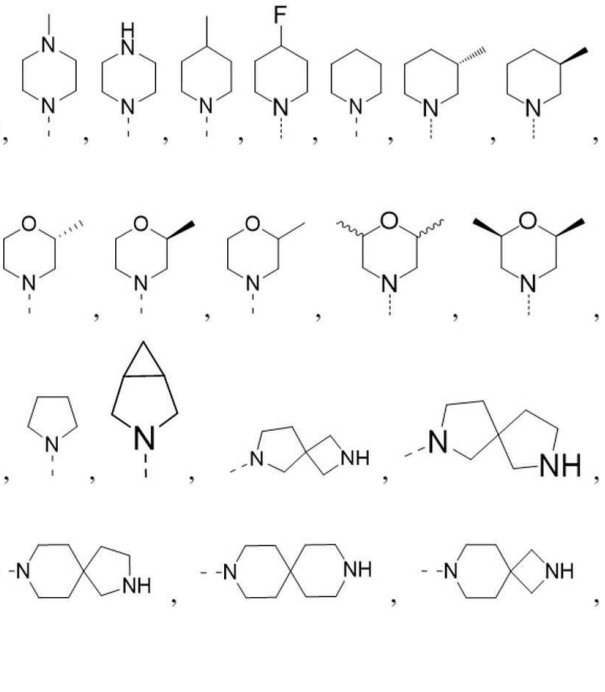
[0491] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 X_{PTM2} 또는 상응하는 위치는 H, Cl, F, 또는 CN이다.

[0492] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM2} 또는 상응하는 위치는 다음으로부터 선택되며:

[0493] H, OH, 에틸, NH_2, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, , 및

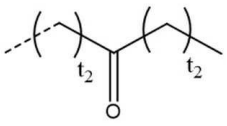
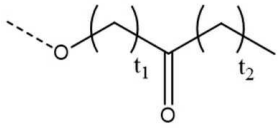
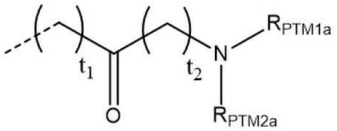
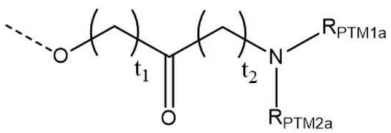
[0494] 여기서 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고, ′는 PTM의 아릴 또는 헤테로아릴에 대한 R_{PTM2}의 부착 지점을 나타낸다.

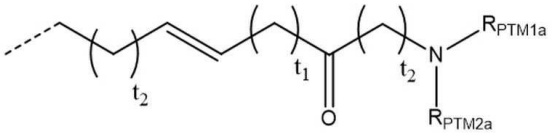
[0495] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM2} 또는 상응하는 위치는 다음으로부터 선택되며:

H, OH, NH_2, $-N(CH_3)_2$, 메틸, 에틸, 

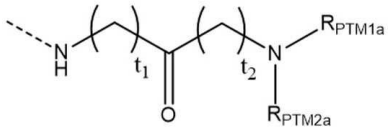
[0496]

[0497] 여기서  는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고, 는 PTM의 아릴 또는 헤테로아릴에 대한 R_{PTM2}의 부착 지점을 나타낸다.

[0498] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMI, PTMIII, 및 이의 유도체)의 R_{PTM3} 또는 상응하는 위치는 다음과 같다: -OH; 임의 치환된 선형 또는 분지형 알킬, 임의 치환된 알콕시(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬 또는 $-OCH_3$으로 임의 치환된 것); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-COCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2COCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $O(CH_2)_uCO(CH_2)_vCH_3$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_vCH_3$, $-O-CH_2COCH_3$, $-O-CH_2COCH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)COCH_3$, $-OCH_2COCH_3$, 또는 $-OCH_2(CH_3)COCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u, v, w, 및 x는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CH_2CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-CONHCH_3$, 또는 $-CH_2CONHCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u와 v는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된  (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-O(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O(CH_2)_uCH((CH_2)_xCH_3)(CH_2)_wCO(CH_2)_v$ $NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH(CH_3)CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, $-O-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$, 또는 $-OCH_2C(O)NHOCH_3$으로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 u, v, w, 및 x는 1, 2, 3, 4, 또

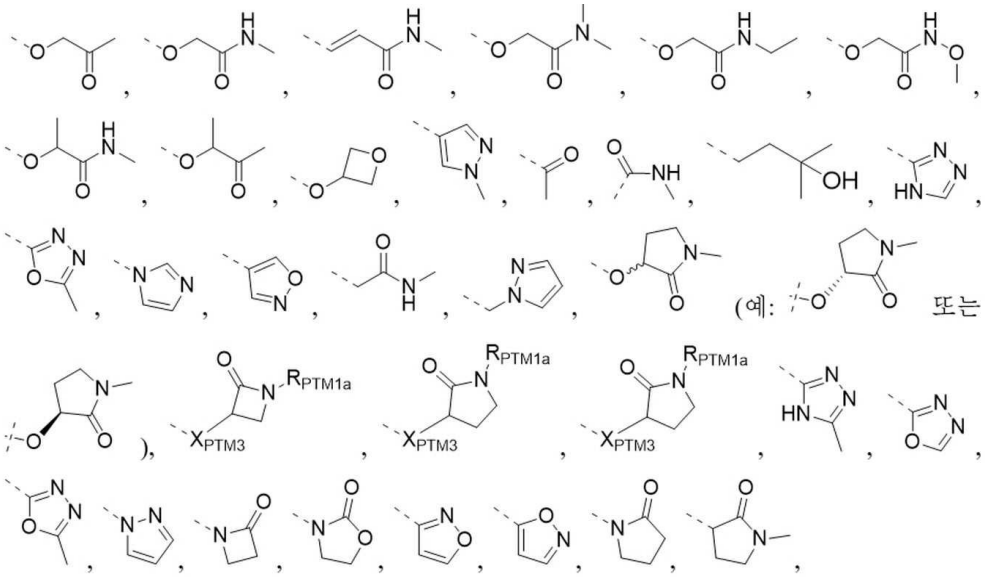


는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된 (예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_uCHCH(CH_2)_wCO(CH_2)_v\ NR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ 또는 $-CHCHCONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 *u*, *v*, 및 *w*는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된



(예를 들어 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬; $-NH-(CH_2)_uCO(CH_2)_vNR_{PTM1a}R_{PTM2a}$ 또는 $-NH-CH_2CONR_{PTM1a}R_{PTM2a}$로 임의 치환된 것, 여기서 각각의 *u*와 *v*는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 독립적으로 선택됨); 임의 치환된 -알킬-헤테로아릴(예를 들어 C1-C4 알킬; $-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴로 임의 치환된 것(헤테로아릴은 옥사졸-4-일, 1,3,4-트리아졸-2-일, 및 이미다졸-1-일로부터 선택됨); 및 이들의 조합); 임의 치환된 -NH-알킬-헤테로아릴(예를 들어 C1-C4 알킬 또는 이의 조합, $-NH-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 5원 또는 6원 헤테로아릴, $N-CH_2$-피라졸-4-일로 임의 치환된 것); 임의 치환된 알킬-시클로알킬 또는 알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 C1-C4 알킬, $-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -NH-알킬-시클로알킬 또는 -NH-알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 C1-C4 알킬, $-NH-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 6원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -O-시클로알킬 또는 -O-헤테로시클로알킬(예를 들어 임의 치환된 3원 내지 5원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬; -O-(옥세탄-3-일)로 임의 치환된 것); 임의 치환된 -O-알킬-시클로알킬 또는 -O-알킬-헤테로시클로알킬(예를 들어 $O-(CH_2)_{t2}$-임의 치환된 3원 내지 5원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬; =O, OH, 및 C1-C4 알킬 중 적으로 하나로 임의 치환된 것); 임의 치환된 S-헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 4원 내지 7원 헤테로시클릴; 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 적어도 하나의 C1-C4 알킬(예: 메틸), =O, 또는 이의 조합으로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합을 포함함).

[0499] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM3} 또는 상응하는 위치는 다음으로부터 선택되며:

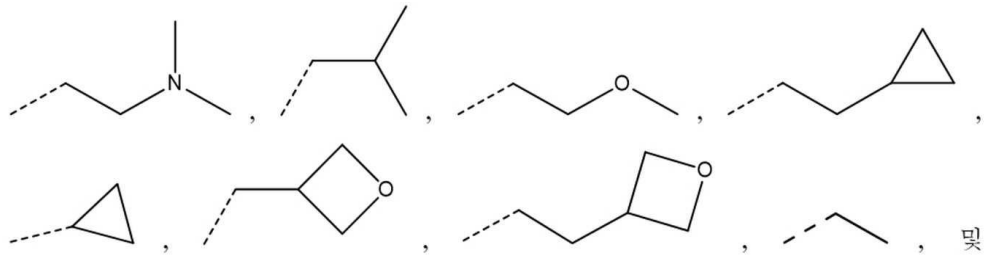


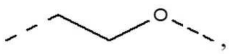
[0500]

[0501] 여기서: 〰 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고; ′는 PTM의 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클에 대한 R_{PTM3}의 부착 지점을 나타내고, X_{PTM3}은 CH_2, O, 및 S로부터 선택된다.

[0502] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM의 R_{PTM5} 또는 상응하는 위치는 다음으로

부터 선택되며:

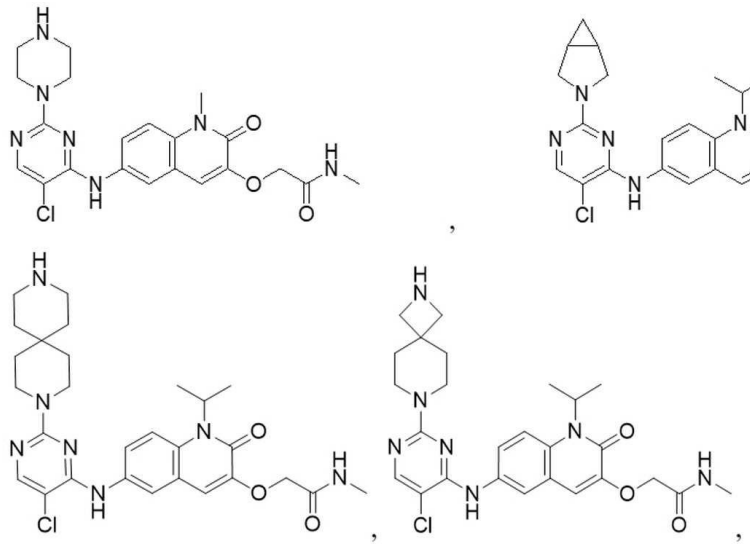
[0503] 

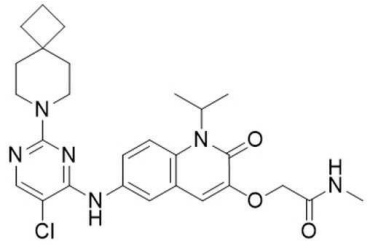
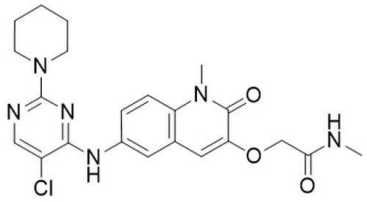
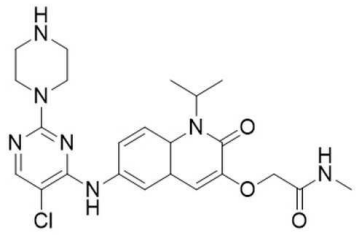
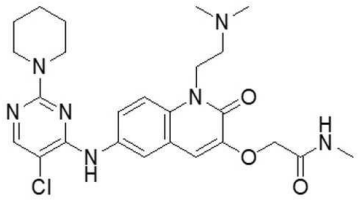
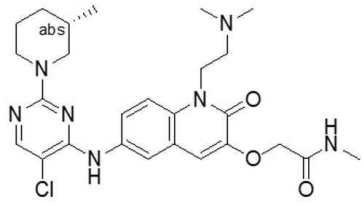
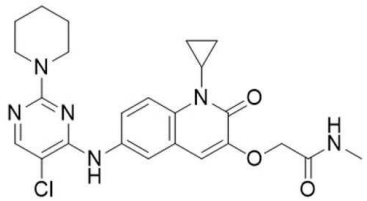
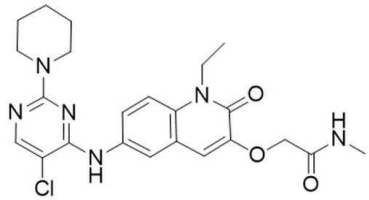
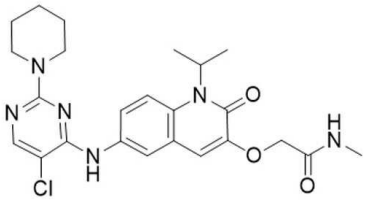
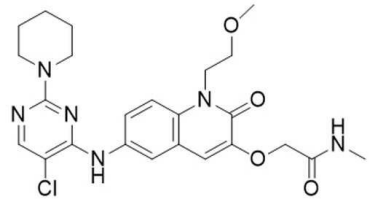
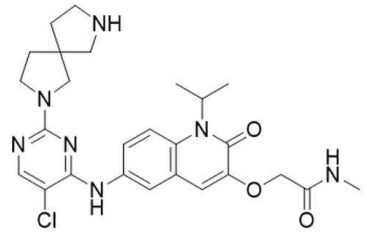
[0504] , 여기서 ⁻⁻⁻ 는 PTM의 바이헤테로아릴 또는 바이헤테로사이클에 대한 R_{PTM5}의 부착 지점을 나타낸다.

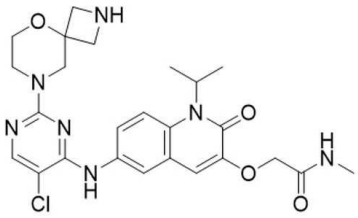
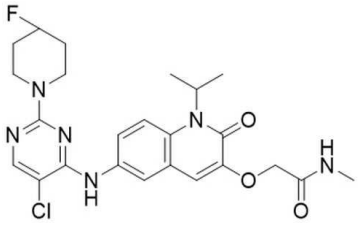
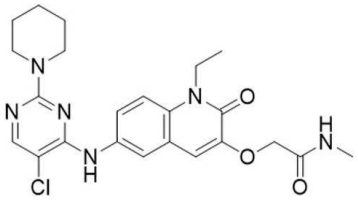
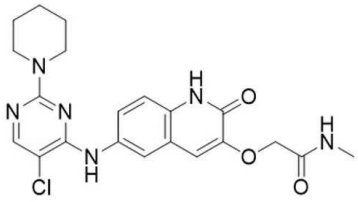
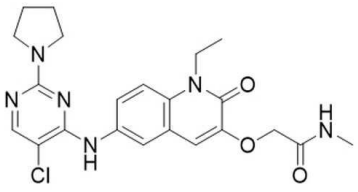
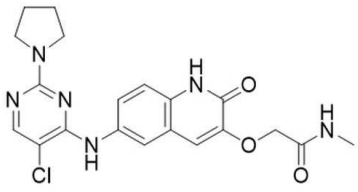
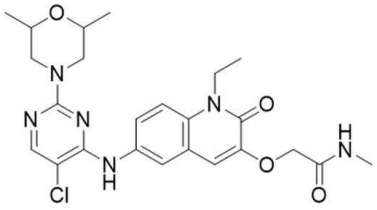
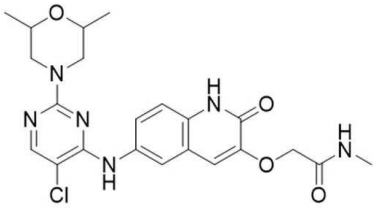
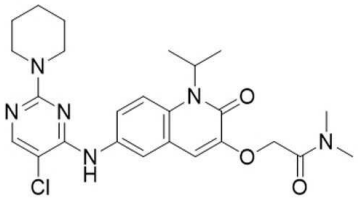
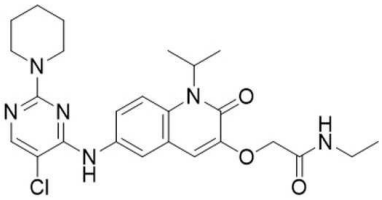
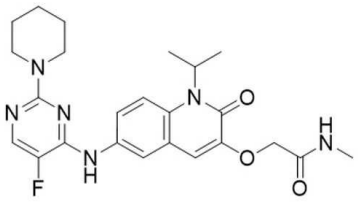
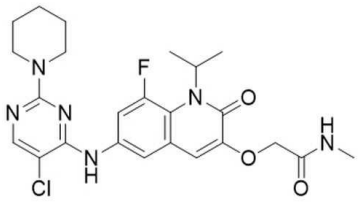
[0505] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PTM4} 또는 상응하는 위치는 OH로 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C8 알킬이다.

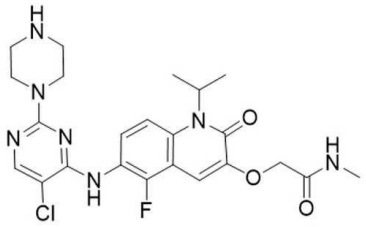
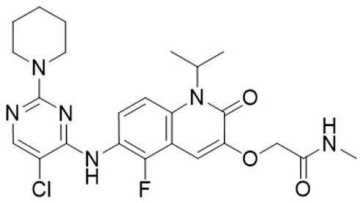
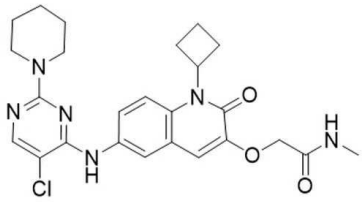
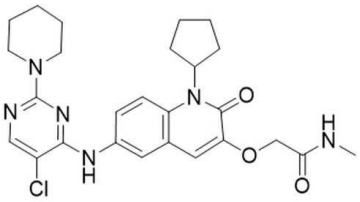
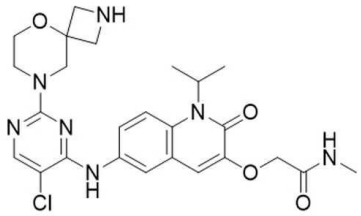
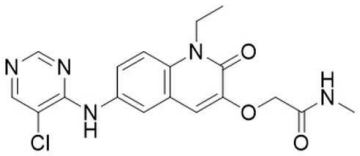
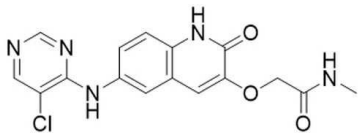
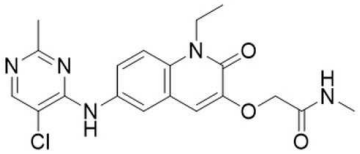
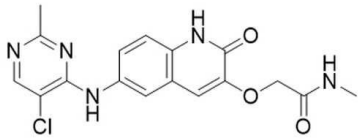
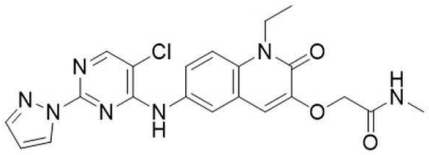
[0506] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 임의의 PTM(예: PTMII 및 이의 유도체)의 R_{PMT2} 또는 상응하는 위치는 H, OH, CN, 임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 $-NH_2$(예: -N(C1-C3 알킬) 또는 -NH(C1-C3 알킬) 또는 $-N(CH_3)_2$), O-임의 치환된 선형 또는 분지형 C1-C4 알킬, 임의 치환된 C1-C4 알키닐, 임의 치환된 C1-C4 알킨, 임의 치환된 단환 또는 이환식 C3-C12 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 C3-C12 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 예컨대 C3-C12 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 또는 모르폴린-4-일, 또는 호모피페라진-1-일로서, OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬 또는 NH_2 중 하나 이상으로 각각 임의 치환된 것), 또는 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클릴(예를 들어 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬, 예컨대 적어도 하나의 OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬 또는 NH_2로 임의 치환된 $-O-C_{3-12}$ 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬), 또는 임의 치환된 C3-C12 구성원 고리(예를 들어, OH, 선형 또는 분지형 C1-C5 알킬, 또는 NH_2 중 하나 이상으로 임의 치환된 C3-C12 비-아릴 구성원 고리)이며, 여기서 R_{PTM2}가 고리 구조일 때, 이는 R_{PTM2} 고리의 C 또는 N을 통해 Q_{16}에 임의로 공유 결합된다.

[0507] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된 화학 구조로 표시된다:

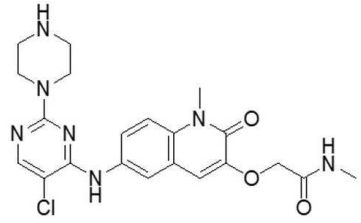
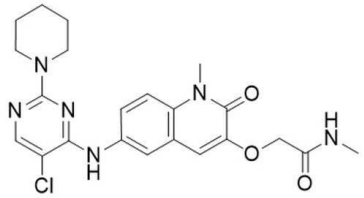
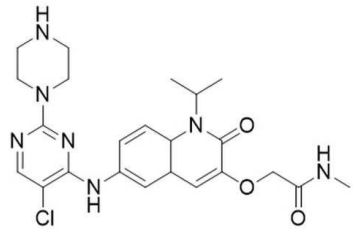
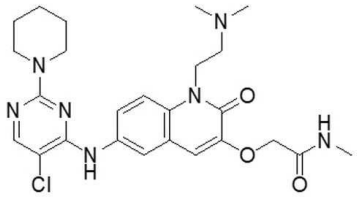
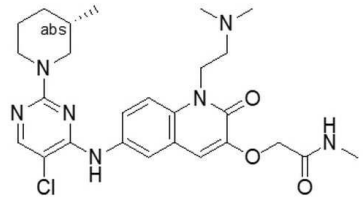
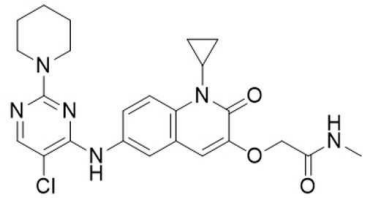
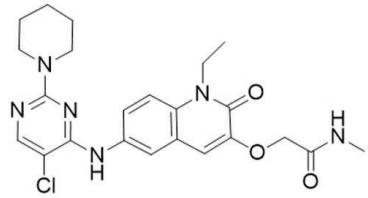
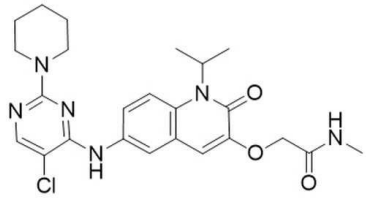
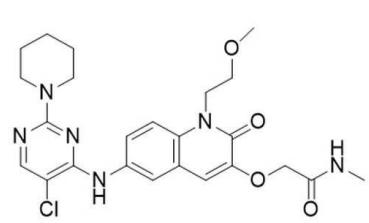
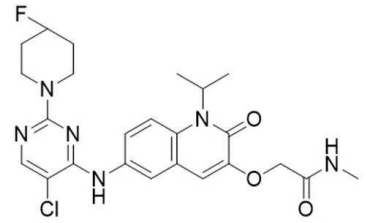
[0508] , , , ,

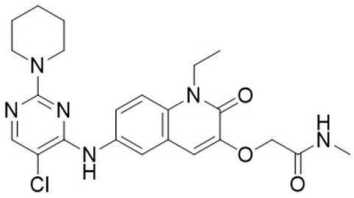
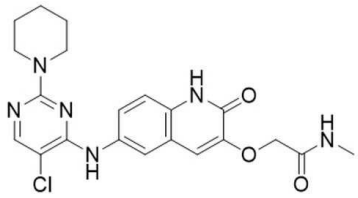
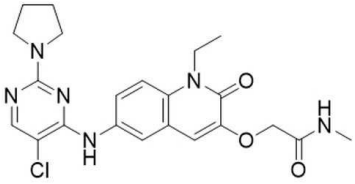
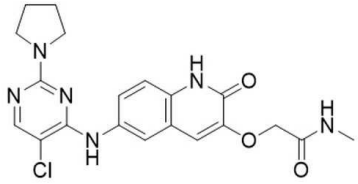
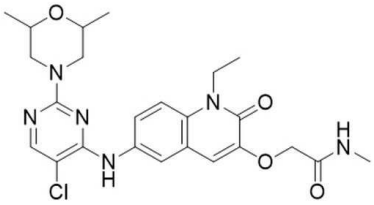
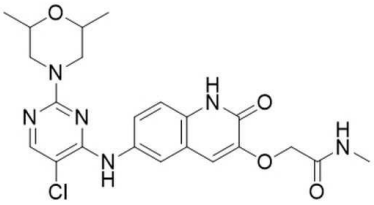
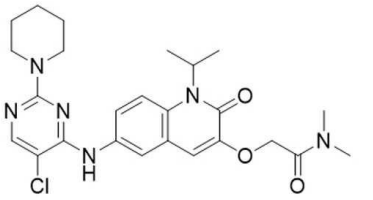
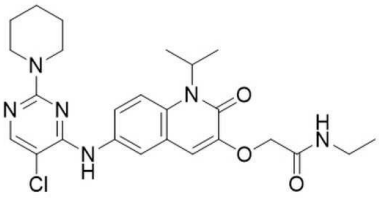
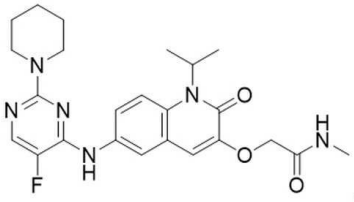
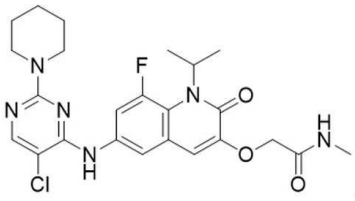
[0509]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
[0510]

[0511] , , , , , , , , , .

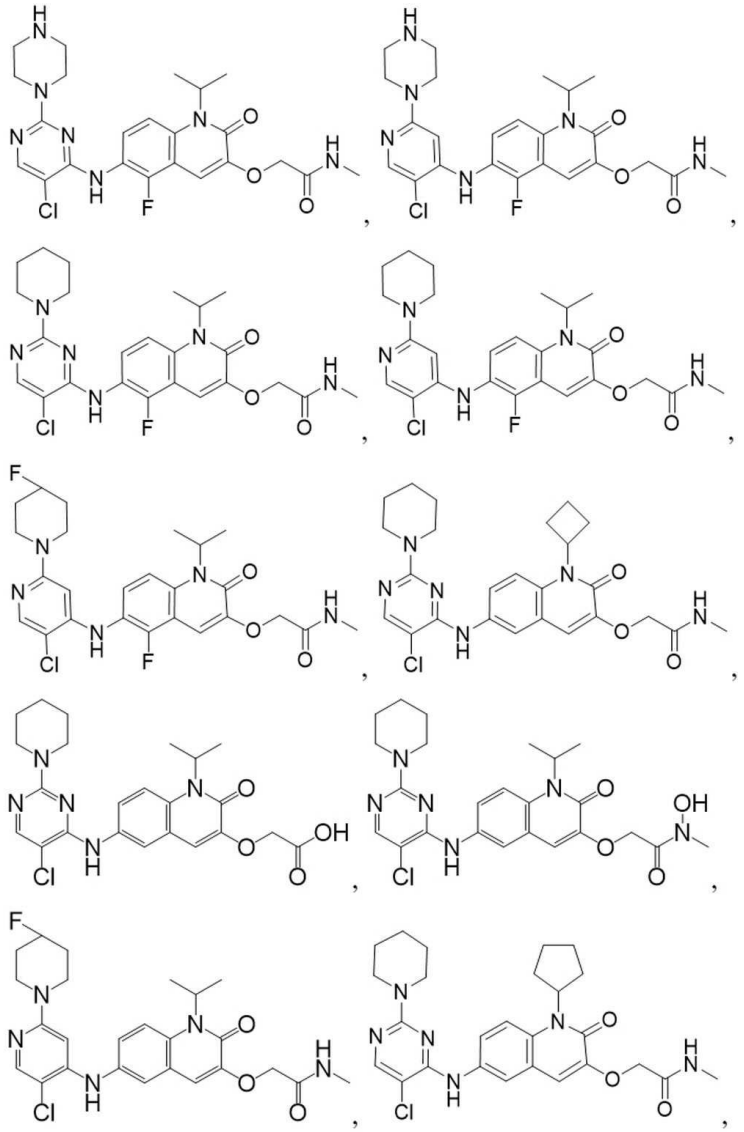
[0512] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된다:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
[0513]

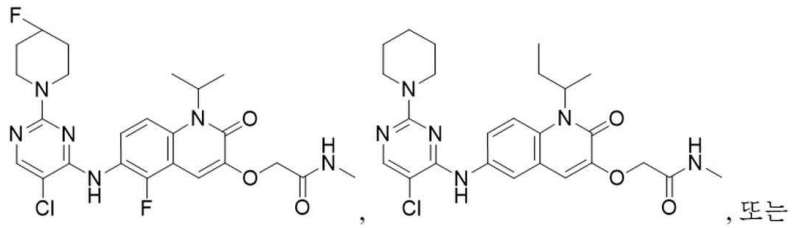

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는

.

[0514]

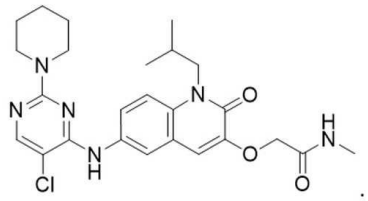
[0515] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된다:



[0516]



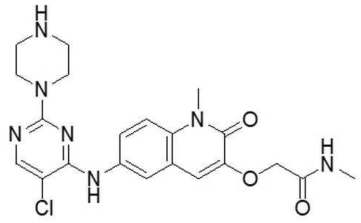
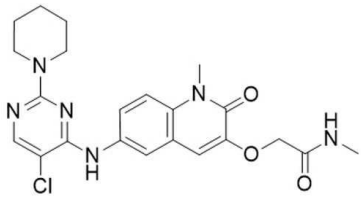
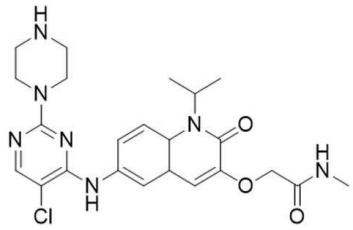
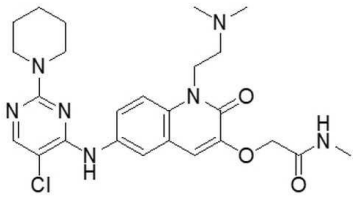
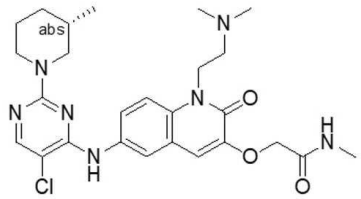
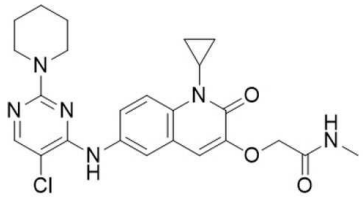
, 또는



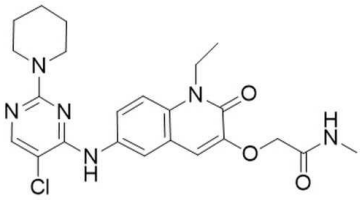
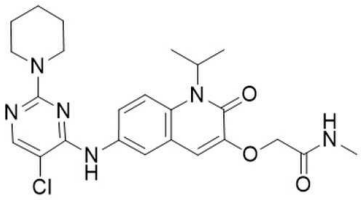
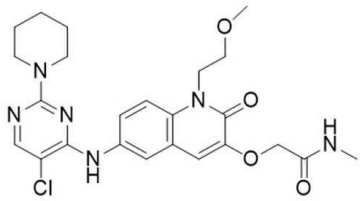
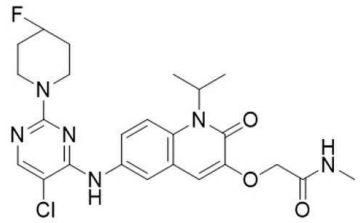
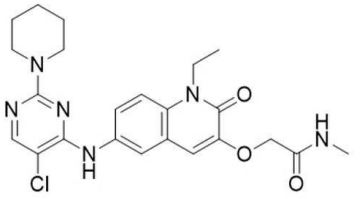
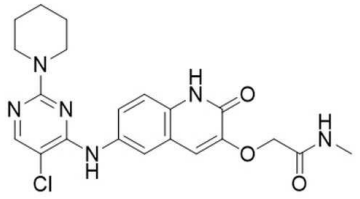
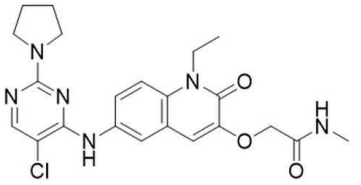
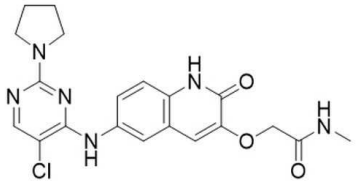
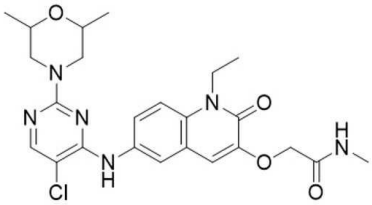
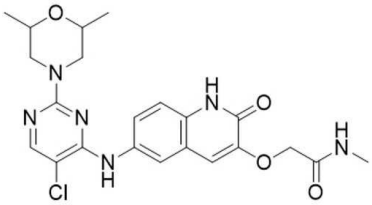
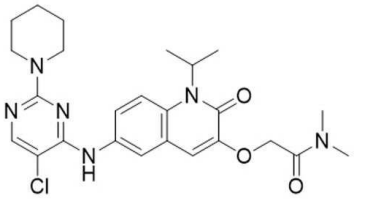
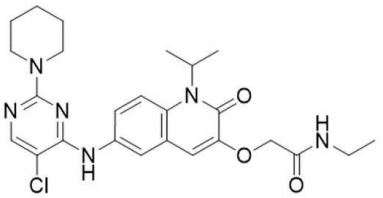
.

[0517]

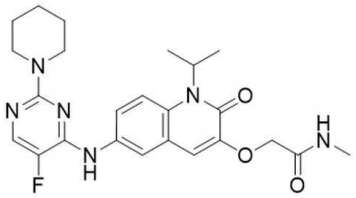
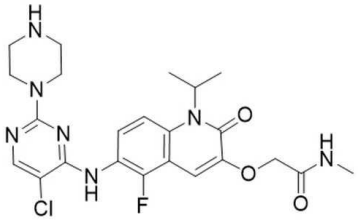
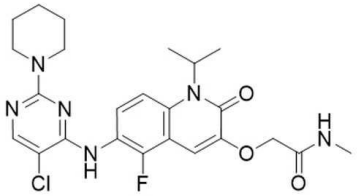
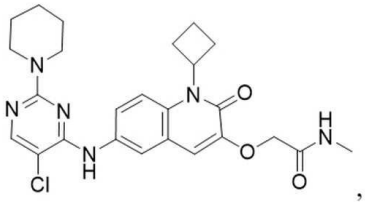
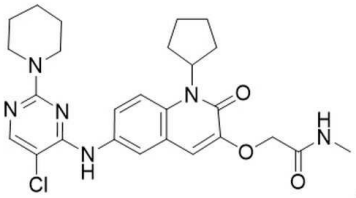
[0518] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된다:


,

,

,

,

,

,

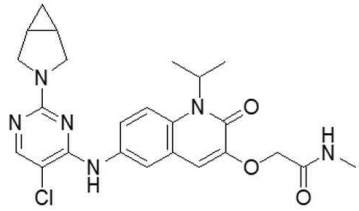
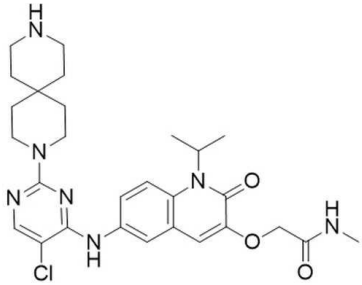
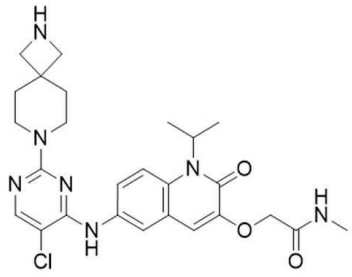
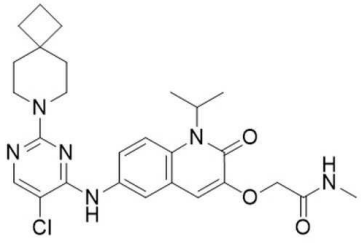
[0519]

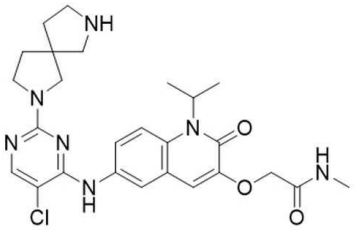
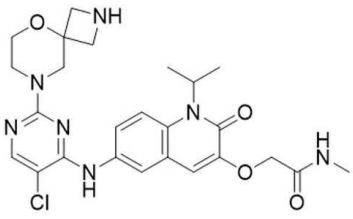
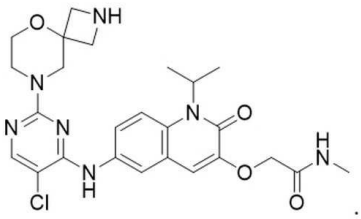

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0520]

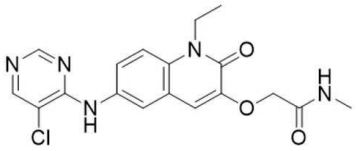
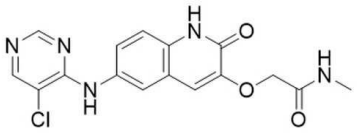
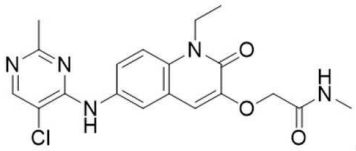
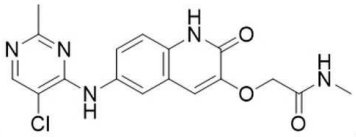
[0521] , , , , , 

[0522] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된다:

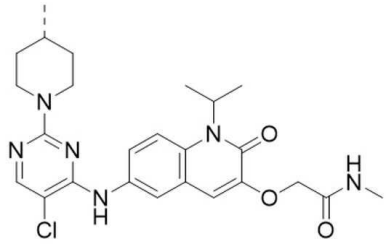
[0523] , , , 

[0524] , , 또는 .

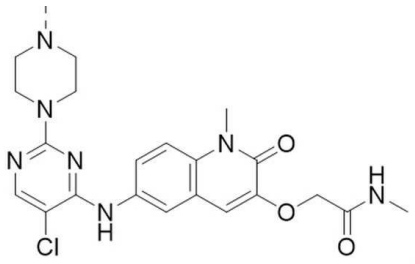
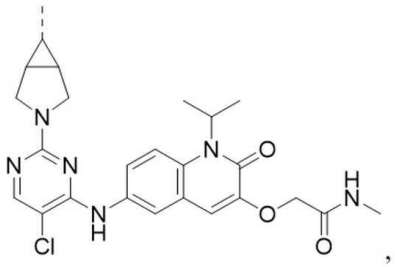
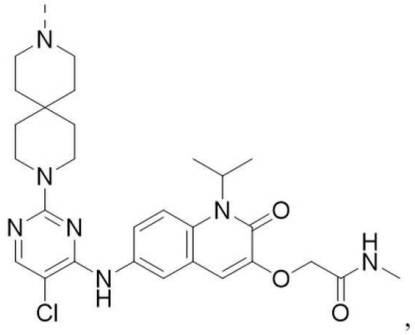
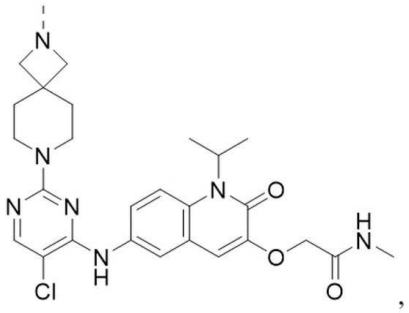
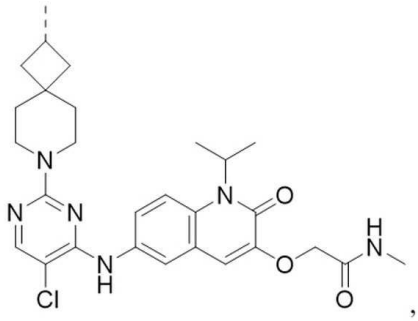
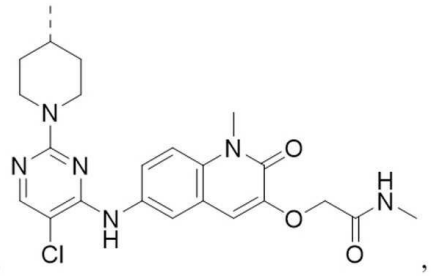
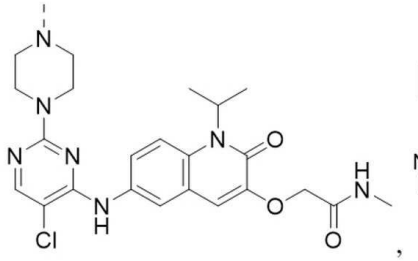
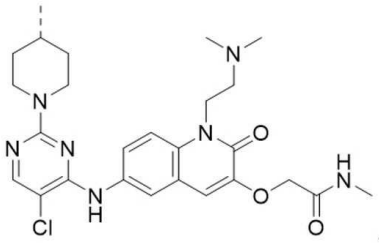
[0525] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택된다:


,

,

,또는

.

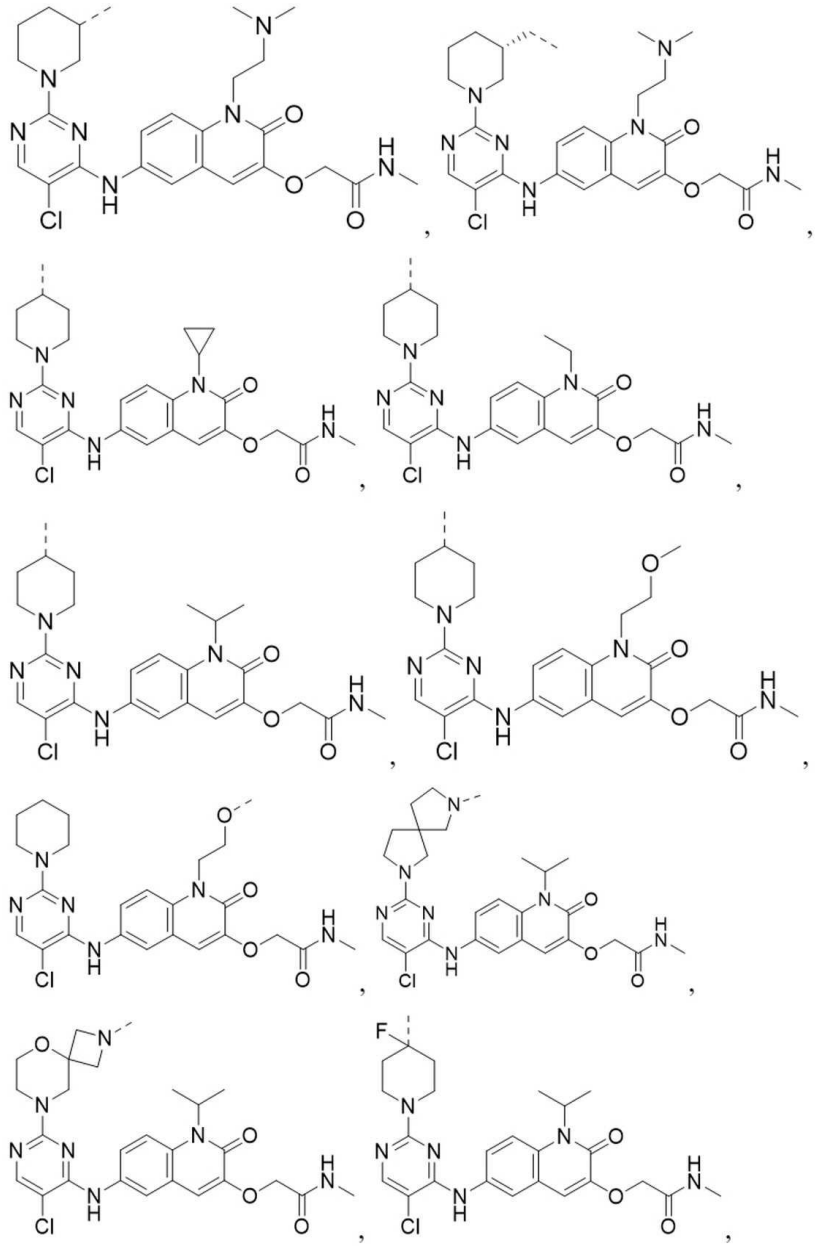
[0526]

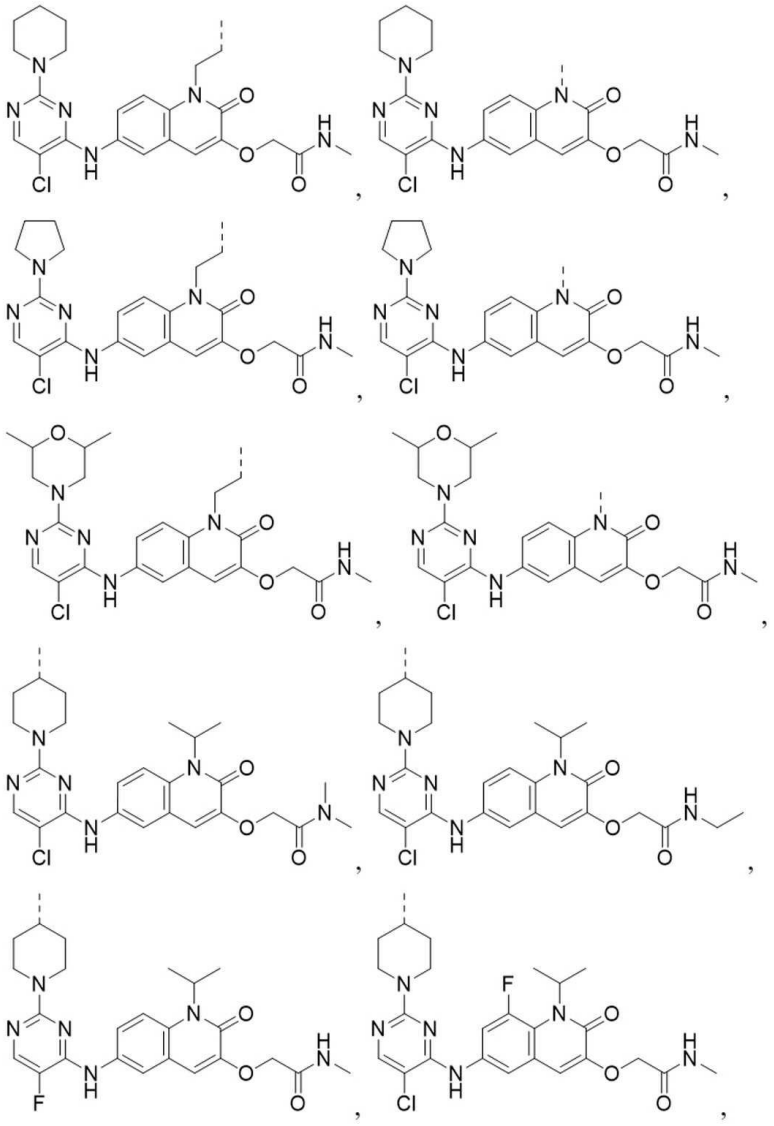
[0527] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은

로 표시되고, 식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타낸다.

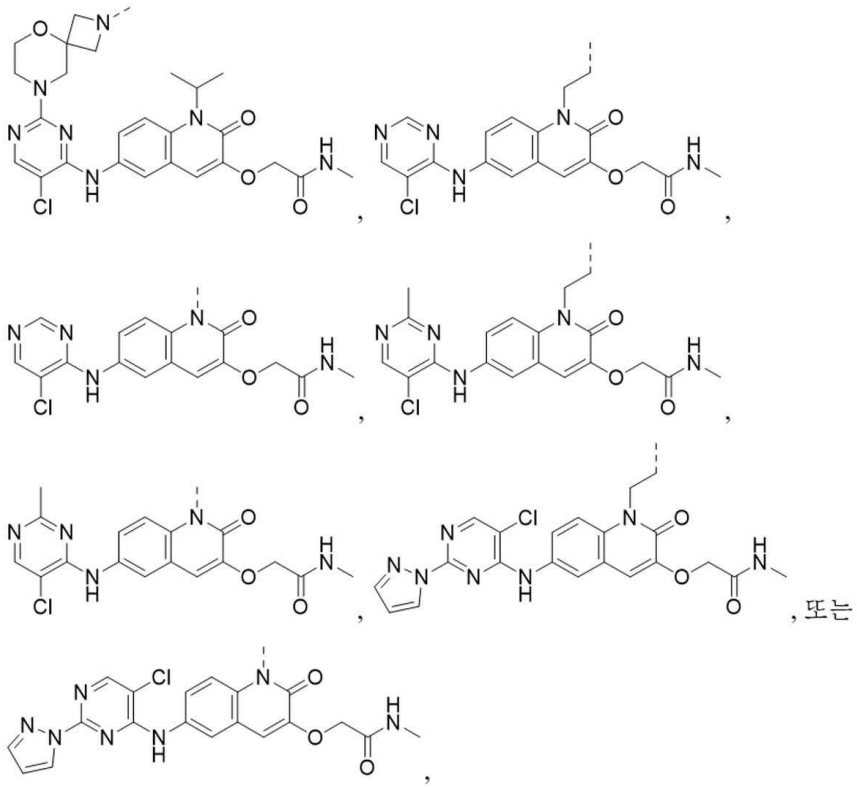
[0528] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택되며:


,

,

,

,

,

,

,

,

[0529]

[0530] 

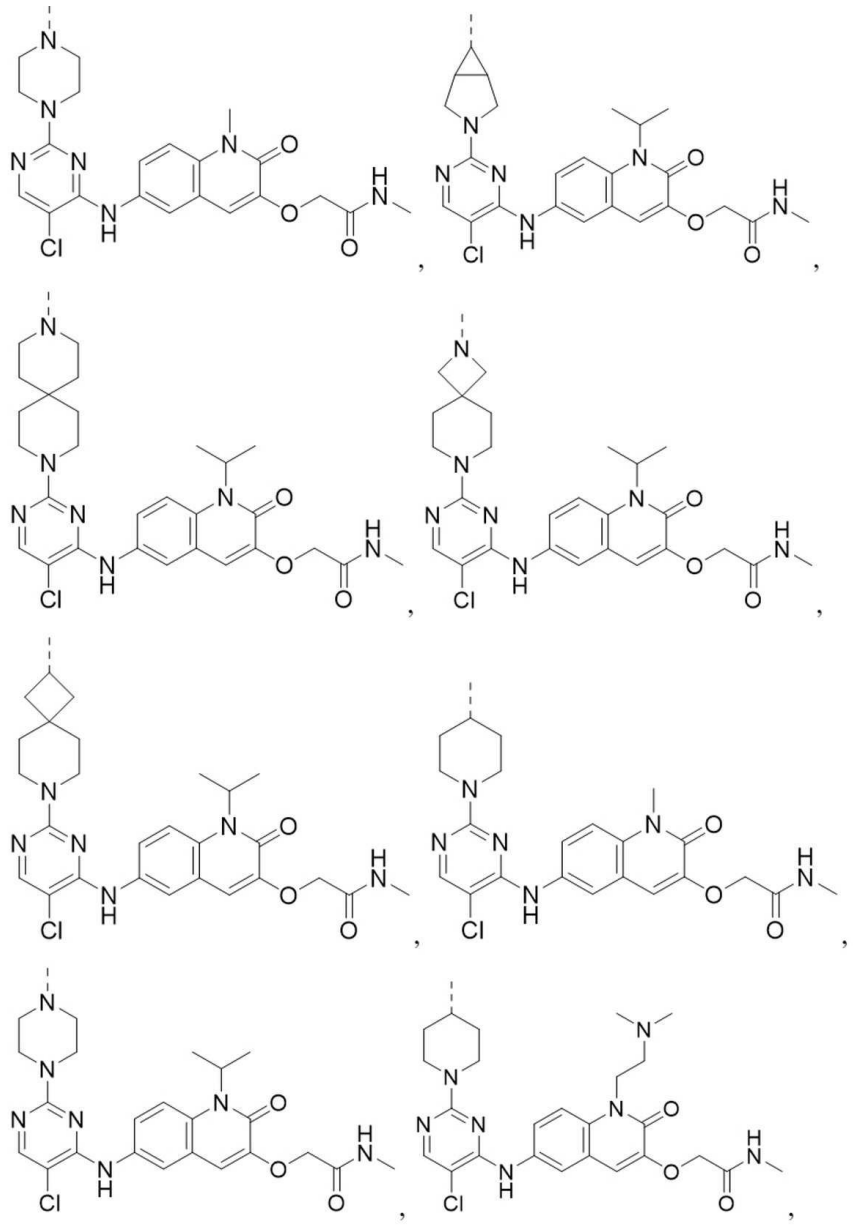
[0531] 



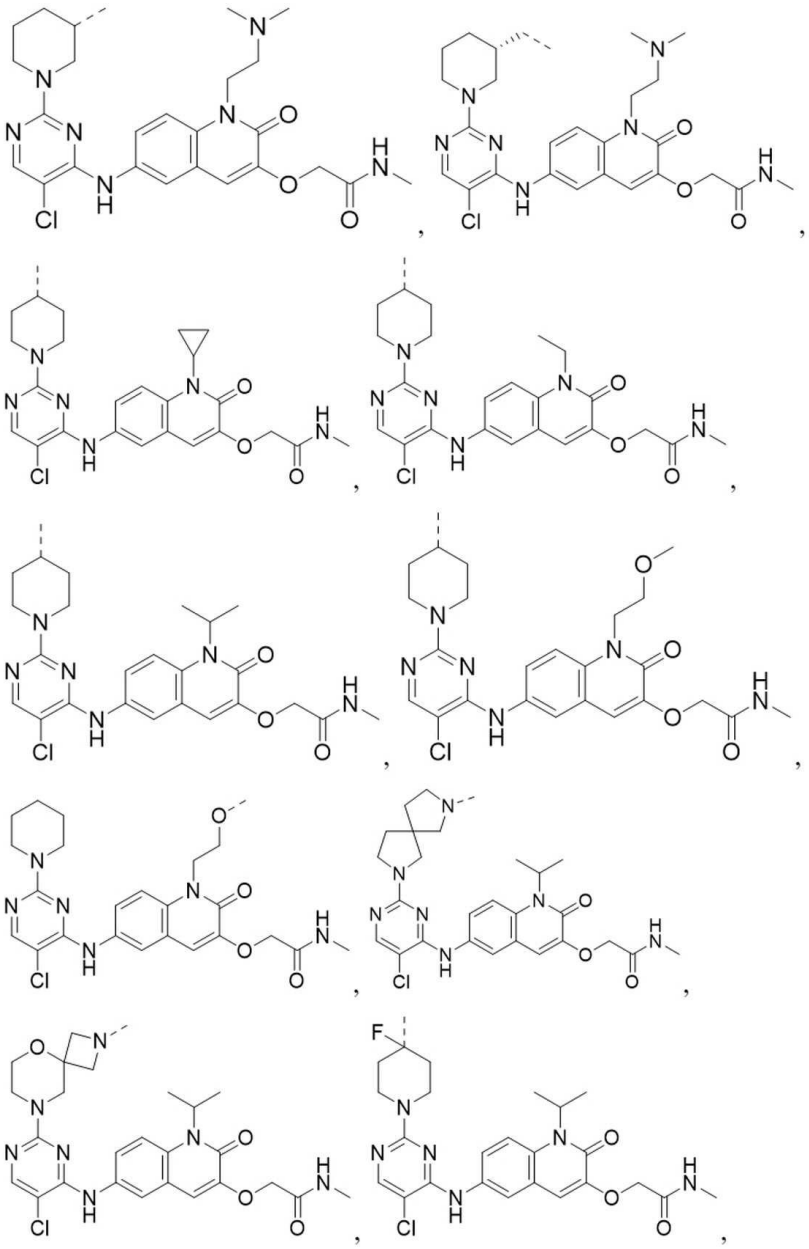
[0532]

[0533] 식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 는 L과의 부착 지점을 나타낸다.

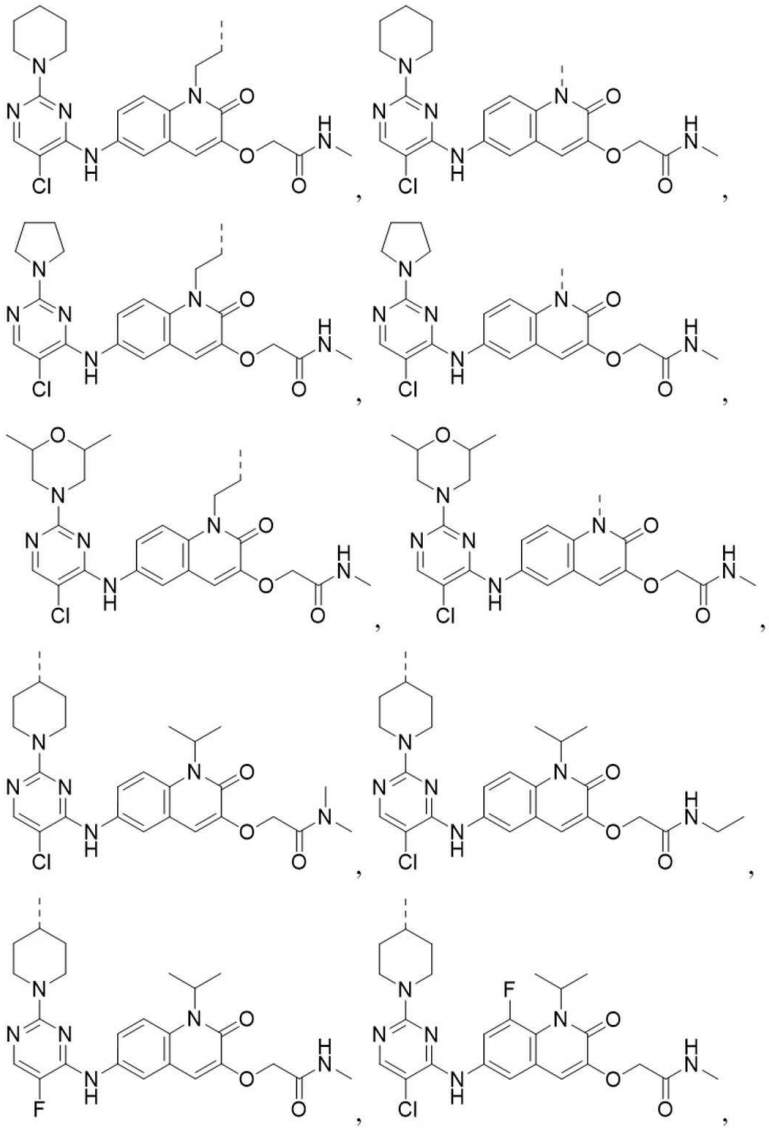
[0534] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 다음으로부터 선택되며:

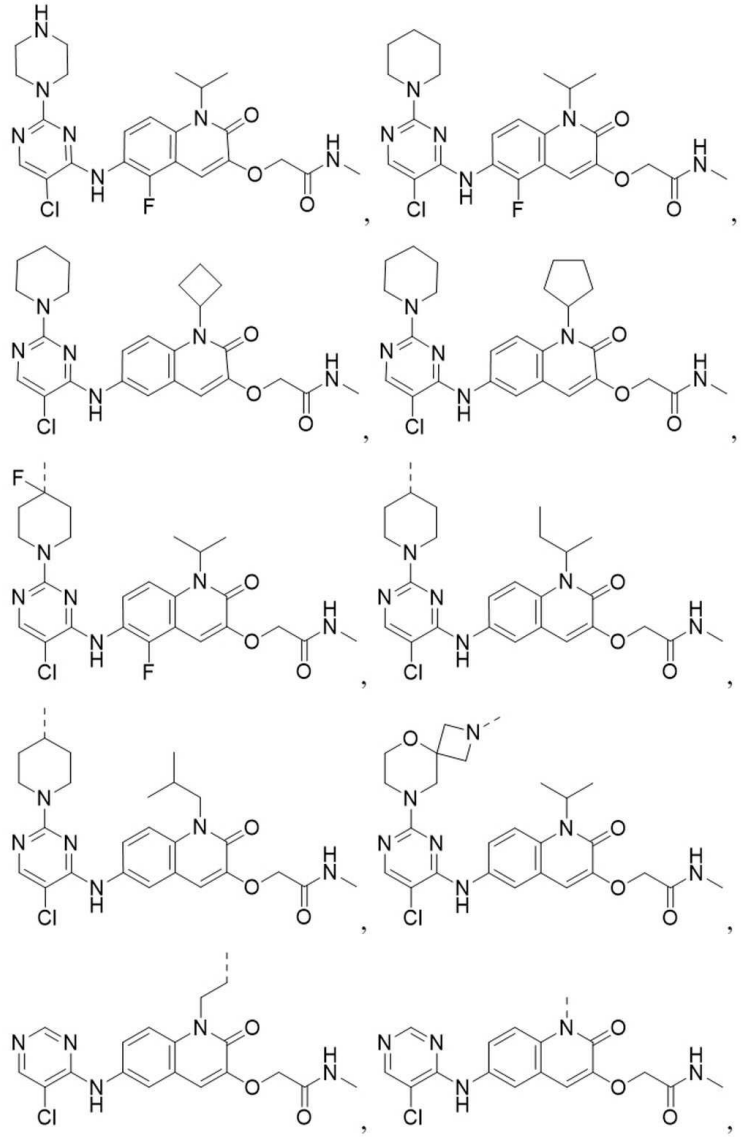


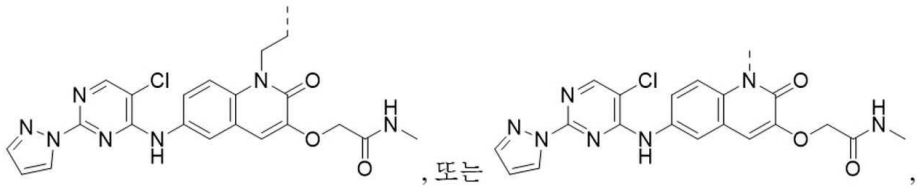
[0535]



[0536]

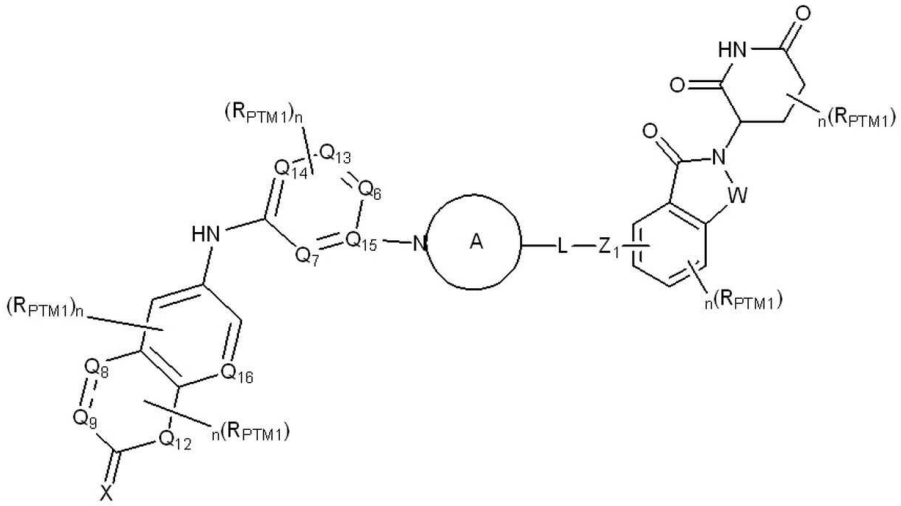
[0537] 

[0538] 

[0539] 

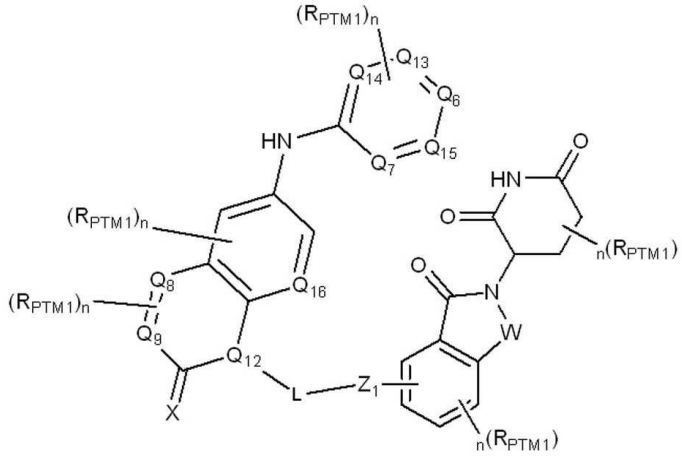
[0540] 식 중 PTM의 ⁻⁻⁻ 는 링커기(L) 또는 ULM과의 부착 지점을 나타낸다.

[0541] 이작용성 화합물은 다음에 의해 표시되며:



(BFMI)

[0542] 또는



(BFMII),

[0543]

[0544] 식 중:

[0545] R_{PTM1}, Q_6 , Q_7, Q_8, Q_9, Q_{12}, Q_{13}, Q_{14}, Q_{15}, Q_{16}, n, W, 및 L의 각각은 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에 기술된 것과 같고;

[0546] A는 임의 치환된 N-헤테로시클릴이고(예를 들어 임의 치환된 3원 내지 12원 또는 4원 내지 7원 헤테로시클릴; 임의 치환된 헤테로시클로알킬; 임의 치환된 C_{3-12} 단환 또는 이환식 헤테로시클로알킬; 적어도 하나의 OH, 할로(예컨대, F, Cl, Br), C1-C5 알킬(예컨대, 메틸), =O, NH_2, 또는 이들의 조합으로 임의 치환된 것; 또는 이들의 조합을 포함함);

[0547] Z_1은 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에 기술된 CLM의 R기로서 L에 공유 연결되도록 변형된 기이며, 이러한 기는 -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, L의 환형기와 공유된 탄소, 또는 L의 환형기와 공유된 질소로부터 선택된다.

[0548] **치료 조성물**

[0549] 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.

[0550] 본 발명은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 산 또는 염기 첨가 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 본 양태에 따라 유용한 전술한 염기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용되는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용 가능한 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, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3 나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다.

[0551] 약제학적으로 허용가능한 염기 부가염은 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다. 본질적으로 산성인 본 화합물의 약제학적으로 허용가능한 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 허용가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0552] 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 허용가능한 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.

[0553] 본원에서 기술된 바와 같은 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제제화될 수 있고, 또한 조절-방출 제제로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 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 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0554] 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.

[0555] 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 허용가능한 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.

[0556] 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.

[0557] 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.

[0558] 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.

[0559] 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.

[0560] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 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.

[0561] 안과 이용을 위해, 약제 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들어, 벤질알코늄 염화물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 등장성, pH 조정된 무균 염수에서 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과적 용도의 경우, 약학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형화될 수 있다.

[0562] 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, 염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.

[0563] 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.

[0564] 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.

[0565] 본원에 기술된 방법에 따른 화합물을 사용하는 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체는, 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 단독으로 또는 다른 공지된 제제와 조합하여, 임의로 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 본 발명에 따른 화합물(이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함함)을 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.

[0566] 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.

[0567] 활성 화합물은 치료될 환자에게 심각한 독성 영향을 주지 않으면서 환자에게 목적하는 징후에 대한 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용가능한 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.

[0568] 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.

[0569] 활성 성분은 바람직하게는 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 약 0.00001 내지 30 mM, 바람직하게는 약 0.1 내지 30 μM로 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 선택적으로 염수 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.

[0570] 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.

[0571] 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. 약학적으로 상용될 수 있는 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

[0572] 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.

[0573] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 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.

[0574] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 본원에 기술된 다른 것들 중에서도, 목적하는 작용을 보완하는 물질, 예를 들어 항암제와 혼합될 수 있다. 본 개시의 소정의 바람직한 양태에서, 본 개시에 따른 하나 이상의 화합물은 본원에서 달리 기술되는 바와 같이, 항생제를 포함하여 항암제 또는 상처 치료제와 같은 다른 생물활성제와 공동으로 투여된다.

[0575] 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.

[0576] 정맥 내 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리염수 또는 인산 완충 염수(PBS)이다.

[0577] 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.

[0578] 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 스파

티딜 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.

[0579] **치료 방법**

[0580] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다.

[0581] 본원에서 사용되는 용어 "치료(treat, treating, 및 treatment 등)"는 본 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 병태의 치료를 포함하여, 본 화합물이 투여될 수 있는 환자에 대한 이점을 제공하는 임의의 행위을 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 암을 포함하는 질환 상태 또는 병태가 전술되어 있다.

[0582] 본 명세서는, 질환(예를 들어, 암)의 치료 또는 완화를 위한 관심 단백질의 분해를 수행하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 치료 조성물을 제공한다. 추가의 특정 구현예에서, 질환은 다발성 골수종이다. 이와 같이, 또 다른 양태에서, 본 명세서는 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 소정의 구현예에서, 상기 방법은, 예를 들어 본원에서 달리 기술된 것과 같은 (바람직하게는 링커 모이어티를 통해 연결된) ULM 및 PTM을 포함하는, 본원에 기술된 것과 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 ULM은 PTM에 결합되고, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 세레블론을 포함하는 E3 유비퀴틴 리가아제와 같은 유비퀴틴 리가아제)을 인식하고 PTM은 표적 단백질을 인식하여, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 인접하게 위치될 때 표적 단백질의 분해가 일어나 표적 단백질이 분해되거나/표적 단백질의 효과가 억제되고 단백질 수준이 조절된다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 수준의 조절은 세포(예를 들어, 환자의 세포) 내에서의 해당 단백질의 수준을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 병태의 치료를 제공한다. 소정의 구현예에서, 상기 방법은, 임의로 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보조제, 또 다른 생리활성제, 또는 이들의 조합을 포함하여, 본원에 기술된 것과 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0583] 추가의 구현예에서, 본 명세서는 대상체 또는 환자, 예를 들어 인간과 같은 동물에서 질환, 장애, 또는 이의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 화합물 또는 이의 염 형태의 유효량(예: 치료적 유효량), 및 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 보조제, 또 다른 생리활성제, 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 조성물은 대상체에서 질환 또는 장애 또는 이의 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.

[0584] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 비정상적인 BCL6 발현 및/또는 활성과 연관된다.

[0585] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 비정상적인 BCL6 발현 및/또는 활성과 연관된 암이다.

[0586] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 BCL6 축적 및 응집과 연관된다.

[0587] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 BCL6 축적 및 응집과 연관된 암이다.

[0588] 또 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[0589] 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 과발현에 의해 야기되는 질환 상태일 수 있다.

[0590] 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 제공

할 수 있는 임의의 질환 상태 또는 질환을 설명하는 데 사용된다. 특정 경우, 질환 상태 또는 병태는 완치될 수 있다.

[0591] 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 질환 상태 또는 병태는, 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.

[0592] 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 개시의 화합물 단독에 의해 또는 상기 화합물과 적어도 하나의 추가 항암제의 조합에 의해 치료될 수 있는 예시적인 암은 편평-세포 암종, 기저세포 암종, 선암종, 간세포 암종, 신세포 암종, 방광 암, 장암, 유방암, 자궁경부암, 대장암, 식도암, 두암, 신장암, 간암, 폐암, 경부암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 위암; 백혈병; 양성 임프종, 악성 림프종, 버킷 림프종, 비-호지킨 림프종, 양성 흑색종, 악성 흑색종, 골수증식성 질환, 육종, 유잉 육종, 혈관 육종, 카포시 육종, 지방 육종, 근육 육종, 말초 신경 상피종, 활액 육종, 신경아 교종, 성상 세포종, 희소돌기아교세포종, 뇌실막세포종, 교모세포종, 신경아세포종, 신경절세포종, 신경절교종, 수모세포종, 송과체세포종, 수막종, 수막 육종, 신경 섬유종, 및 신경초종, 전립선암, 자궁암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 위암, 흑색종, 암육종, 호지킨병, 빌름스 종양, 기형 종양, 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, 거대 B-세포 림프종, B-세포 ALL, 필라델피아 염색체 양성 ALL, 필라델피아 염색체 양성 CML, 여포성 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, B-세포 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 비소세포 폐암을 포함한다.

[0593] 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 및 항-HCV 제제, 항균제, 항진균제 등을 포함한다.

[0594] 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, 하이드록시프로게스테론 카

프로에이트, 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 하이드록사믹산, 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, 하이드록시우레아, 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-하이드록시타목시펜, 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-하이드록시에틸)-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, 디퓨히드라민, 하이드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필글라스팀, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0595] 용어 “항 HIV 제제” 또는 “추가적인 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 T20, 퓨세온 및 이들의 혼합물을 포함하고, 현재 임상 시험 또는 개발 중에 있는 항-HIV 화합물을 포함한다.

[0596] 본 발명에 따른 화합물과 함께 병행 투여에 사용될 수 있는 다른 항-HIV 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-하이드록시-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-하이드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민), HEPT-M(1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-6-(3-메틸페닐)티오)티민), HEPT-S(1-[(2-하이드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)-2-티오티민), 이노필룸 P, L-737,126, 미쉘라민 A(NSC650898), 미쉘라민 B(NSC649324), 미쉘라민 F, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-[(2-하이드록시에톡시)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.

[0597] 용어 "약학적으로 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 허용가능한 염은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용가능한 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 약학 분야에 공지된 다수의 다른 산 및 염기를 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[0598] 용어 "약제학적으로 허용가능한 유도체"는 본 명세서 전반에 걸쳐, 환자에게 투여시 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사물질을 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약제학적으로 허용가능한 전구약물 형태(예를 들어, 에스테르, 아미드 및 다른 전구약물군)를 설명하는 데 사용된다.

[0599] **일반 합성 접근법**

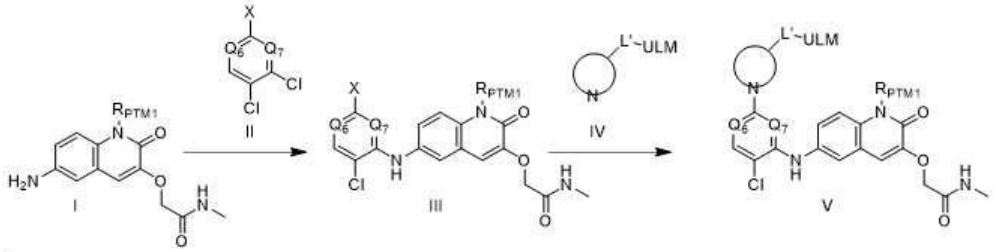
[0600] 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 분자의 합성 실행 및 최적화는 단계적 또는 모듈식으로 접근될 수 있다. 예를 들어, 표적 분자에 결합하는 화합물의 식별은 적절한 리간드가 즉시 이용 가능하지 않은 경우, 높은 또는 중간 처리량 스크리닝 캠페인을 포함할 수 있다. 초기 리간드가 적절한 시험관 내 및 약리학적 및/또는 ADMET 분석법으로부터의 데이터에 의해 식별된 바와 같은 차선의 양태를 개선하기 위한 반복 설계 및 최적화 주기를 필요로 하는 것은 드문 일이 아니다. 최적화/SAR 캠페인의 일부는 치환 내성이 있는 리간드의 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.

[0601] 매우 유사한 방식으로, E3 리가아제(즉, ULM/CLM)에 대한 리간드를 식별하고 최적화할 수 있다.

[0602] PTM과 ULM(예: CLM)이 있다면, 당업자는 알려진 합성 방법을 사용해 링커 모이어티의 유무에 상관 없이 이들을 조합할 수 있다. 링커 모이어티는, 다양한 조성, 길이 및 유연성으로 합성될 수 있고, PTM 및 ULM 기가 링커의 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.

[0603] 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 문헌[“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”, Peter G. M. Wuts 및 Theodora W. Greene (Wiley)], 및 문헌[“Organic Synthesis: The Disconnection Approach”, Stuart Warren 및 Paul Wyatt (Wiley)]과 같은 교재에서 찾아볼 수 있다.

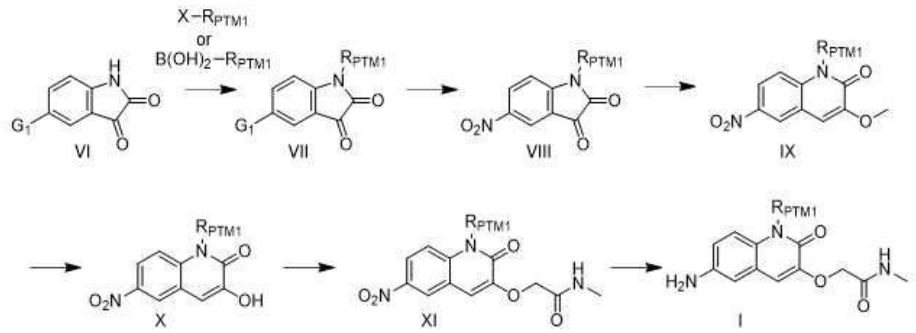
[0604] 반응식 1



[0605]

[0606] 식 I의 화합물(상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 공지된 표준 반응 기술을 사용하여 용이하게 제조됨)을 트리에틸아민 또는 DIEA와 같은 염기가 존재하는 가운데 DMSO 또는 DMF와 같은 용매에서 식 II의 화합물(상업적으로도 이용 가능하거나 당업자에 의해 용이하게 제조됨)과 반응시키고 가열하여 식 III의 화합물을 생성할 수 있다. 이 경우, 화합물 II 상의 X는 할로겐과 같은 이탈기일 수 있고, Q6 및 Q7은 본원에 도시된 선택적 변위가 유리하도록 존재한다. 비제한적인 예는 X = Cl이고 Q_6 및 Q_7이 모두 N인 경우이다. 식 III의 화합물은 DIEA와 같은 염기가 존재하는 가운데 DMSO와 같은 용매에서 가열에 의해 식 IV의 화합물과 반응함으로써 식 V의 PROTAC쎄를 생성할 수 있다. 식 IV의 화합물은 ULM, 링커, 및 PTM의 일부가 완전한 서브유닛을 형성하는 어드밴스드 빌딩 블록이다. 여기서  는 4원 내지 8원 환형 아민 또는 스피로환형 아민(4,4; 4,5; 4,6; 5,4; 5,5; 5,6; 6,4; 6,5; 및 6,6으로부터 선택된 임의의 2-고리 조합)을 나타내며, 이들 사이에 >2개의 탄소가 존재하는 경우, 제2 N을 임의로 포함한다. L'은 결합, 링커, 또는 링커의 일부일 수 있다.

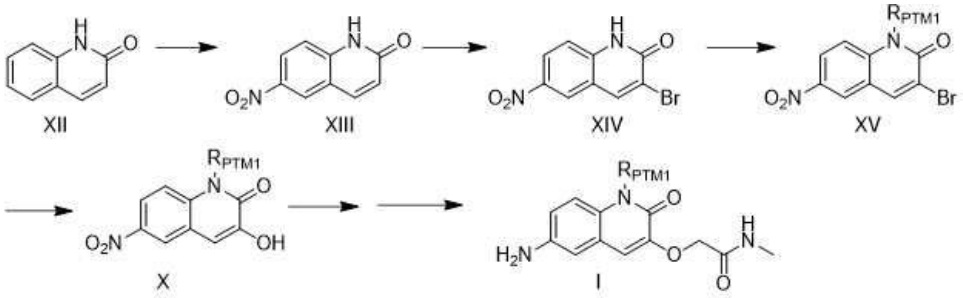
[0607] 반응식 2



[0608]

[0609] 반응식 I에서 식 I의 화합물은 Kerres 등의 문헌[2017, *Cell Reports* 20, 2860-2875]에서 확인된 및/또는 이로부터 구성한 절차를 사용하여 제조될 수 있고, 반응식 2에 도시되어 있다. G_1이 NO_2인 경우, 식 VI의 화합물을 DMF와 같은 용매에 용해시키고, K_2CO_3과 같은 (그러나 이에 한정되지 않는) 염기로 처리하고, R_{PTM1}-X로 알킬화할 수 있다. 이 경우, X는 요오드 또는 브로모와 같은 (그러나 이에 한정되지 않는) 이탈기일 수 있다. 일반적으로, R_{PTM1}-X는 상업적으로 이용 가능하거나 당업자에 의해 쉽게 제조된다. 대안적으로, R_{PTM1}의 보론산 유사체는 Chan-Lam 커플링 반응을 사용하여 식 VI의 화합물에 부착될 수 있으며(검토를 위해 Chen 등의 문헌[2020, Advanced Synthesis and Catalysis 62 (16), 3311-3331] 참조), 여기서 보론산 및 식 VI의 화합물은 DCE와 같은 용매에서 $Cu(OAc)_2$와 같은 구리염, Na_2CO_3과 같은 염기와 합쳐지고, 가열된다. 이 경우, G_1 = H로 만들고, 산성 조건 하에 KNO_3을 사용하여 반응식 2의 단계 3에 도시된 바와 같이 질화를 수행하는 것이 바람직할 수 있다. 당업자는 식 VIII의 화합물로서의 R_{PTM1}-X로 5-니트로이사틴(G_1 = NO_2인 VI)을 직접 알킬화할 때, 질화 단계가 생략된다는 것을 인지할 것이다. 식 VIII의 화합물을 염기성 조건 하에 TMS-디아조메탄과 반응시켜 (Dulplantier 등의 문헌[2009, *J. Med. Chem.* 52, 3576~3585] 및 그 안에 인용된 참조 문헌 참조) 식 IX의 고리 확장된 화합물을 수득할 수 있다. 식 X의 화합물의 하이드록시기는 식 IX의 화합물을 BBR_3으로 처리함으로써 언마스킹(unmasked)될 수 있다. 식 I의 화합물은 X의 하이드록시기를 2-할로아세트아미드로 알킬화한 다음 니트로기를 환원시킴으로써 2개의 추가 단계에서 수득될 수 있다. 니트로 환원을 실행할 수 있는 많은 방법을 당업자가 이용할 수 있다.

[0610] 반응식 3



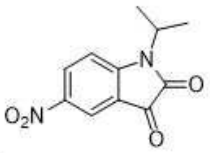
[0611]

[0612] 반응식에서 식 I의 화합물은 반응식 3에 도시된 접근법을 사용하여 수득될 수도 있다. 식 XII의 화합물(상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 쉽게 제조됨)을 황산 중 질산으로 처리하여 식 XIII의 화합물을 형성할 수 있다. 붕산나트륨/HBr의 혼합물 중 식 XIII의 화합물을 가열하여 식 XIV의 화합물을 수득할 수 있다. 유사하게, 반응식 2에서와 같이, 염기성 조건 하에 식 XIV의 화합물을 R_{PTM1}-X로 알킬화하여 식 XV의 화합물을 수득할 수 있다. 디옥산, 물, 및 KOH의 혼합물 중 BrettPhos Palladacycle Gen4로 이 화합물을 가열하여 식 X의 화합물을 수득할 수 있다. 마지막 2개의 단계는 반응식 2에 도시된 것과 같다.

[0613] **합성 절차**

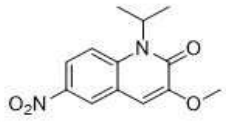
[0614] **실시예 1: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 13)**

[0615] 단계 1: 1-이소프로필-5-니트로-인돌린-2,3-디온의 합성

[0616] 

[0617] N,N-디메틸포름아미드(50 mL) 중 5-니트로인돌린-2,3-디온(5.00 g, 26.02 mmol, 1.00당량)의 혼합물에 탄산칼륨(7.19 g, 52.05 mmol, 2.00당량) 및 2-요오드프로판(6.64 g, 39.04 mmol, 3.90 mL, 1.50당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)에 붓고 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1-이소프로필-5-니트로-인돌린-2,3-디온(4.00 g, 17.08 mmol, 66% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.46 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

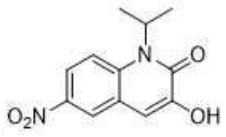
[0618] 단계 2: 1-이소프로필-3-메톡시-6-니트로-퀴놀린-2-온의 합성

[0619] 

[0620] 에탄올(400 mL) 중 1-이소프로필-5-니트로-인돌린-2,3-디온(25.00 g, 106.74 mmol, 1.00당량)의 교반 용액에 트리에틸아민(234.83 mmol, 33 mL, 2.20당량)에 이어서 헥산(2 M, 117 mL, 2.20당량) 중 TMS-디아조메탄을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(1500 mL)에 붓고 디클로로메탄(500 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 합치고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(50 mL)과 석유 에테르(500 mL)의 혼합물 중에서 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 1-이소프로필-3-메톡시-6-니트로-퀴놀린-2-온을 황색 고형분으로서 수득하였다(45.00 g, 미정제). LCMS (ESI) *m/z*: 263.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.59 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.45-5.28 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz,

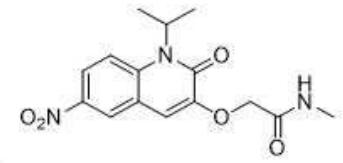
6H).

[0621] 단계 3: 3-하이드록시-1-이소프로필-6-니트로-퀴놀린-2-온의 합성

[0622] 

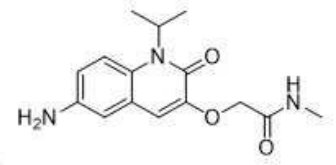
[0623] 디클로로메탄(40 mL) 중 삼브롬화붕소(46.14 mmol, 4.5 mL, 1.10당량)의 용액을 0℃의 400 mL의 디클로로메탄 중 1-이소프로필-3-메톡시-6-니트로-퀴놀린-2-온(11.00 g, 41.94 mmol, 1.00당량)의 혼합물에 적가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨(1000 mL)에 붓고 디클로로메탄(500 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 식염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세트산에틸(50 mL), 석유 에테르(500 mL), 및 아세토니트릴(50 mL)의 혼합물과 함께 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 3-하이드록시-1-이소프로필-6-니트로-퀴놀린-2-온(28.00 g, 112.80 mmol, 90% 수율)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 280.2 $[M+23]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9.95 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.58-5.14 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0624] 단계 4: 2-[(1-이소프로필-6-니트로-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드의 합성

[0625] 

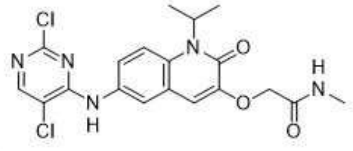
[0626] 이 화합물은 2-[(6-아미노-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드와 유사하게 제조하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 320.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.70-5.15 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

[0627] 단계 5: 2-[(6-아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드의 합성

[0628] 

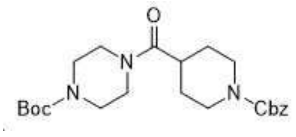
[0629] 2-[(1-이소프로필-6-니트로-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(300.00 mg, 0.94 mmol, 1.00당량)를 질소 하에 50-mL 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고, DMF(15 mL) 및 MeOH(15 mL)에 용해시켰다. Pd/C(30.00 mg, 0.28 mmol, 0.30당량)를 첨가한 후, 플라스크를 배기하고 수소로 플러싱하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켜 253 mg의 2-[(6-아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드를 연황색 고형분으로서 수득하였다(92%). LC-MS (ES^+): *m/z* 290.00 $[M+H^+]$, t_R = 0.59분 (1.20분 실행).

[0630] 단계 6:2-([6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시)-N-메틸아세트아미드의 합성

[0631] 

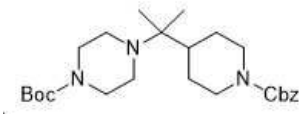
[0632] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에서, DIEA(268.01 mg, 2.07 mmol, 3당량), 2,4,5-트리클로로피리미딘(152.14 mg, 0.83 mmol, 1.2당량)을 2-[(6-아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(200.00 mg, 0.69 mmol, 1.00당량), DMSO(5 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 100É에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건으로 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, H2O: ACN=100:0에서 H2O: ACN=60:40으로 30분에 걸쳐 증가함; 검출: 254nm. 183 mg(60%)의 2-([6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시)-N-메틸아세트아미드를 연황색 고형분으로서 수득하였다. LC-MS (ES+): m/z 436.00 [M+H+], tR = 0.81분 (1.20분 실행).

[0633] 단계 7: 터트-부틸 4-(1-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0634] 

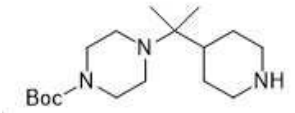
[0635] N,N-디메틸포름아미드 (500 mL) 중 1-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-카르복시산 (70.68 g, 268.45 mmol, 1당량) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (153.11 g, 402.68 mmol, 1.5당량)의 용액에 터트-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (50 g, 268.45 mmol, 1당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (104.09 g, 805.36 mmol, 140.3 mL, 3당량)을 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 m/z을 나타냈고 반응이 완료되었다. 혼합물을 물(500 mL)에 붓고 아세트산에틸(500 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna c18 250 mm*100 mm*10 um; 이동상: [물(0.1% TFA) - ACN]; B(%): 40%~60%, 18분)로 정제하였다. 터트-부틸 4-(1-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트(100 g, 231.74 mmol, 86.32% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 432.2 [M+1]$^{+}$. ^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 7.37 - 7.15 (m, 5H), 5.07 (s, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 5H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 - 1.22 (m, 2H).

[0636] 단계 8: 터트-부틸 4-[1-(1-벤질옥시카르보닐-4-피페리딜)-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[0637] 

[0638] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 사염화지르코늄(18.15 g, 77.86 mmol, 6.5 mL, 1.6당량)의 혼합물에 테트라하이드로푸란(600 mL) 중 터트-부틸 4-(1-벤질옥시카르보닐 피페리딘-4-카르보닐)피페라진-1-카르복실레이트(21 g, 48.66 mmol, 1당량)의 용액을 질소 하에 -60℃에서 30분에 걸쳐 적가하였다. 그런 다음, 혼합물에 브롬화 메틸마그네슘(3 M, 64.9 mL, 4당량)을 -60℃에서 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 25℃로 가온시키고 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄 용액(2 L)으로 퀀칭시키고, 아세트산에틸(2 L x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(2 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (0.1% TFA) - ACN]; B(%): 25%~55%, 20분)로 정제하였다. 터트-부틸 4-[1-(1-벤질옥시카르보닐-4-피페리딜)-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 22.44 mmol, 46% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 446.1 [M+1] +.

[0639] 단계 9: 터트-부틸 4-[1-메틸-1-(4-피페리딜)에틸] 피페라진-1-카르복실레이트의 제조

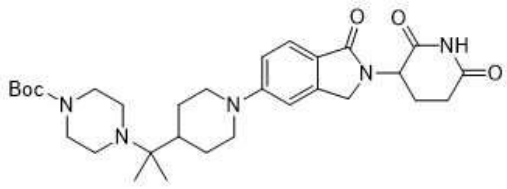
[0640] 

[0641] 트리플루오로에탄올(100 mL) 및 테트라하이드로푸란(300 mL) 중 터트-부틸 4-[1-(1-벤질옥시카르보닐-4-피페리딜)-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트(40 g, 89.77 mmol, 1당량)의 용액에 활성탄 촉매 상의 팔라듐(5 g, 10% 순도) 및 활성탄 촉매 상의 수산화 팔라듐(10 g, 20% 순도)을 30℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 수소 하에

(Psi= 50 Psi) 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)는 반응 완료를 나타냈다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 터트-부틸 4-[1-메틸-1-(4-피페리딜)에틸]피페라진-1-카르복실레이트(25 g, 80.27 mmol, 89% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 312.3 [M+1] +.

[0642]

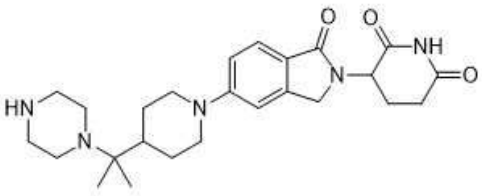
[0643] 단계 10: 터트-부틸 4-[1-[1-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소- 이소인돌린-5-일]-4-피페리딜]-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0644]

[0645] N,N-디메틸 포름아미드 (60 mL) 중 3-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (6 g, 18.57 mmol, 1당량), 터트-부틸 4-[1-메틸-1-(4-피페리딜)에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (6.94 g, 22.28 mmol, 1.2당량), 탄산세슘 (12.10 g, 37.14 mmol, 2당량), 및 Pd-PEPPSI-IPentCl-O-피콜린 (903 mg, 0.93 mmol, 0.05당량)의 혼합물을 질소 하에 100℃에서 8시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 m/z를 나타냈고 반응이 완료되었다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (0.225% FA) - ACN]; B(%): 5%~40%, 25분)로 정제하였다. 터트-부틸 4-[1-[1-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-4-피페리딜]-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트 (3.5 g, 6.32 mmol, 34% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. (ESI) m/z: 554.2 $[M+1]^+$.

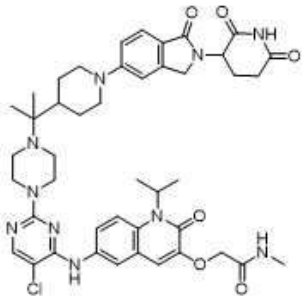
[0646] 단계 11: 3-[5-[4-(1-메틸-1-피페라진-1-일-에틸)-1-피페리딜]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 제조



[0647]

[0648] 디클로로메탄(50 mL) 중 터트-부틸 4-[1-[1-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-4-피페리딜]-1-메틸-에틸]피페라진-1-카르복실레이트(4.00 g, 7.22 mmol, 1당량)의 혼합물에 트리플루오로아세트산(30.80 g, 270.12 mmol, 20.00 mL, 37.39당량)을 첨가하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 m/z를 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 메틸 터트-부틸 에테르(50 mL)로 분쇄하였다. 3-[5-[4-(1-메틸-1-피페라진-1-일-에틸)-1-피페리딜]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(4.10 g, 7.22 mmol, 100% 수율, 트리플루오로아세테이트)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 454.5 $[M+1]^+$.

[0649] 단계 12: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜) -1-옥소-이소인돌린-5-일]-4-피페리딜]-1-메틸-에틸]피페라진-1-일]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



[0650]

[0651] 디메틸 설폭시드(80 mL) 중 3-[5-[4-[1-메틸-1-(4-피페리딜)에틸]피페라진-1-일]-1-옥소-이소인돌린-2-일] 피페리딘-2,6-디온 (4.10 g, 7.22 mmol, 1당량, 트리플루오로아세테이트)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.60 g, 43.34 mmol, 7.6 mL, 6당량) 및 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(2.84 g, 6.50 mmol, 0.9당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 m/z를 나타냈고 반응이 완료되었다. 혼합물을 아세트산에틸(200 mL)로 희석하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(50 mL X 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 먼저 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 20/1)로 정제한 다음; 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex 루나 C18 (250*70 mm,10 um); 이동상: [물 (0.1% TFA) - ACN]; B(%): 15%~45%, 20분)로 추가로 정제하였다. 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[1-[1-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-4-피페리딜]-1-메틸-에틸]피페라진-1-일]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(4.3 g, 4.99 mmol, 71% 수율, 99% 순도)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 853.3 $[M]^+$. ^1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 5.50 - 5.11 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.95 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 6H), 2.45 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 - 1.20 (m, 2H), 0.89 (s, 6H).

[0652] **실시예 2: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 15)**

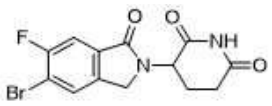
[0653] 단계 1:메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로벤조에이트의 제조



[0654]

[0655] CCl_4 중 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트(1.4 g, 5.7 mmol, 1.0당량) 및 AIBN(0.1 g, 0.9 mmol, 0.2당량)의 혼합물에 NBS(1.2 g, 6.8 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 70℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl(용액)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분에 걸쳐 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 증가; 검출, 254 nm. 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로벤조에이트(1.3 g, 68%)를 흑색 고형분으로서 수득하였다.

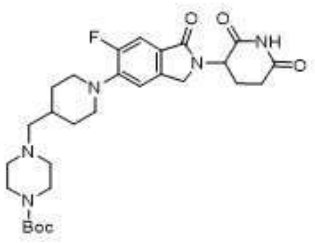
[0656] 단계 2: 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0657]

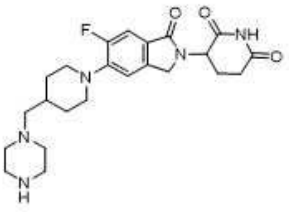
[0658] 아세토니트릴 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로벤조에이트(1.3 g, 3.9 mmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(0.6 g)의 교반 혼합물에 TEA(0.7 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 HOAC(5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 냉수를 첨가하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 냉수로 세척하였다. 이를 통해 635.0 mg(48%)의 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 검정색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 341.05 [MH^+].

[0659] 단계 3: 터트-부틸 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트의 합성

[0660] 

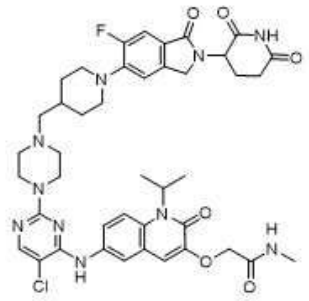
[0661] DMF 중 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(350.0 mg, 1.0 mmol, 1.0당량) 및 터트-부틸 4-(피페리딘-4-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트(348.9 mg, 1.2 mmol, 1.2당량)의 혼합물에 Pd-PEPPSI-펜트 Cl-O-피콜린(86.2 mg, 0.1 mmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(1002.9 mg, 3.0 mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하였다. 상기 혼합물에 HOAc를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분에 걸쳐 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 증가; 검출, 254 nm. 터트-부틸 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트(145.0 mg, 26%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 544.25 [MH^+]

[0662] 단계 4: 3-{6-플루오로-1-옥소-5-[4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온의 합성

[0663] 

[0664] 디옥산 중 터트-부틸 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (145.0 mg, 0.3 mmol, 1.0당량) 및 염화수소(2 mL)의 혼합물을 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 3-{6-플루오로-1-옥소-5-[4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온(118.3 mg, 100%)을 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 444.25 [MH^+]

[0665] 단계 5: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 합성

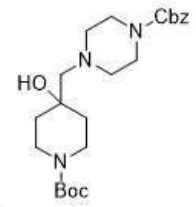


[0666]

[0667] 10-mL 밀봉 튜브에 3-{6-플루오로-1-옥소-5-[4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온 (117.6 mg, 0.3 mmol, 1.3당량), 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (89.0 mg, 0.2 mmol, 1.0당량), DMSO, DIEA (2 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분에 걸쳐 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 증가; 검출, 254 nm. 이를 통해 54.7 mg(31.8%)의 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm): δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.35-1.20 (m, 2H) MS (ES^+): *m/z* 843.15 [MH^+].

[0668] **실시예 3: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 113)**

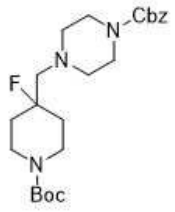
[0669] 단계 1: 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0670]

[0671] 에탄올 중 터트-부틸 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트 (3.9 g, 18 mmol, 1.5당량) 및 벤질 피페라진-1-카르복실레이트 (2.7 g, 12 mmol, 1당량)의 용액에 DIEA(4 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 잔류물을 다음 조건의 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10%에서 50%의 구배; 검출, UV 254 nm. 이를 통해 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트(3.6 g, 67%)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 434.10, [MH^+]

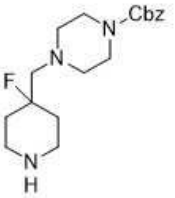
[0672] 단계 2: 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-플루오로피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0673]

[0674] CH_2Cl_2 중 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트(3.6 g, 8 mmol, 1당량)의 교반 용액에 DAST(2 g, 12 mmol, 1.5당량)를 질소 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 잔류물을 다음 조건의 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10%에서 50%의 구배; 검출, UV 254 nm. 이를 통해 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-플루오로피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트(1.2 g, 33%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 436.20, $[MH^+]$.

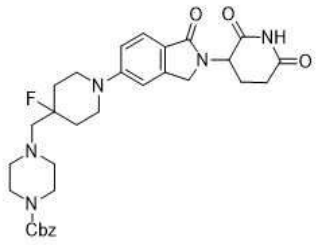
[0675] 단계 3: 벤질 4-[(4-플루오로피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[0676]

[0677] DCM 중 벤질 4-{[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-플루오로피페리딘-4-일]메틸}피페라진-1-카르복실레이트(900 mg, 2 mmol, 1당량)의 교반 용액에 TFA(2 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 Na_2CO_3(수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 이를 통해 벤질 4-[(4-플루오로피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트(660 mg, 95%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 336.20, $[MH^+]$.

[0678] 단계 4: 벤질 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일)-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트 제조

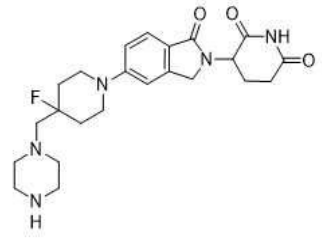


[0679]

[0680] DMF(10 mL) 중 벤질 4-[(4-플루오로피페리딘-4-일)메틸]피페라진-1-카르복실레이트(300 mg, 0.89 mmol, 1당량) 및 3-(5-브로모-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(289 mg, 0.89 mmol, 1당량)의 용액에 Cs_2CO_3(582 mg, 1.78 mmol, 2당량) 및 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘(o-피콜린(75 mg, 0.089 mmol, 0.1당량))을 첨가하였다. 질소 대기 하에 80℃에서 4시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2 및 산성 물(10 mL H_2O + 0.5 mL HOAc)로 추출하였다. 잔류물을 다음 조건의 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10%에서 50%의 구배; 검출, UV 254 nm. 이를 통해 벤질 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트(280 mg, 54%)를 황백색 고형분으로서

수득하였다. MS (ES+): m/z 578.25, [MH^+].

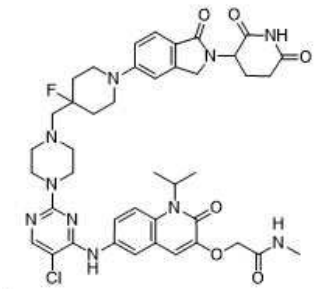
[0681] 단계 5: 3-{5-[4-플루오로-4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온의 제조



[0682]

[0683] 질소 대기 하에 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 10 mL i-PrOH 및 THF(5 mL) 중 벤질 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-카르복실레이트(280 mg, 0.48 mmol, 1당량)의 용액에 $Pd(OH)_2$/C(100 mg)(10%)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 대기 하에 실온에서 4시간 동안 수소 풍선을 사용해 수소화시킨 후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 농축시켰다.

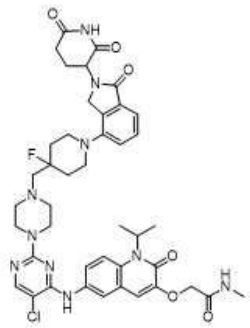
[0684] 단계 7. 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조



[0685]

[0686] DMSO 중 3-{5-[4-플루오로-4-(피페라진-1-일메틸)피페리딘-1-일]-1-옥소-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온(182 mg, 0.4 mmol, 1.5당량) 및 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드(120 mg, 0.2 mmol, 1당량)의 교반 용액에 DIEA(0.5 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 잔류물을 다음 조건의 역 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10%에서 50%의 구배; 검출, UV 254 nm. 이를 통해 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(55.3 mg, 23%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.64-3.33 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 7H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H). MS (ES+): m/z = 843.40 [M+]

[0687] **실시예 4: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 114)**



[0688]

[0689] 실시예 4는 3-(5-브로모-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 3-(4-브로모-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온으로 대체하여 실시예 3과 유사하게 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 4H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 5H), 2.55-2.50 (m, 7H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H). MS (ES+): m/z 843.45 [M+]

[0690] **실시예 5: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 18)**

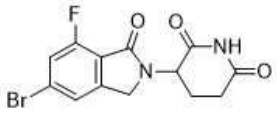
[0691] 단계 1: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-플루오로벤조에이트의 제조



[0692]

[0693] CCl_4 중 메틸 4-브로모-2-플루오로-6-메틸벤조에이트(1.5 g, 6.0 mmol, 1.0당량) 및 AIBN(0.2 g, 1.2 mmol, 0.2당량)의 혼합물에 NBS(1.3 g, 7.3 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 65℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl(용액)로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분에 걸쳐 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 증가; 검출, 254. 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-플루오로벤조에이트(1.4 g, 68%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 324.05 [MH^+].

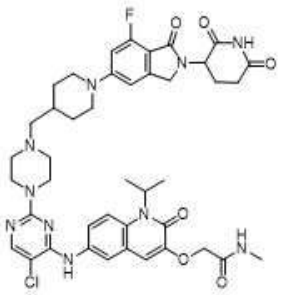
[0694] 단계 2: 3-(5-브로모-7-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0695]

[0696] 아세토니트릴 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-플루오로벤조에이트(1.4 g, 4.1 mmol, 1.0당량) 및 3-아미노-2,6-디옥소피페리딘 하이드로클로라이드(0.5 g, 4.1 mmol, 1당량)의 혼합물에 TEA(0.8 g, 8.3 mmol, 2.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 HOAc(5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 냉수를 첨가하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 냉수로 세척하였다. 이를 통해 718.0 mg(51%)의 3-(5-브로모-7-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 검정색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 341.05 [MH^+]

[0697] 단계 3~5: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조



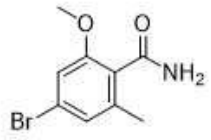
[0698]

[0699] 실시예 5는 단계 3에서 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 3-(5-브로모-7-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로 대체하여 실시예 2와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 30분에 걸쳐 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 증가; 검출, 254 nm. 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}

[0700] -N-메틸아세트아미드(57.4 mg, 30%)를 황갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm): δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.17 (s, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 7H), 1.35-1.20 (m, 2H). MS (ES^+): *m/z* 843.35 [MH^+].

[0701] **실시예 6: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 26)**

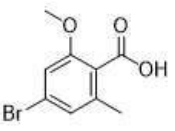
[0702] 단계 1: 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤즈아미드의 합성



[0703]

[0704] 250-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조니트릴(2.00 g, 8.847 mmol, 1.00당량), MeOH(50 mL), H2O(50 mL), NaOH(1.06 g, 26.540 mmol, 3.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일조에서 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 아세트산에틸(3x50 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 이를 통해 1.56 g(72%)의 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤즈아미드를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0705] 2. 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조산의 합성

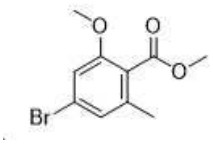


[0706]

[0707] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤즈아미드(1.50 g, 6.145 mmol, 1.00당량), 디클로로메탄(30 mL), H2O(10 mL), 니트로실 황산(10 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 물(10 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 생성된 용액을 디클로로메탄(2x40 mL)으로 추출하고, 무수

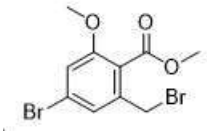
황산나트륨으로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 이를 통해 1.2 g(80%)의 4-브로모-2-메톡시-6-메톡시벤조산을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0708] 단계 3: 메틸 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조에이트의 합성

[0709] 

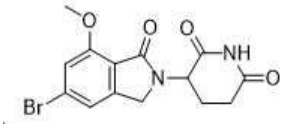
[0710] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조산(1.20 g, 4.897 mmol, 1.00당량), DMF(15 mL), K2CO3(2.03 g, 14.690 mmol, 3.00당량), CH3I(1.04 g, 7.345 mmol, 1.50당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 물(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 생성된 용액을 아세트산에틸(2x40 mL)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 염수(1 x30 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 에틸/석유 에테르(1/2)를 이용해 실리카 겔 컬럼 상에 도포하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에 농축시켰다. 이를 통해 1.1 g(87%)의 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조에이트를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[0711] 단계 4: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-메톡시벤조에이트의 합성

[0712] 

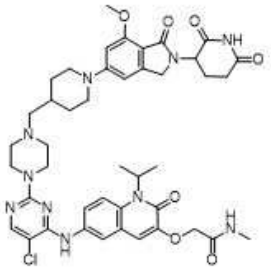
[0713] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 4-브로모-2-메톡시-6-메틸벤조에이트(1.10 g, 4.245 mmol, 1.00당량), 사염화탄소(15 mL), NBS(831.19 mg, 4.670 mmol, 1.10당량), 2,2-아조비스이소부티로니트릴(69.71 mg, 0.425 mmol, 0.10당량)을 넣었다. 생성된 용액을 오일조에서 70℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 물(20 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 생성된 용액을 디클로로메탄(2x30 mL)으로 추출하였다. 생성된 혼합물을 염수(2 x20 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 잔류물을 아세트산 에틸/석유 에테르(1/2)로 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 하에 농축시켰다. 이를 통해 1.3 g(91%)의 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-메톡시벤조에이트를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 338.95 [MH+]

[0714] 단계 5. 3-(5-브로모-7-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 합성

[0715] 

[0716] 100-mL 둥근 바닥 플라스크에, 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(949.57 mg, 5.769 mmol, 1.50당량), 아세토니트릴(15 mL), 디이소프로필에틸아민(1.49 g, 11.539 mmol, 3.00당량), 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-메톡시벤조에이트(1.30 g, 3.846 mmol, 1.00당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일조에서 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물에 HOAC(15 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을, 오일조에서 온도를 120℃로 유지하면서 1시간 동안 추가로 교반하면서 반응시켰다. 그런 다음 물(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. 여과에 의해 고형분을 수집하였다. 이를 통해 1.1 g(81%)의 3-(5-브로모-7-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 진청색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 353.05 [MH+]

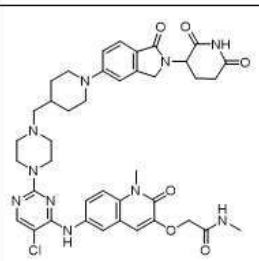
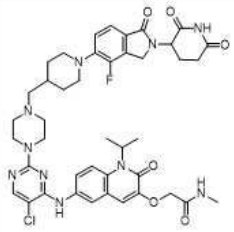
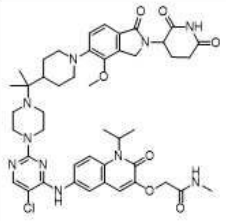
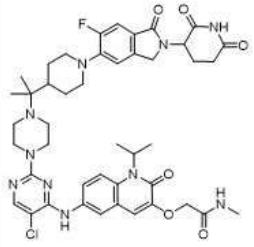
[0717] 단계 6~8: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조

[0718] 

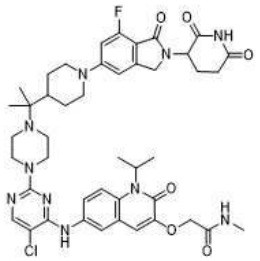
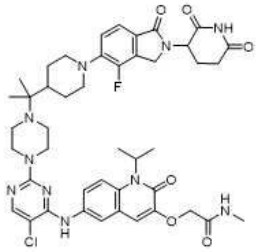
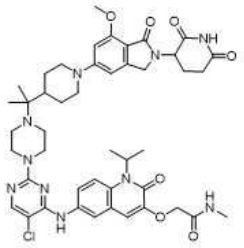
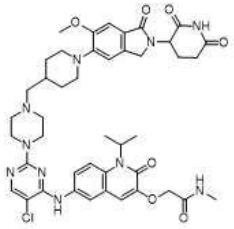
[0719] 실시예 6은 단계 3에서 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 3-(5-브로모-7-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온으로 대체하여 실시예 2와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 역상 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 0%에서 60%의 구배; 검출, UV 254 nm. 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(58.0 mg)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.99-2.86 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.25-1.14 (m, 2H). MS (ES^+): *m/z* 855.25[MH^+].

[0720] 다음 화합물들은 실시예 1~6에 기술된 것과 유사한 절차를 사용해 제조하였다.

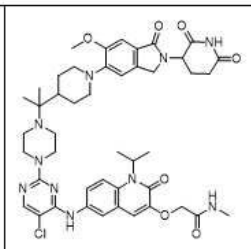
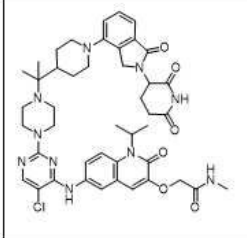
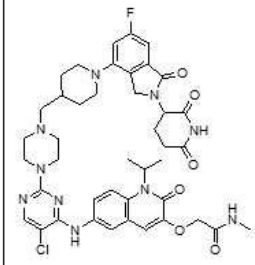
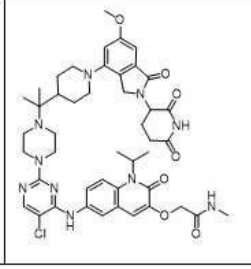
[0721]

화합물	구조
67	
25	
78	
62	

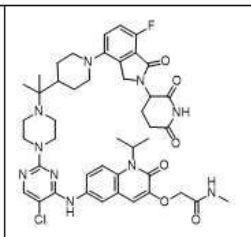
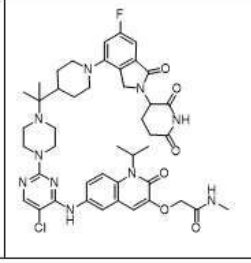
[0722]

76	
89	
77	
21	

[0723]

112	
104	
105	
119	

[0724]

120	
121	

[0725] 실시예 21: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드 (화합물 35)

[0726] 단계 1: 3-브로모-4-플루오로-2-메틸벤조산의 제조



[0727]

[0728] THF 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(14.2 g, 100.5 mmol, 2.2당량) 및 부틸리튬(100.5 mL, 100.5 mmol, 2.2당량)의 혼합물을 질소 대기 하에 -20℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 3-브로모-4-플루오로벤조산(10.0 g, 45.7 mmol, 1.0당량)을 -50℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -50℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 요오드화메틸(25.9 g, 182.6 mmol, 4.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 밤새 교반하였다. 그런 다음, 물을 첨가하여 반응을 퀀칭시켰다. HCl(1 mol/L)로 용액의 pH 값을 3~4로 조정하였다. 생성된 용액을 100 mL의 아세트산에틸로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 30 mL의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L TFA) = 0:100에서 MeCN:H_2O(10 mmol/L TFA) = 80:20까지 30분에 걸쳐 증가; 검출, 254 nm)의 분취-HPLC로 정제하여 3-브로모-4-플루오로-2-메틸벤조산(14.0 g)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 233.65 [MH^+].

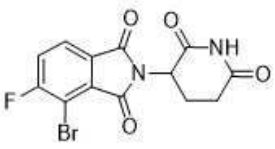
[0729] 단계 2: 3-브로모-4-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산의 합성



[0730]

[0731] 물 중 $KMnO_4$(5.4 g, 34.4 mmol, 8.0당량) 및 NaOH(0.5 g, 12.9 mmol, 3.0당량)의 혼합물에 3-브로모-4-플루오로-2-메틸벤조산(1.0 g, 4.3 mmol, 1.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 HCl(3M)로 중화시키고, 감압하에 농축시켰다. 3-브로모-4-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산(3.0 g)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 263.15 [MH^+].

[0732] 단계 3: 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온의 제조



[0733]

[0734] AcOH 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(1.4 g, 8.6 mmol, 1.5당량) 및 3-브로모-4-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산(3.0 g, 5.7 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 NaOAc(2.3 g, 17.1 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 냉수를 첨가하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하였다. 생성된 고형분을 건조시켰다. 이를 통해 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(600.0 mg, 30%)을 검정색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): *m/z* 355.00 [MH^+].

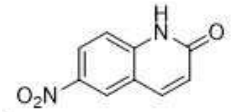
[0735] 단계 4~6: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조

[0736] 실시예 21은 3-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 4-브로모-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온으로 대체하고, 최종 단계에서 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드를 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드로 대체하여 실시예 2의 단계 3~5와 유사하게 제조하였

다. 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 미정제 생성물을 다음 조건의 분취-HPLC로 정제하여 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-디옥소이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(17.5 mg, 39%)를 황색 고형분으로서 수득하였다: 컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물 (10 mmol/L NH_4HCO_3)=0:100에서 아세토니트릴/물 (10 mmol/L NH_4HCO_3)=80:20으로 30분에 걸쳐 증가; 검출, 254nm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm): δ 11.10 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.32 (m, 2H). MS (ES^+): *m/z* 829.35 [MH^+].

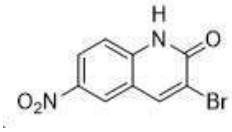
[0737] **실시예 22: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)- 1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 (화합물 5)**

[0738] 단계 1: 6-니트로-1H-퀴놀린-2-온의 합성, 3-브로모-1-에틸-6-니트로퀴놀린-2-온의 합성

[0739] 

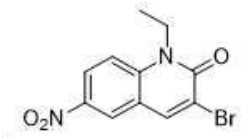
[0740] 농축 황산(15 mL) 중 1H-퀴놀린-2-온(3.50 g, 24.11 mmol, 1.00당량)의 혼합물에 농축 질산(11.11 mmol, 0.5 mL, 0.46당량)을 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물에 질산(22.22 mmol, 1 mL, 0.92당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 부었다. 형성된 침전물을 여과하고 물(100 mL)로 세척하였다. 고형분을 감압 하에 농축시켜 6-니트로-1H-퀴놀린-2-온(2.50 g, 13.15 mmol, 55% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: 191.2 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.67 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H).

[0741] 단계 2: 3-브로모-6-니트로-1H-퀴놀린-2-온의 합성

[0742] 

[0743] 6-니트로-1H-퀴놀린-2-온 (12.00 g, 63.11 mmol, 1.00당량), 브롬산나트륨(12.38 g, 82.04 mmol, 1.30당량), 및 물(100 mL)의 현탁액에 브롬화수소(2120 mmol, 240 mL, 48% 순도, 33.62당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(300 mL)에 부었다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 3-브로모-6-니트로-1H-퀴놀린-2-온(15.00 g, 55.75 mmol, 88% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LC/MS (ESI) *m/z*: 269.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ =12.77 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

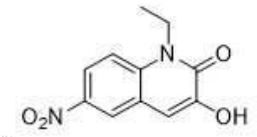
[0744] 단계 3: 3-브로모-1-에틸-6-니트로-퀴놀린-2-온의 합성

[0745] 

[0746] N,N'-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 3-브로모-6-니트로-1H-퀴놀린-2-온(6.00 g, 22.30 mmol, 1.00당량)의 용액

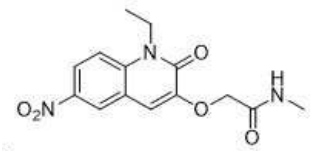
에 탄산칼륨(10.90 g, 78.86 mmol, 3.54당량) 및 요오드에탄(44.60 mmol, 3.57 mL, 2.00당량)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 그런 다음, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 붓고 여과하였다. 필터 케이크를 석유 에테르(300 mL)와 아세트산에틸(30 mL)의 용액으로 처리하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 감압 하에 농축시켜 3-브로모-1-에틸-6-니트로-퀴놀린-2-온(4.00 g, 13.46 mmol, 30% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 299.0 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR:(400MHz, DMSO-d6) δ =8.79-8.74 (m, 2H), 8.42 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0747] 단계 4: 1-에틸-3-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-2-온의 합성

[0748] 

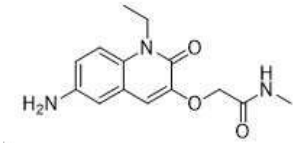
[0749] 디옥산 (50 mL) 및 물(100 mL) 중 3-브로모-1-에틸-6-니트로-퀴놀린-2-온(3.00 g, 10.10 mmol, 1.00당량)의 용액에 수산화칼륨(1.70 g, 30.29 mmol, 3.00당량) 및 메탄설포나토(2-디시클로헥실포스피노-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-바이페닐)(2'-아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II) (0.92 g, 1.01 mmol, 0.10 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 염산(1 M)으로 pH=6으로 조정하고 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 1-에틸-3-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-2-온(2.20 g, 9.39 mmol, 93% 수율)을 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS: (ESI) *m/z:* 235.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =10.10 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 7.75(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0750] 단계 5: 2-[(1-에틸-6-니트로-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드의 합성

[0751] 

[0752] 아세토니트릴 (5 mL) 중 1-에틸-3-하이드록시-6-니트로-퀴놀린-2-온(1.00 g, 4.27 mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산칼륨(1.77 g, 12.81 mmol, 3.00당량) 및 2-브로모-N-메틸-아세트아미드(0.65 g, 4.27 mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 감압 하에 농축시켜 2-[(1-에틸-6-니트로-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드 (1.20 g, 3.93 mmol, 92% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 328.2 $[M+23]^+$. HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ =8.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

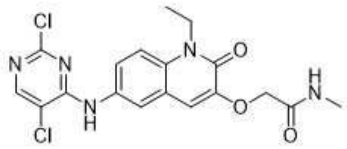
[0753] 단계 6: 2-[(6-아미노-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드

[0754] 

[0755] 테트라하이드로푸란(25 mL) 및 메탄올(30 mL) 중 2-[(1-에틸-6-니트로-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드(1.00 g, 3.28 mmol, 1.00당량)의 혼합물에 탄소 상 팔라듐(0.15 g, 10% 순도)을 첨가하였다. 혼합물을 1 기압의 수소 대기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 여과시켰다. 여액을 감압 하에 농축시켜 2-[(6-아미노-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드(1.00 g, 미정제)를 황색 고형

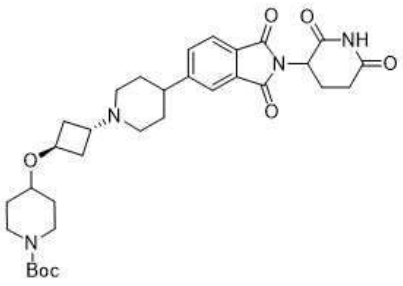
분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 276.1 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0756] 단계 7: 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 합성

[0757] 

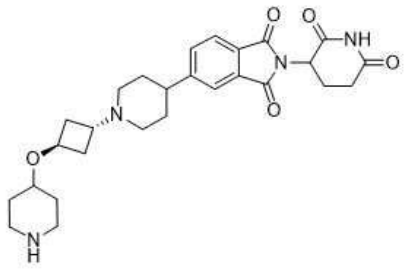
[0758] 디메틸설폭시드 (30 mL) 중 2-[(6-아미노-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴)옥시]-N-메틸-아세트아미드(1.00 g, 3.63 mmol, 1.00당량) 및 디이소프로필에틸아민(10.90 mmol, 1.90 mL, 3.00당량)의 혼합물에 2,4,5-트리클로로피리미딘(1.33 g, 7.26 mmol, 2.00당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하고, 얼음물(50 mL)에 붓고 여과하였다. 필터 케이크를 석유 에테르(50 mL)와 아세트산에틸(10 mL)의 용액으로 처리하고 여과하여 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(1.20 g, 2.84 mmol, 78% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS (ESI) *m/z*: 422.3 $[M+1]^+$. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ =9.66 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0759] 단계 8: 1의 합성. 터트-부틸 4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성

[0760] 

[0761] 질소로 퍼징하여 불활성 질소 대기가 유지된 20-mL 밀봉 튜브에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페리딘-4-일)이소인돌-1,3-디온(200 mg, 0.6 mmol, 1.0당량), DMF(20 ml), DIEA(227 mg, 1.8 mmol, 3.0당량), 터트-부틸 4-[(1S,3S)-3-[(4-니트로벤젠설포닐)옥시]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(WO2018102725, 267.5 mg, 0.6 mmol, 1.0당량)를 넣었다. 생성된 용액을 오일조에서 65℃에서 36시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 플래시-분취-HPLC로 정제하였다: 컬럼, C18 실리카겔; 이동상, 아세토니트릴/물=10에서 25분에 걸쳐 아세토니트릴/물=70으로 증가; 검출, 254 nm. 이를 통해 60 mg(17%)의 터트-부틸 4-[(1R,3R)-3-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+): m/z 595.30 $[MH^+]$.

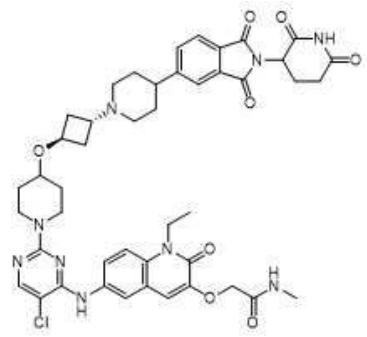
[0762] 단계 9: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일]이소인돌-1,3-디온의 합성



[0763]

[0764] 25-mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(60 mg, 0.1 mmol, 1.0당량), DCM (10 mL), TFA (3 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시켰다. 이를 통해 55 mg(99%)의 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-[1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일]이소인돌-1,3-디온을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES^+): m/z 495.30 [MH^+].

[0765] 단계 10: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드

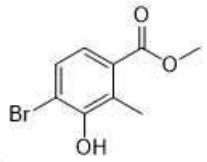


[0766]

[0767] 디메틸 설폭시드 (6 mL) 중 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N- 메틸-아세트아미드 (120 mg, 0.28 mmol, 1당량) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (110 mg, 0.85 mmol, 0.1 mL, 3당량)의 용액에 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5- [1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온(190 mg, 0.31 mmol, 1.1당량, 트리플루오로아세테이트)을 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 m/z를 나타냈고 반응이 완료되었다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고 아세트산에틸(10 mL x 3)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 먼저 분취-HPLC(컬럼: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 um; 이동상: [헥산 - EtOH]; B(%): 20%~60%, 15분)로 정제하였다. 그런 다음, 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm*3 um; 이동상: [물 (0.225% FA) - ACN]; B(%): 12%~42%, 7분)로 추가로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4- [3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-에틸-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(35.08 mg, 0.04 mmol, 13% 수율, 96.5% 순도)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 880.3 $[M+1]^+$.

[0768] **실시예 23: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)- 4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 (화합물 72)**

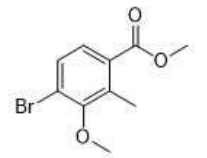
[0769] 단계 1: 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트의 제조



[0770]

[0771] -70℃에서 디클로로메탄(40 mL) 중 2-메틸프로판-2-아민(440 mg, 6.02 mmol, 0.6 mL, 1당량)의 용액에 디클로로메탄(2 mL) 중 브롬(961 mg, 6.02 mmol, 0.3 mL, 1당량)의 용액을 적가하고, 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 디클로로메탄(2 mL) 중 메틸 3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(1 g, 6.02 mmol, 1당량)의 용액을 적가하고, 생성된 혼합물을 25℃로 가온시키고 11시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 디클로로메탄 (200 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/0 내지 150/1)로 정제하였다. 화합물 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(780 mg, 3.18 mmol, 52% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.38 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 246.9 $[M+1]^+$

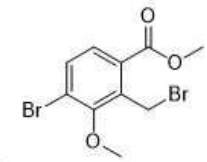
[0772] 단계 2: 메틸 4-브로모-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트의 제조



[0773]

[0774] 아세토니트릴(6 mL) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸-벤조에이트(780 mg, 3.18 mmol, 1당량)의 용액에 탄산칼륨(527 mg, 3.82 mmol, 1.2당량) 및 요오드메탄(1.36 g, 9.55 mmol, 0.5 mL, 3당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. 몇 개의 새로운 피크가 LCMS 상에 나타났고 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 여과하고 물(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/0 내지 50/1)로 정제하였다. 화합물 메틸 4-브로모-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트(740 mg, 2.86 mmol, 89% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 259.0 $[M+1]^+$

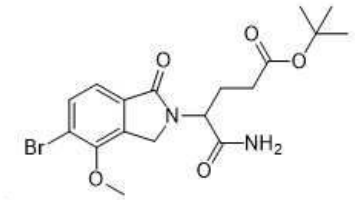
[0775] 단계 3: WX-ARV-DS-021F-3, 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-메톡시-벤조에이트의 제조



[0776]

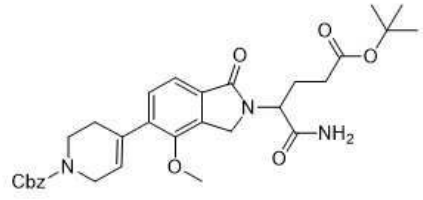
[0777] 사염화탄소(1 mL) 중 4-브로모-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트(145 mg, 0.55 mmol, 1당량)의 용액에 n-브로모숙신이미드(119 mg, 0.67 mmol, 1.2당량) 및 AIBN(2 mg, 0.02 mmol, 0.03당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기하에 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산에틸(50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/0 내지 10/1)로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고형분(170 mg, 0.50 mmol, 89% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.62 (dd, J = 8.4, 13.6 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)

[0778] 단계 4: 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트의 제조

[0779] 

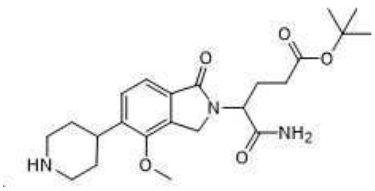
[0780] N,N-디메틸포름아미드(7 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-메톡시-벤조에이트(750 mg, 2.22 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(673 mg, 3.33 mmol, 1.5당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(860 mg, 6.66 mmol, 1.16 mL, 3당량)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=1/0 내지 1/2)로 정제하였다. 화합물 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(880 mg, 2.06 mmol, 92% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 427.1 $[M+1]^+$.

[0781] 단계 5: 벤질 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸) -4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0782] 

[0783] 디옥산 (10 mL) 및 물(1 mL) 중 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소- 펜타노에이트 (780 mg, 1.83 mmol, 1당량), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) -3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 (751 mg, 2.19 mmol, 1.2당량), 디터트-부틸 (시클로펜틸)포스판; 디클로로팔라듐; 철(118 mg, 0.18 mmol, 0.1당량), 및 플루오르화세슘(831 mg, 5.48 mmol, 0.2 mL, 3당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 90℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하였다. 유기층을 아세트산 에틸(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70, 10 um); 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B(%): 50%~75%, 17분)로 정제하였다. 화합물 벤질 4-[2-(4-터트- 부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(900 mg, 1.60 mmol, 87% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.96 - 5.78 (m, 1H), 5.69 (br s, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.93 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.42 - 2.14 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 564.4 $[M+1]^+$.

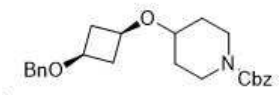
[0784] 단계 6: 터트-부틸 5-아미노-4-[4-메톡시-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트의 제조

[0785] 

[0786] 질소 대기 하에 2,2,2-트리플루오로에탄올 (10 mL) 및 테트라하이드로푸란 (10 mL) 중 벤질 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-메톡시-1-옥소- 이소인돌린-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트

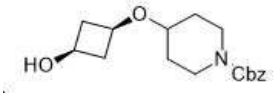
(900 mg, 1.60 mmol, 1당량)의 용액에 활성탄 촉매 상 팔라듐(200 mg, 10% 순도) 및 활성탄 촉매 상 수산화팔라듐(200 mg, 20% 순도)을 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에(50 Psi) 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 터트-부틸 5-아미노-4-[4-메톡시-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(680 mg, 1.58 mmol, 98% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다.). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 2H), 3.96 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.36 - 2.08 (m, 4H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

[0787] 단계 7: 벤질 4-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0788] 

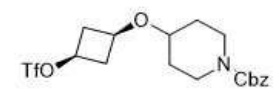
[0789] 아세토니트릴(2000 mL) 중 *시스*-3-벤질옥시시클로부탄올(100 g, 561.08 mmol, 1당량) 및 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(143.97 g, 617.19 mmol, 123.1 mL, 1.1당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 0℃에서 클로로(디메틸)실란(53.09 g, 561.08 mmol, 1당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 질량이 검출되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 물(2 L)로 희석하였다. 유기층을 아세트산에틸(1 L x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(500 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=30/1, 20/1)로 정제하여 생성물을 수득하였다. 표제 화합물을 무색 오일(89 g, 225.04 mmol, 40% 수율)로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 396.3 $[M+1]^+$.

[0790] 단계 8: 벤질 4-((1s,3s)-3-하이드록시시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0791] 

[0792] 에탄올 (300 mL) 및 테트라하이드로푸란 (300 mL) 중 벤질 4-((1s,3s)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(65 g, 164.35 mmol, 1당량)의 용액에 활성탄 촉매 상 팔라듐(6 g, 1.44 mmol, 10% 순도), 활성탄 촉매 상 수산화팔라듐(6 g, 8.54 mmol, 20% 순도), 및 디-*터트*-부틸 디카르보네이트(53.80 g, 246.53 mmol, 56.6 mL, 1.5당량)를 질소 대기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에(50 Psi) 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸=1:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었고, 2개의 새로운 스팟이 형성되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=50/1, 0/1)로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 물질(30.8 g, 113.51 mmol, 69% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 2.92 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 11H)

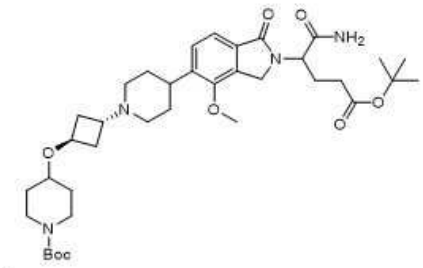
[0793] 단계 9: 벤질 4-((1s,3s)-3-((터트-부틸설포닐)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0794] 

[0795] 디클로로메탄 (120 mL) 중 벤질 4-((1s,3s)-3-하이드록시시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 (4 g, 14.74 mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(4.47 g, 44.22 mmol, 6.16 mL, 3당량)의 용액에 트리플루오로메탄설포닐 무수물(4.57 g, 16.22 mmol, 2.68 mL, 1.1당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 물(20 mL)로 퀀칭시켰다. 용액을 디클로로메탄(20 mL x 2)으로 추출하였다. 유기층을 합치고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 2~5% 아세트산에틸)로 정제하였다. 표제 화합

물을 황색 고형분(2.5 g, 6.20 mmol, 42% 수율)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.83 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.61 (m, 3H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=3.6, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 2.48 - 2.21 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 11H).

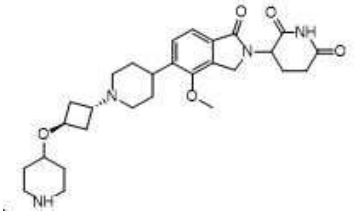
[0796] 단계 10: 터트-부틸 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-4-메톡시-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0797]

[0798] 아세토니트릴(10 mL) 중 터트-부틸 5-아미노-4-[4-메톡시-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(330 mg, 0.76 mmol, 1당량) 및 벤질 4-((1s,3s)-3-((터트-부틸설포닐)옥시)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(339 mg, 0.84 mmol, 1.1당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(296 mg, 2.29 mmol, 0.3 mL, 3당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하였다. 유기층을 아세트산에틸(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (0.225% FA) - ACN]; B(%): 10%~40%, 20분)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(290 mg, 0.42 mmol, 55% 수율). MS (ESI) m/z: 685.3 $[M+1]^+$.

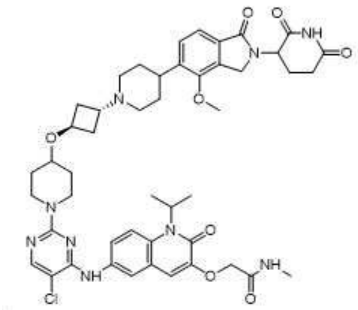
[0799] 단계 11: 3-(4-메톡시-1-옥소-5-(1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0800]

[0801] 아세토니트릴(10 mL) 중 터트-부틸 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-4-메톡시-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(290 mg, 0.42 mmol, 1당량) 및 [(1R,4S)-7,7-디메틸-2-옥소-노르보난-1-일]메탄설폰산(245 mg, 1.06 mmol, 2.5당량)의 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민으로 염기화한 다음, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 표제 화합물을 무색 검(260 mg, 0.41 mmol, 98% 수율, 트리플루오로아세테이트)으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 529.3 $[M+18]^+$.

[0802] 단계 12: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

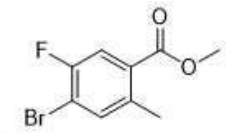


[0803]

[0804] 디메틸 설폭시드(3 mL) 중 3-(4-메톡시-1-옥소-5-(1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(260 mg, 0.41 mmol, 1 당량, 트리플루오로아세테이트) 및 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(181 mg, 0.41 mmol, 1당량)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(161 mg, 1.25 mmol, 0.2 mL, 3당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 18%~48%, 10분)로 정제하였다. 표제 화합물을 백색 고형분(47.8 mg, 0.05 mmol, 12% 수율, 98% 순도)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 2.04 - 19.6 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.72 - 1.66 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.2Hz, 6H), 1.43 - 1.33 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 910.2 $[M+1]^+$.

[0805] **실시예 24: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 79)**

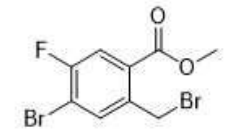
[0806] 단계 1: 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-벤조에이트의 제조



[0807]

[0808] 디메틸 포름아미드(110 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-벤조산(10.50 g, 45.06 mmol, 1.00당량)의 용액에 탄산칼륨(15.57 g, 112.64 mmol, 2.50당량) 및 요오드메탄(19.19 g, 135.17 mmol, 8.4 mL, 3.00당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 여과하고, 여액을 물(600 mL)로 희석하고 아세트산에틸(50 mL)로 추출하였다. 유치층을 물(600 mL x 2), 염수(600 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-벤조에이트(11.00 g, 44.52 mmol, 99% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

[0809] 단계 2: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로-벤조에이트의 제조

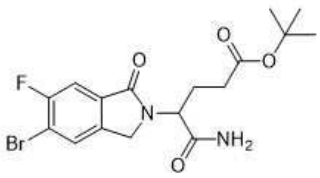


[0810]

[0811] 디클로로에탄(150 mL) 중 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸-벤조에이트(11 g, 44.52 mmol, 1.00당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드(8.72 g, 48.98 mmol, 1.10당량) 및 2,2-아조비스이소부티로니트릴(731 mg, 4.45 mmol,

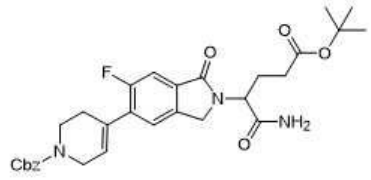
0.10당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가온시켰다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸 = 3:1)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 여액을 포화 티오황산나트륨(500 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄(300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물(500 mL x 2), 염수(500 mL x 2)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르:아세트산에틸 = 30:1에서 20:1)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로-벤조에이트(13.00 g, 39.88 mmol, 90% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.75 - 7.67 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).

[0812] 단계 3: 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트의 제조

[0813] 

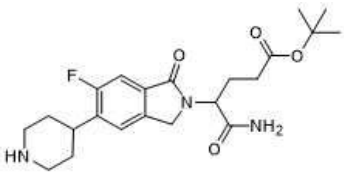
[0814] 디메틸 포름아미드 (20 mL) 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-5-플루오로-벤조에이트(2.00 g, 6.14 mmol, 1.00당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(3.17 g, 24.54 mmol, 4.3 mL, 4.00당량) 및 터트-부틸 4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(1.24 g, 6.14 mmol, 1.00당량)를 80℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 20:1)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL x 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 연황색 고형분을 수득하였다. 고형분을 석유 에테르:아세트산에틸(80 mL, 3:1)로 분쇄하여 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-6-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(4.50 g, 10.84 mmol, 88% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. δ: 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.54 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.79 - 4.67 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

[0815] 단계 4: 벤질 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-6-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0816] 

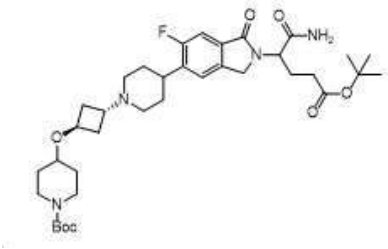
[0817] 표제 화합물을 실시예 23, 단계 5와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(석유 에테르:아세트산에틸 = 5:1 내지 0:1)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-6-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.20 g, 3.91 mmol, 81% 수율, 98% 순도)를 연갈색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 6H), 6.40 (s, 1H), 5.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.90 (dd, J = 6.4, 8.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.18 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.43 - 2.09 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 552.2 $[M+1]^+$.

[0818] 단계 5: 터트-부틸 5-아미노-4-[6-플루오로-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트의 제조

[0819] 

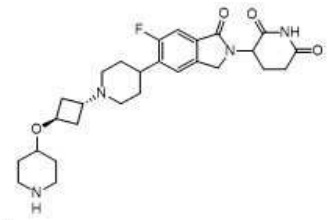
[0820] 표제 화합물을 실시예 23, 단계 6과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물(720 mg, 1.72 mmol, 95% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 3.12 - 2.93 (m, 3H), 2.66 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 4H), 1.32 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 420.2 $[M+1]^+$.

[0821] 단계 6: 터트-부틸 4-((1r,3r)-3-(4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-6-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0822] 

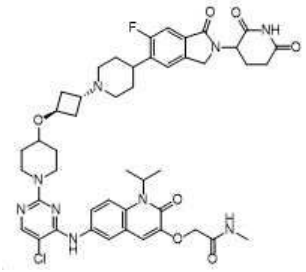
[0823] 표제 화합물을 실시예 23, 단계 10과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(석유 에테르:아세트산에틸 = 1:1 내지 디클로로메탄:메탄올 = 20:1)을 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(600 mg, 0.89 mmol, 53% 수율). MS (ESI) m/z: 673.3 $[M+1]^+$.

[0824] 단계 7: 3-(6-플루오로-1-옥소-5-(1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[0825] 

[0826] 표제 화합물을 실시예 23, 단계 11과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um;이동상: [물(0.1%TFA)-ACN];B(%): 2%~32%,7분)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(200 mg, 0.33 mmol, 56% 수율, 트리플루오로아세테이트). MS (ESI) m/z: 613.2 $[M+1]^+$.

[0827] 단계 8: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

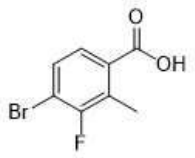
[0828] 

[0829] 표제 화합물을 실시예 23, 단계 12와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B(%): 11%~41%,10분)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형분으로서 수득하였다(77.4 mg, 25% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz,

1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.64 - 5.18 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).

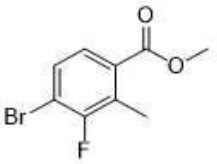
[0830] **실시예 25: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 81)**

[0831] 단계 1: 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조산의 제조

[0832] 

[0833] 테트라하이드로푸란(200 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-벤조산(20.00 g, 91.32 mmol, 1.00당량)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드(2 M, 96.0 mL, 2.10당량)를 -70℃에서 첨가하고, 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드메탄(38.89 g, 273.96 mmol, 17.1 mL, 3.00당량)을 -70℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 20℃로 가온시키고, 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액(400 mL)으로 퀀칭시키고, 아세트산에틸(400 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조산을 황색 고형분으로서 수득하였다(16.00 g, 68.66 mmol, 75% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 1H), 2.42 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[0834] 단계 2: 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조에이트의 제조

[0835] 

[0836] 메탄올 (100 mL) 중 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조산(14.00 g, 60.08 mmol, 1.00당량)의 용액에 염화티오닐(42.88 g, 360.46 mmol, 26.1 mL, 6.00당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 포화 중탄산 나트륨 용액(1000 mL)으로 잔류물을 퀀칭시키고 아세트산에틸(500 mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조에이트(6.00 g, 24.09 mmol, 40% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.53 (d, J = 2.6 Hz, 3H).

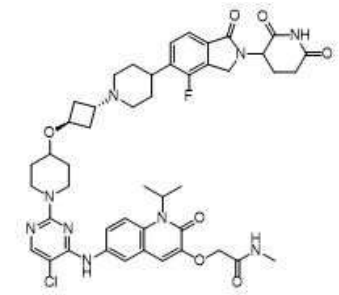
[0837] 단계 3: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로-벤조에이트의 제조

[0838] 

[0839] 디클로로에탄(70 mL) 중 메틸 4-브로모-3-플루오로-2-메틸-벤조에이트(6.20 g, 25.10 mmol, 1.00당량)의 용액에 N-브로모숙신이미드(4.91 g, 27.60 mmol, 1.10당량) 및 2,2-아조비스이소부티로니트릴(412.09 mg, 2.51 mmol, 0.10당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가온시켰다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 포화 티오황산나트륨 용액(100 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL x 2), 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압

하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르:아세트산에틸 = 30:1 내지 20:1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로-벤조에이트(7.00 g, 21.48 mmol, 86% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

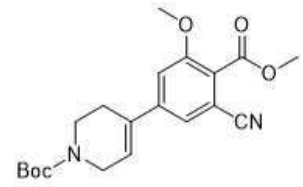
[0840] 단계 4~9: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[0841] 

[0842] 실시예 25는 본 실시예의 단계 3에서 제조된 물질을 이용해 단계 3~8에 따라 실시예 24와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um;이동상: [물(0.225%FA)-ACN];B(%): 11%~41%,10분)로 정제하여 표제 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(83.5 mg, 22% 수율, 포름산염). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.58 - 5.15 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 3H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 748.2 $[M+1]^+$.

[0843] **실시예 26: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 103)**

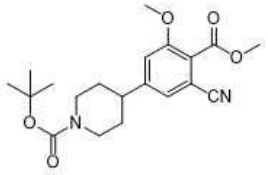
[0844] 단계 1: 터트-부틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0845] 

[0846] 디옥산 (40 mL) 및 물(8 mL) 중 메틸 2-시아노-6-메톡시-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부틸설포닐) 벤조에이트 (4 g, 8.45 mmol, 1당량), 터트-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)- 3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.87 g, 9.30 mmol, 1.1당량)의 용액에 플루오르화세슘(3.21 g, 21.13 mmol, 2.5당량) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (618 mg, 0.84 mmol, 0.1당량)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 아세트산에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸=100:1 내지 1:1)로 정제하여 표제 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였다(2.9 g, 7.79 mmol, 92% 수율). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.21 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s,

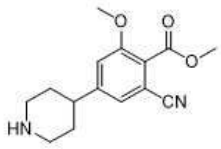
3H), 3.58 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.43 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 373.1 $[M+1]^+$.

[0847] 단계 2: 터트-부틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4-메톡시 카르보닐-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0848] 

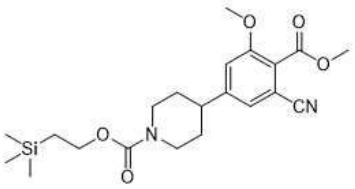
[0849] 테트라하이드로푸란 (20 mL) 및 에탄올 (60 mL) 중 터트-부틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로- 2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.9 g, 7.79 mmol, 1당량)의 용액에 활성탄 촉매 상 팔라듐(300 mg, 10% 순도)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 하에(50 psi) 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(2.8 g, 7.48 mmol, 96% 수율). MS (ESI) m/z: 375.1 $[M+1]^+$.

[0850] 단계 3: 메틸 2-시아노-6-메톡시-4-(피페리딘-4-일)벤조에이트의 제조

[0851] 

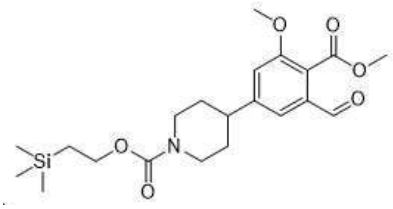
[0852] 디클로로메탄 (20 mL) 중 터트-부틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1 -카르복실레이트(2.3 g, 6.14 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(7.70 g, 67.53 mmol, 5 mL, 10.99당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 메틸 2-시아노-6-메톡시-4-(피페리딘-4-일)벤조에이트(2.3 g, 5.92 mmol, 96% 수율, 트리플루오로아세테이트)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 275.4 $[M+1]^+$.

[0853] 단계 4: 2-트리메틸실릴에틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4- 메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0854] 

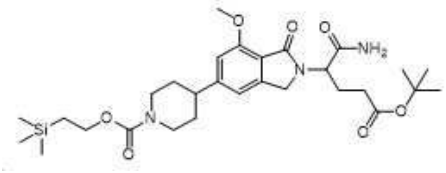
[0855] 테트라하이드로푸란 (20 mL) 및 물(20 mL) 중 메틸 2-시아노-6-메톡시-4-(4-피페리딜)벤조에이트 (2.3 g, 5.92 mmol, 1당량, 트리플루오로아세테이트)의 용액에 중탄산나트륨(2.49 g, 29.61 mmol, 5당량) 및 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 2-트리메틸실릴에틸카르보네이트(1.84 g, 7.11 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 아세트산에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 식염수(20 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸 = 100:1 내지 5:1)로 정제하였다. 원하는 생성물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.3 g, 3.11 mmol, 52% 수율). δ: 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.34 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.86 (br t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.73 (tt, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.85 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)

[0856] 단계 5: 2-트리메틸실릴에틸 4-(3-포르밀-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0857] 

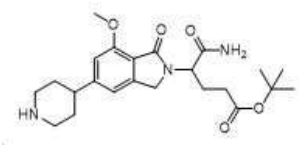
[0858] 피리딘(10 mL), 에틸산(5 mL), 및 물(4 mL) 중 2-트리메틸실릴에틸 4-(3-시아노-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐) 피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.11 mmol, 1당량)의 용액에 나트륨;인산이수소;수화물(2.14 g, 15.53 mmol, 5당량) 및 레이니-Ni(266 mg, 3.11 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 물(50 mL)로 희석하였다. 수성상을 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 2-트리메틸실릴에틸 4-(3-포르밀-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 444.1 $[M+23]^+$.

[0859] 단계 6: 2-트리메틸실릴에틸 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸]-7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0860] 

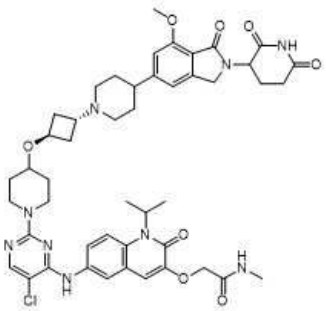
[0861] 메탄올(10 mL) 및 1,2-디클로로에탄(10 mL) 중 2-트리메틸실릴에틸 4-(3-포르밀-5-메톡시-4-메톡시카르보닐-페닐) 피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.08 mmol, 1당량), 터트-부틸 4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(624 mg, 3.08 mmol, 1당량)의 용액에 아세트산(185 mg, 3.08 mmol, 1당량)을 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 시아노보로하이드라이드(387 mg, 6.17 mmol, 2당량)을 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 11.5시간 동안 교반하였다. 물(50 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸 = 10:1 내지 0:1)로 정제하여 원하는 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다(660 mg, 1.09 mmol, 35% 수율, 95% 순도). ^{1}HNMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.91 (s, 1H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 5.71 (br s, 1H), 4.81 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 3H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 3H), 2.38 - 2.05 (m, 5H), 1.85 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.64 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.05 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 576.4 $[M+1]^+$.

[0862] 단계 7: 터트-부틸 5-아미노-4-[7-메톡시-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트의 제조

[0863] 

[0864] 플루오르화 테트라부틸암모늄(1 M, 3 mL, 2.62당량) 중 2-트리메틸실릴에틸 4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-7-메톡시-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(660 mg, 1.15 mmol, 1당량)의 용액. 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. 물(20 mL)을 혼합물에 첨가하고, 수성 상을 아세트산에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 100:1 내지 8:1)로 정제하여 표제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(400 mg, 0.92 mmol, 80% 수율). MS (ESI) m/z: 432.2 $[M+1]^+$

[0865] 단계 7~9: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

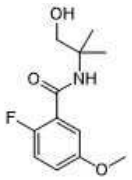


[0866]

[0867] 터트-부틸 5-아미노-4-[7-메톡시-1-옥소-5-(4-피페리딜)이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트를 사용하여, 실시예 26을 실시예 24의 단계 6~8을 통해 실시예 24와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; 이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 15%~45%, 10분)로 정제하여 실시예 26을 황색 고형분으로서 수득하였다(36.5 mg, 4% 수율, 포름산염). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.56 - 5.52 (m, 1H), 5.02 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 4H), 3.90 - 3.84 (m, 3H), 3.59 - 3.40 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.32 (m, 1H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.04 (br s, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.37 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 910.3 $[M+1]^+$.

[0868] **실시예 27: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 128)**

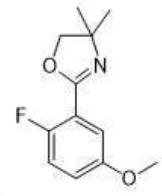
[0869] 단계 1: 2-플루오로-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-5-메톡시-벤즈아미드의 제조



[0870]

[0871] 2-플루오로-5-메톡시-벤조산(1 g, 5.88 mmol, 1당량) 및 염화티오닐(5 mL)의 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 디클로로메탄(15 mL)에 용해시킨 다음, 디클로로메탄(12 mL) 중 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올(1.05 g, 11.76 mmol, 1.1 mL, 2당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 아세트산에틸에 용해시키고 여과하고, 여액을 10% 염화수소, 물, 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=10/1 내지 1:1)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(1.35 g, 5.60 mmol, 95% 수율).

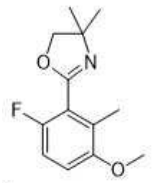
[0872] 단계 2: 2-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸



[0873]

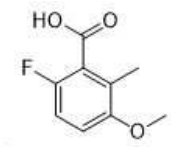
[0874] 디클로로메탄(5 mL) 중 2-플루오로-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-5-메톡시-벤즈아미드(1.2 g, 4.97 mmol, 1당량)의 용액에 염화티오닐(2.38 g, 1.5 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 포화 중탄산 나트륨 용액 50 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시키고, 아세트산에틸 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 2-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸(1.1 g, 4.93 mmol, 99% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0875] 단계 3: 2-(6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸

[0876] 

[0877] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 2-(2-플루오로-5-메톡시-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸(1 g, 4.48 mmol, 1당량)의 용액에 n-부틸리튬(2.5 M, 2.3 mL, 1.3당량)을 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 요오드화 메틸(3.18 g, 22.40 mmol, 1.4 mL, 5당량)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 염화수소(4 N) 100 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 아세트산에틸(100 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (0.225% FA)-ACN]; B(%): 10%~45%, 20분)로 정제하였다. 화합물 2-(6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸(530 mg, 2.23 mmol, 50% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.28 - 7.08 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.30 (s, 6H). MS (ESI) m/z: 237.9 $[M+1]^+$

[0878] 단계 4: WX-ARV-DS-021L-4, 6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조산의 제조

[0879] 

[0880] 아세톤(50 mL) 중 2-(6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-페닐)-4,4-디메틸-5H-옥사졸(10 g, 42.15 mmol, 1당량)의 용액에 탄산칼륨(17.47 g, 126.44 mmol, 3당량) 및 요오드화메틸(59.82 g, 421.46 mmol, 26.2 mL, 10당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물(200 mL) 중 메탄올(50 mL) 및 수산화나트륨 용액 1N에 용해시켰다. 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 염화수소(6 N) 100 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 아세트산에틸 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조산(5.1 g, 27.69 mmol, 66% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, CDC13) δ: 7.08 - 6.81 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). (ESI) m/z: 185.1 $[M+1]^+$.

[0881] 단계 5: 메틸 6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트의 제조

[0882] 

[0883] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조산(8.5 g, 46.15 mmol, 1당량)의 용액에 탄산칼륨(19.14 g, 138.46 mmol, 3당량) 및 요오드화메틸(19.65 g, 138.46 mmol, 8.6 mL, 3당량)을 첨가하였다. 혼

합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용매(500 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(500 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 50 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=50/1 내지 20/1)로 정제하여 원하는 생성물을 무색 오일로서 수득하였다(7.6 g, 38.35 mmol, 수율 83%). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.02 - 6.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

[0884] 단계 6: 메틸 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트의 제조

[0885] 

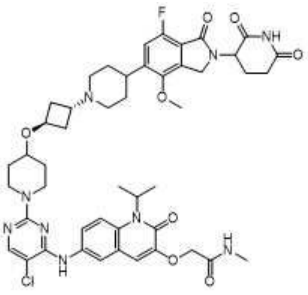
[0886] N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 메틸 6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트(1.9 g, 9.59 mmol, 1당량)의 용액에 n-브로모숙신이미드(1.71 g, 9.59 mmol, 1당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수 50 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=50/1 내지 20:1)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(0.9 g, 3.25 mmol, 17% 수율). MS (ESI) m/z: 279.0 $[M+1]^+$.

[0887] 단계 7: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-6-플루오로-3-메톡시-벤조에이트의 제조

[0888] 

[0889] 과브로모메탄(3 mL) 중 메틸 4-브로모-6-플루오로-3-메톡시-2-메틸-벤조에이트(200 mg, 0.72 mmol, 1당량)의 용액에 n-브로모숙신이미드(167 mg, 0.94 mmol, 1.3당량) 및 아조비스이소부티로니트릴(50 mg, 0.29 mmol, 0.4당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨(100 mL)으로 희석하고 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르 중 20% 아세트산에틸)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(150 mg, 0.42 mmol, 58% 수율). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ:* 7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (d, *J*=7.6 Hz, 6H).

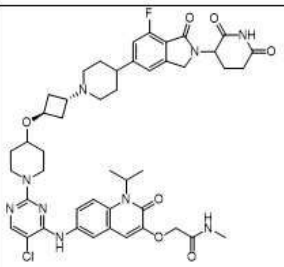
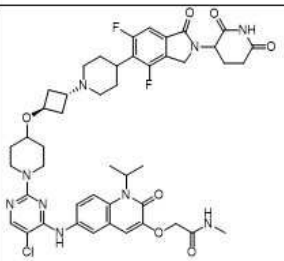
[0890] 단계 8~13: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[0891] 

[0892] 실시예 27은 본 실시예의 단계 7에서 제조된 물질을 이용해 단계 3~8에 따라 실시예 24와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B(%): 15%~45%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다(50.1 mg, 0.05 mmol, 30%

수율, 포름산염). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.21 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 5.07 (br dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 3H), 4.42 (br d, J=17.6 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 1H), 3.04 - 2.80 (m, 6H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.62 (br s, 2H), 2.40 (br s, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (br d, J=7.2 Hz, 3H), 1.89 - 1.77 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 4H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.36 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 928.4 $[M+1]^+$.

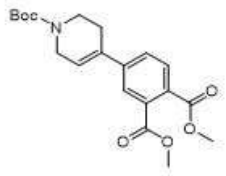
[0893] 하기 실시예는 실시예 22 내지 27에서 확인된 것들과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다:

화합물	구조
92	
116	

[0894]

[0895] **실시예 30: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 118)**

[0896] 단계 1: 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

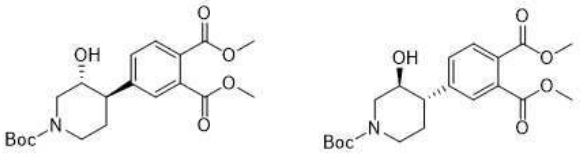


[0897]

[0898] 디옥산(50 mL) 및 물(5 mL) 중 4-브로모벤젠-1,2-디카르복실레이트(5 g, 18.31 mmol, 1당량), 터트-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(6.79 g, 21.97 mmol, 1.2당량), 디터트-부틸(시클로펜틸)포스판;디클로로팔라듐;철(1 g, 1.53 mmol, 8.38e-2당량), 및 플루오르화세슘(8.34 g, 54.93 mmol, 3당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 물(400 mL)로 희석하고 아세트산에틸(200 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/0 내지 20/1)로 정제하여 원하는 생성물을 황색으로서 수득하였다(6 g, 15.98 mmol, 87% 수율). MS (ESI) m/z: 376.4 $[M+1]^+$.

[0899] 단계 2: 디메틸 4-((3R,4R)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-하이드록시피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-

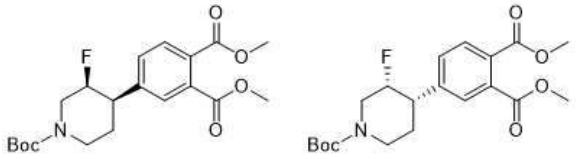
((3S,4S)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-하이드록시피페리딘-4-일)프탈레이트의 제조



[0900]

[0901] 테트라하이드로푸란(30 mL) 중 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)벤젠-1,2-디카르복실레이트(3.3 g, 8.79 mmol, 1당량)의 용액에 붕소;메틸설파닐메탄(10 M, 1.9 mL, 2.2당량)을 0℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(20 mL) 중 나트륨;3-옥시도디옥사보리란;4수화물(4.06 g, 26.37 mmol, 5.1 mL, 3당량)의 용액을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=20/1 내지 1/1)로 정제하였다. 원하는 생성물을 *트랜스* 이성질체의 혼합물(2.8 g, 7.12 mmol, 81% 수율)을 함유하는 황색 오일로서 단리하였다. ^{1}NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.35 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (d, *J*=3.2 Hz, 6H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.65 - 1.60 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

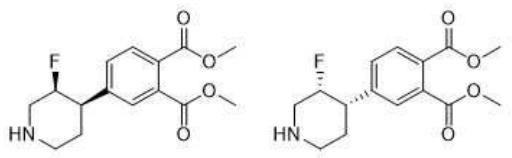
[0902] 단계 3: 디메틸 4-((3S,4R)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트의 제조



[0903]

[0904] 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸 4-((3R,4R)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-하이드록시피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3S,4S)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-하이드록시피페리딘-4-일)프탈레이트(2.3 g, 5.85 mmol, 1당량)의 용액에 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ^4-설파닐)에탄아민(1.94 g, 8.77 mmol, 1.9 mL, 1.5당량)을 -78℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(50 mL X 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 1/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 *시스* 이성질체의 혼합물을 함유하는 황색 오일로서 수득하였다(1.8 g, 4.55 mmol, 78% 수율). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 4.70 - 4.40 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.92 (d, *J*=3.6 Hz, 6H), 3.00 - 2.70 (m, 3H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 418.2 $[M+23]^+$.

[0905] 단계 4: 디메틸 4-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트의 제조

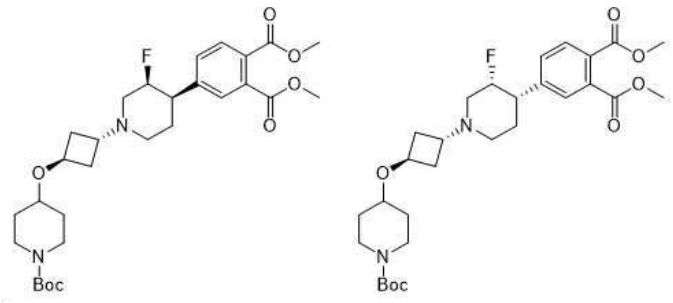


[0906]

[0907] 디클로로메탄(20 mL) 중 디메틸 4-((3S,4R)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트(4.00 g, 10.12 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(30.80 g, 270.13 mmol, 20 mL, 26.70당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액(20 mL)

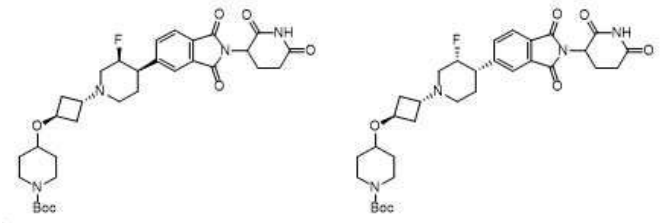
으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 원하는 생성물 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다(2.5 g, 8.47 mmol, 84% 수율). MS (ESI) m/z: 296.2 [M+1]$^{+}$.

[0908] 단계 5: 디메틸 4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트의 제조

[0909] 

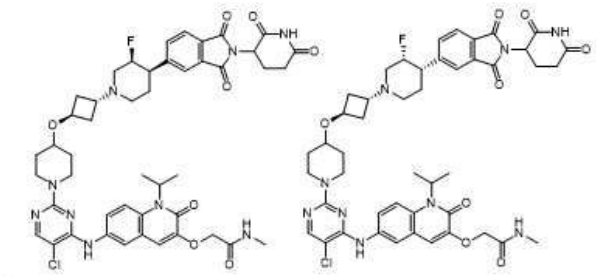
[0910] 아세토니트릴(20 mL) 중 터트-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.66 g, 6.60 mmol, 1.3당량), 디메틸 4-((3S,4R)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트(1.50 g, 5.08 mmol, 1당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.97 g, 15.24 mmol, 2.7 mL, 3당량)의 용액을 35℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(1.6 g, 2.92 mmol, 57% 수율). MS (ESI) *m/z*: 571.2 [M+23]$^{+}$.

[0911] 단계 6: 터트-부틸 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0912] 

[0913] 피리딘(10 mL) 중 디메틸 4-((3S,4R)-1-((1r,3S)-3-((1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-1-((1r,3R)-3-((1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트(700 mg, 1.28 mmol, 1당량), 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(420 mg, 2.55 mmol, 2당량)의 용액에 요오드화리튬(1.37 g, 10.21 mmol, 8당량)을 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 130℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 0/1)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(500 mg, 0.82 mmol, 64% 수율). MS (ESI) *m/z*: 613.3 [M+1]$^{+}$.

[0914] 단계 7 및 8: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

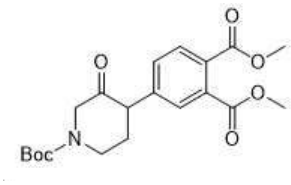


[0915]

[0916] 실시예 30은 본 실시예의 단계 6에서 제조된 물질을 이용해 단계 7~8에 따라 실시예 24와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm* 10 um; 이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 13%~43%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다(40.9 mg, 0.04 mmol, 31% 수율, 95% 순도). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.91 - 7.88 (m, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.60 - 5.10 (m, 2H), 5.00 - 4.70 (m, 1H) 4.54 (s, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 3H), 3.60 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.69 (m, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 - 1.31 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 912.5 $[M]^+$.

[0917] **실시예 31: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 137)**

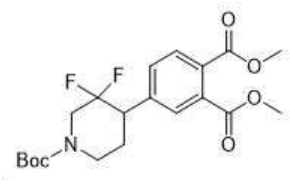
[0918] 단계 1: 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조



[0919]

[0920] 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3-하이드록시-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(2 g, 5.08 mmol, 1당량)의 용액에 데스-마틴 시약(3.23 g, 7.63 mmol, 1.5당량)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(50 Ml x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.4 g, 3.58 mmol, 70% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.91 (d, J=1.6 Hz, 6H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.38 - 2.17 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 336.1 $[M-55]^+$.

[0921] 단계 2: 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

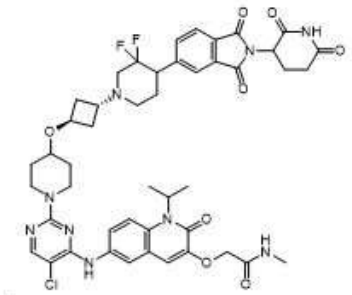


[0922]

[0923] 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.40 g, 3.58 mmol, 1당량)의 용액에 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ^4-설파닐)에탄아민(1.98 g, 8.94 mmol, 2.0 mL, 2.5당량)을 -78℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Welch Ultimate XB-SiOH 250*50*10 um; 이동상: [헥산 - EtOH (0.1% FA)]; B(%): 1%~30%, 15분)로 정제하여 원하는 생성물에 황색 오일로서 수득하였다(650 mg, 1.57 mmol, 44% 수율). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.73 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 3.05 - 2.70 (m, 2H), 2.30 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). MS (ESI) m/z: 436.3 $[M+23]^+$.

[0924] 단계 4~8: 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

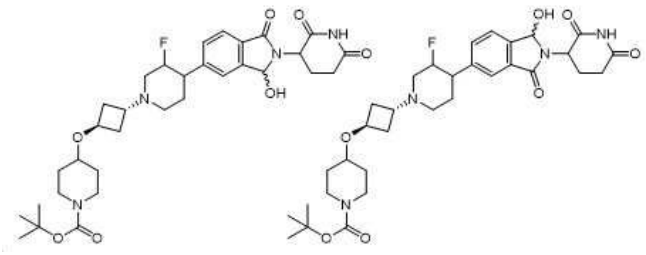


[0925]

[0926] 실시예 31은 실시예 30의 단계 4에서 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(본 실시예의 단계 2에서 제조됨)를 디메틸 4-((3S,4R)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트 및 디메틸 4-((3R,4S)-1-(터트-부톡시카르보닐)-3-플루오로피페리딘-4-일)프탈레이트로 대체하여 실시예 30과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B(%): 25%~55%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(19.3 mg, 0.02 mmol, 14% 수율, 100% 순도). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 3H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.70 - 5.23 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 - 4.05 (m, 3H), 3.60 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 2H). MS (ESI) m/z: 930.6 $[M]^+$.

[0927] **실시예 32: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-다하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 131)**

[0928] 단계 1: 터트-부틸 3-(5-(3-플루오로-1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-3-하이드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 3-(5-(3-플루오로-1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-하이드록시-3-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

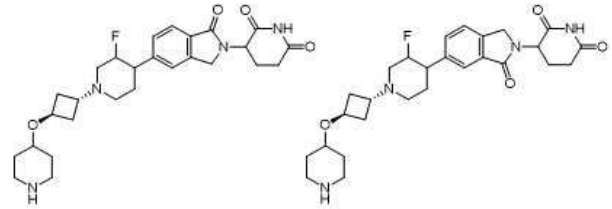


[0929]

[0930] 아세트산(10 mL) 중 터트-부틸 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-

5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(실시예 30, 단계 6; 450 mg, 0.73 mmol, 1당량)의 용액에 아연 분말(816 mg, 12.49 mmol, 17당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산 나트륨 용액(500 mL)으로 퀀칭시키고, 반응 혼합물을 아세트산에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 원하는 생성물의 혼합물을 황색 오일로서 수득하였다(400 mg, 0.6 mmol, 88% 수율). MS (ESI) m/z: 615.2 $[M+1]^+$.

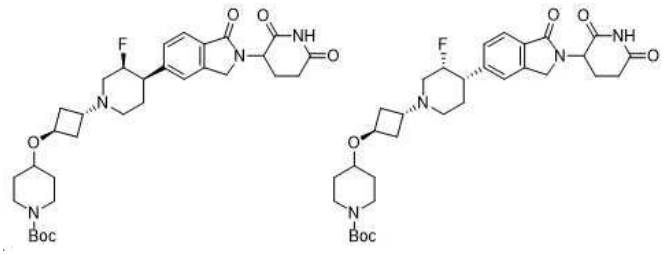
[0931] 단계 2: 3-(5-((시스)-3-플루오로-1-((1r,3s)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 3-(5-((시스)-3-플루오로-1-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0932]

[0933] 디클로로메탄(5 mL) 중 실시예 32, 단계 1의 생성물(400 mg, 0.64 mmol, 1당량)의 용액에 트리에틸실란(378 mg, 3.25 mmol, 5당량) 및 트리플루오로아세트산(1.48 g, 13.01 mmol, 1.0 mL, 20당량)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; 이동상: [물 (0.1% TFA)-ACN]; B(%): 8%~38%, 10분)로 정제하여 2개의 불순물 분획을 단리하였다. 분획 1: 3-[5-[3-플루오로-1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(150 mg, 0.30 mmol, 46% 수율, Rt = 0.233분, 제2 피크도 함유함)을 황색 오일로서 수득하였다. 분획 2: 3-[6-[3-플루오로-1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]-1-옥소-이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(150 mg, 0.30 mmol, 46% 수율, Rt = 0.317분, 피크 1도 함유함)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 499.3 $[M+1]^+$.

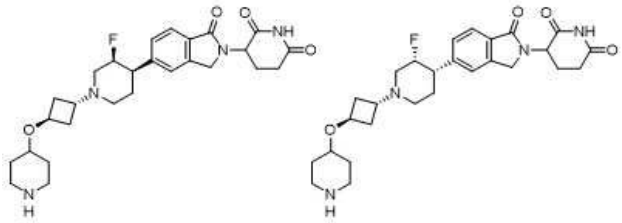
[0934] 단계 3: 터트-부틸 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0935]

[0936] 디클로로메탄(5 mL) 중 단계 2의 분획 1(150 mg, 0.30 mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(91 mg, 0.90 mmol, 0.1 mL, 3당량)의 용액에 *터트*-부틸 (2-메틸프로판-2-일) 옥시카르보닐 카르보네이트(131 mg, 0.60 mmol, 0.1 mL, 2당량)를 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 TLC(디클로로메탄/메탄올 = 15/1)로 정제하여 원하는 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*: 8.00 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.85 - 4.60 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H) 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.90 - 2.70 (m, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.97 - 1.80 (m, 5H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 599.3 $[M+1]^+$.

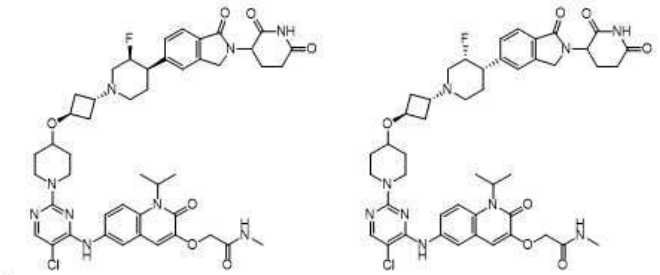
[0937] 단계 4: 3-(5-((3S,4R)-3-플루오로-1-((1r,3S)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 3-(5-((3R,4S)-3-플루오로-1-((1r,3R)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[0938]

[0939] 디클로로메탄(3 mL) 중 터트-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 0.17 umol, 1.0당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(3.85 g, 33.74 mmol, 2.5 mL, 202.02당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 원하는 미정제 생성물을 황색 오일로서 수득하였다(80 mg, 0.16 mmol, 96% 수율). MS (ESI) *m/z*: 499.3 $[M+1]^+$.

[0940] 단계 5: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-다하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

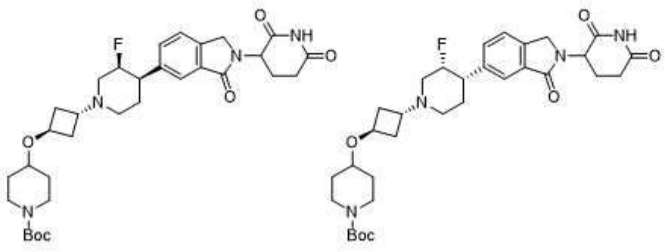


[0941]

[0942] 실시예 32는 실시예 23의 단계 12와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; 이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B(%): 17%~47%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다(56.6 mg, 0.06 mmol, 38% 수율, 98% 순도). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.57 - 5.25 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.80(m, 5H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 898.4 $[M]^+$.

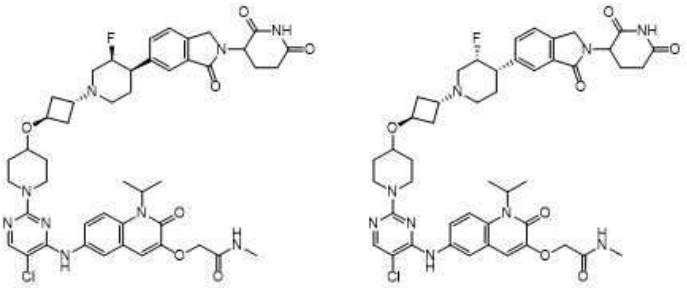
[0943] **실시예 33: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 (화합물 132)**

[0944] 단계 1: 터트-부틸 4-((1S,3r)-3-((3S,4R)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 터트-부틸 4-((1R,3r)-3-((3R,4S)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소이소인돌린-5-일)-3-플루오로피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[0945] 

[0946] 디클로로메탄(5 mL) 중 실시예 32, 단계 2의 분획 2(150 mg, 0.30 mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(91 mg, 0.90 mmol, 3당량)의 용액에 터트-부틸 (2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐 카르보네이트(131 mg, 0.60 mmol, 2당량)를 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 TLC(디클로로메탄:메탄올 = 15:1, Rf = 0.43)로 정제하여 원하는 생성물을 백색으로서 수득하였다(110 mg, 0.18 mmol, 61% 수율). ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.00 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 2H), 5.25 - 5.20 (m, 1H), 4.82 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H) 3.39 - 3.30 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.90 - 2.70 (m, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.97 - 1.80 (m, 5H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 2H), 1.45 (s, 9H). MS (ESI) *m/z*: 599.3 $[M+1]^+$.

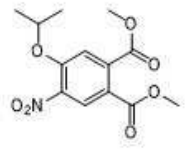
[0947] 단계 2~3: 3-(6-((3S,4R)-3-플루오로-1-((1r,3S)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 및 3-(6-((3R,4S)-3-플루오로-1-((1r,3R)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페리딘-4-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[0948] 

[0949] 실시예 33은 실시예 32, 단계 4 및 5와 유사하게 제조하였다. 미정제 물질을 분취-HPLC{컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 um;이동상: [물(0.225% FA)-ACN];B(%): 15%~45%,10분}로 정제하여 원하는 생성물을 황백색 고형분으로서 수득하였다(52.2 mg, 54.17 umol, 38.58% 수율, 98% 순도, 포름산염의 염). ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.65 - 7.45 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.57 - 5.25 (m, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.88 - 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.00 - 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.45 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.80(m, 5H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*: 898.4 $[M]^+$.

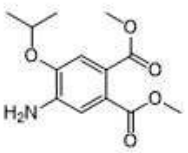
[0950] **실시예 34: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(화합물 159)의 합성**

[0951] 단계 1: 디메틸 4-이소프로폭시-5-니트로-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0952] 

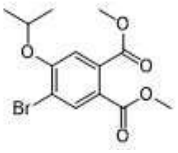
[0953] *N,N*-디메틸포름아미드(30 mL) 중 디메틸 4-하이드록시-5-니트로-벤젠-1,2-디카르복실레이트(3.00 g, 11.8 mmol, 1당량) 및 2-요오드프로판(3.00 g, 17.6 mmol, 1.5당량)의 혼합물에 탄산칼륨(4.87 g, 35.3 mmol, 3당량)을 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시켜 얼음물(w/w = 1/1)(50 mL)에 붓고 5 분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1, 5/1)로 정제하여 디메틸 4-이소프로폭시-5-니트로-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.9 g, 82%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0954] 단계 2: 디메틸 4-아미노-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0955] 

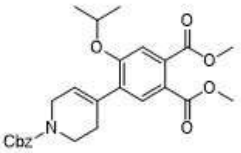
[0956] 에탄올(50 mL) 및 물(5 mL) 중 디메틸 4-이소프로폭시-5-니트로-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.9 g, 9.8 mmol, 1당량) 및 염화암모늄(5.22 g, 97.6 mmol, 10당량)의 혼합물에 철(2.18 g, 39.0 mmol, 4당량)을 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고, 25℃로 냉각시키고 감압 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(w/w = 1/1)(50 mL)에 붓고 15분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 디메틸 4-아미노-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.6 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z: 268.1 $[M+H]^+$.

[0957] 단계 3: 디메틸 4-브로모-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0958] 

[0959] 아세토니트릴(60 mL) 중 디메틸 4-아미노-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.6 g, 9.7 mmol, 1당량) 및 브롬화구리(1.81 g, 12.6 mmol, 1.3당량)의 혼합물에 *터트*-부틸 니트릴(3.0 g, 29.1 mmol, 2.99당량)을 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 반응물을 25℃로 가온시키고 6 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음물(w/w = 1/1)(100 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=20/1 내지 10/1)로 정제하여 디메틸 4-브로모-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.71 g, 53%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 352.7 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 3.91 (s, 3H). 3.88 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.0Hz, 6H).

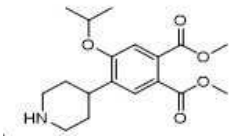
[0960] 단계 4: 디메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0961] 

[0962] 1,4-디옥산(30 mL) 및 물(5 mL) 중 디메틸 4-브로모-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.70 g, 5.1 mmol, 1당량), 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.64 g, 7.7 mmol, 1.5당량), 디터트-부틸(시클로펜틸)포스판; 디클로로팔라듐;철(167 mg, 0.2 mmol, 0.05당량) 및 플루오르화세슘(1.56 g, 10.3 mmol, 2당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합

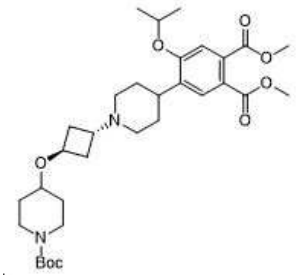
물을 질소 대기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 감압 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(w/w = 1/1)(100 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 5/1)로 정제하여 디메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.2 g, 91%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 468.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (s, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.76 - 5.75 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.59 - 3.57 (m, 2H), 2.41 (br s, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 9H).

[0963] 단계 5: 디메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0964] 

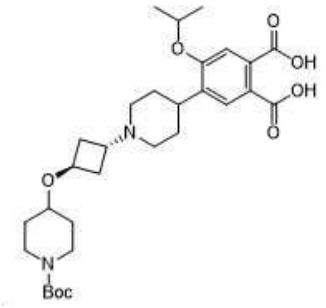
[0965] 테트라하이드로푸란(20 mL) 및 트리플루오로에탄올(20 mL) 중 디메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.2 g, 4.7 mmol, 1당량)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(0.5 g) 및 탄소 상 10% 수산화 팔라듐(0.5 g)을 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 수소(50 psi) 하에 35℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켜 디메틸 4-이소프로폭시-5-(4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.5 g, 95%)를 황색 오일로서 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. MS (ESI) m/z: 336.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.24 - 3.21 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.76 - 2.75 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.65 - 1.64 (m, 2H), 1.39 (d, J= 6.0Hz, 6H), 1.36 (s, 9H).

[0966] 단계 6: 디메틸 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[0967] 

[0968] 아세토니트릴(30 mL) 중 디메틸 4-이소프로폭시-5-(4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(1.5 g, 4.5 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.89 g, 4.7 mmol, 1.05당량)의 혼합물에 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(1.73 g, 13.4 mmol, 3당량)을 첨가하고 질소 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 물(50 mL)을 첨가하고, 25℃에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, 수성상을 아세트산에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.1% TFA)-ACN]; B(%): 25%~55%, 20분)로 정제하여 디메틸 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.1 g, 79%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 589.3 $[M+H]^+$.

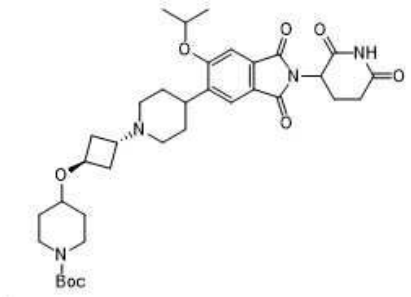
[0969] 단계 7: 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-프탈산의 제조



[0970]

[0971] 테트라하이드로푸란(10 mL), 메탄올(10 mL), 및 물(10 mL) 중 디메틸 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-벤젠-1,2-디카르복실레이트(2.0 g, 3.4 mmol, 1당량)의 혼합물에 수산화칼륨(953 mg, 17.0 mmol, 5당량)을 첨가하고 50℃로 6시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 반응물을 0℃로 냉각시키고, 트리플루오로아세트산으로 pH를 5~6으로 조정하였다. 수성상을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B(%): 30%~60%, 20분)로 정제하여 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-프탈산(1.4 g, 73%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 561.3 $[M+H]^+$.

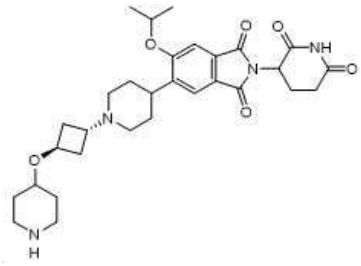
[0972] 단계 8: *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[0973]

[0974] 피리딘(10 mL) 중 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-5-이소프로폭시-프탈산(0.7 g, 1.2 mmol, 1당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(410 mg, 2.5 mmol, 2당량)의 혼합물을 110℃로 가열하고 질소 하에 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 25℃로 냉각시키고, 감압 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산에틸/메탄올 = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(0.7 g, 85%)를 청색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 653.4 $[M+H]^+$.

[0975] 단계 9: 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-이소프로폭시-6-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온의 제조

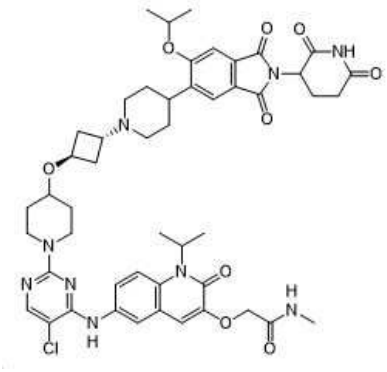


[0976]

[0977] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 1.5 mmol, 1당량)의 혼합물에 염화수소/디옥산(4 M, 20 mL, 52.22당량)을 첨가하고 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 45℃에서 감압 하에 농축시켜

2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-이소프로폭시-6-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온 디하이드로클로라이드를 청색 고형분으로서 수득하였다(0.86 g, 90%). 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/z: 552.69 $[M+H]^+$.

[0978] 단계 10: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

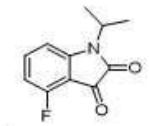
[0979] 

[0980] (메틸설피닐)메탄(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-이소프로폭시-6-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온 디하이드로클로라이드(680 mg, 1.1 mmol, 1당량) 및 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(379.39 mg, 869.6 umol, 0.8당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1 mL, 5.4 mmol, 5당량)을 첨가하고 질소 하에 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시켜 얼음물(w/w = 1/1)(100 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.225% FA)-ACN]; B(%): 15%~45%, 10분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-6-이소프로폭시-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(135 mg, 13%)을 분홍색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 952.4 $[M+H]^+$; ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m, 1H), 5.14 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.92 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.02 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.69 (d, J=8.4Hz, 3H), 2.62 - 3.57 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.93 - 1.76 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

[0981] 화합물 160은 화합물 159와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0982] **실시예 35: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(화합물 161)의 합성**

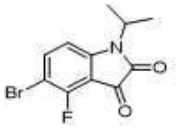
[0983] 단계 1: 4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온의 제조

[0984] 

[0985] DMF(40 mL)의 교반 용액에 4-플루오로인돌린-2,3-디온(5 g, 30 mmol, 1당량) 및 NaH(0.87 g, 36 mmol, 1.2당량)를 질소 대기 하에 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2-요오드프로판(7.7 g, 45 mmol, 1.5당량)을 0℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, HCl로 pH를 5로 조정하였다. 수성층을 EtOAc(100 mL)로 추출하고, 유기층을 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상: 물 중

MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10%에서 50%의 구배; 검출: UV 254 nm)로 정제하여 4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온(3 g, 47%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 208.10.

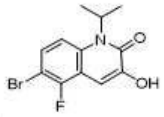
[0986] 단계 2: 5-브로모-4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온의 제조



[0987]

[0988] MeCN(10 mL) 및 물(10 mL) 중 4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온(2 g, 9.6 mmol, 1당량)의 교반 용액에 NBS(2.2 g, 12 mmol, 1.3당량)를 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전된 고형분을 여과에 의해 수집하고 물로 세척하여 5-브로모-4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온(2.1 g, 76%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 285.90.

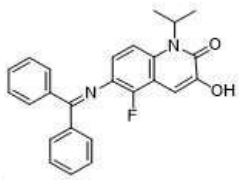
[0989] 단계 3: 6-브로모-5-플루오로-3-하이드록시-1-이소프로필퀴놀린-2-온의 제조



[0990]

[0991] 에탄올 중 5-브로모-4-플루오로-1-이소프로필인돌-2,3-디온(2.1 g, 7.3 mmol, 1당량) 및 TEA(1.5 g, 14.6 mmol, 2당량)의 교반 용액에 $TMSCHN_2$(0.84 g, 7.3 mmol, 1당량)를 질소 대기 하에 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2/PE = 8:1)로 정제하여 6-브로모-5-플루오로-3-하이드록시-1-이소프로필퀴놀린-2-온(1.2 g, 54%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 300.25.

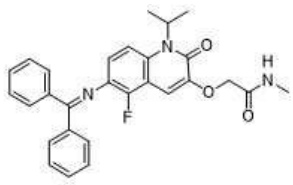
[0992] 단계 4: 2-({6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드)의 제조



[0993]

[0994] THF(15 mL) 중 6-브로모-5-플루오로-3-하이드록시-1-이소프로필퀴놀린-2-온(700 mg, 2.3 mmol, 1당량) 및 디페닐메탄이민(422 mg, 2.3 mmol, 1당량)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(448 mg, 4.6 mmol, 2당량), BINAP(290 mg, 0.46 mmol, 0.2당량), 및 $Pd_2(dba)_3$(213. mg, 0.2 mmol, 0.1당량)을 첨가하였다. 질소 대기 하에 90℃에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10:1)로 정제하여 6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-3-하이드록시-1-이소프로필퀴놀린-2-온(470 mg, 50%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 401.20.

[0995] 단계 5: 2-({6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

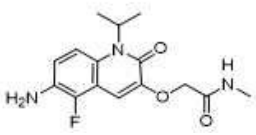


[0996]

[0997] DMF(2 mL) 중 6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-3-하이드록시-1-이소프로필퀴놀린-2-온(420 mg, 1.0 mmol, 1당량) 및 2-브로모-N-메틸아세트아미드(159 mg, 1 mmol, 1당량)의 교반 용액에 K_2CO_3(289 mg, 2 mmol, 2

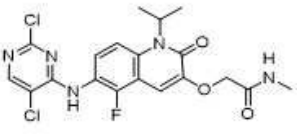
당량)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 얼음처럼 차가운 물에 현탁시키고, 여과에 의해 고형분을 수집하여 2-({6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드(350 mg, 70%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 472.15.

[0998] 단계 6: 2-[(6-아미노-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드의 제조

[0999] 

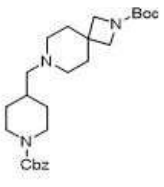
[1000] MeOH(5 mL) 중 2-({6-[(디페닐메틸리덴)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드(350 mg, 0.7 mmol, 1당량) 및 NaOAc(61 mg, 0.7 mmol, 1당량)의 교반 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(154 mg, 2.2 mmol, 3당량)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2:MeOH = 96%)로 정제하여 2-[(6-아미노-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(150 mg, 65%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 308.20.

[1001] 단계 7: 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[1002] 

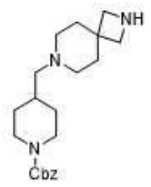
[1003] 10 mL 밀봉 튜브에 2-[(6-아미노-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(320 mg, 1 mmol, 1당량) 및 2,4,5-트리클로로피리미딘(381 mg, 2 mmol, 2당량), BuOH(5 mL), 및 DIEA(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 PE에 현탁시키고, 여과하고, 필터 케이크를 PE로 세척하여 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드(420 mg, 88%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 454.25.

[1004] 단계 8: 터트-부틸 7-([1-[(벤질옥시)카르보닐]피페리딘-4-일]메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 제조

[1005] 

[1006] DCM(100 mL) 중 터트-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(10.0 g, 44.2 mmol, 1.00당량)의 교반 용액에 벤질 4-포르밀피페리딘-1-카르복실레이트(10.93 g, 44.2 mmol, 1.00당량)를 질소 대기 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에 25℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$(28.1 g, 132.5 mmol, 3.00당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeOH, 20분 동안 10%에서 60%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 7-([1-[(벤질옥시)카르보닐]피페리딘-4-일]메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(20 g, 98%)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 458.29 [MH^+].

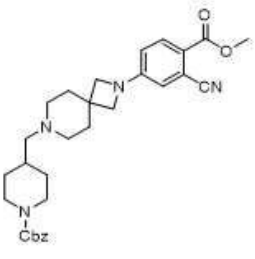
[1007] 단계 9: 벤질 4-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸}피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1008]

[1009] DCM(60 mL) 중 터트-부틸 7-({1-[(벤질옥시)카르보닐]피페리딘-4-일}메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(5.5 g, 1당량)의 교반 용액에 TFA(15 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 수성 Na_2CO_3(10 mL)을 첨가하여 잔류물의 PH를 8로 조정하고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL)로 세척하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 벤질 4-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸}피페리딘-1-카르복실레이트를 황색 고형분으로서 수득하였다(3.46 g, 80%). MS (ESI): *m/z* 357.5 $[M+H]^+$.

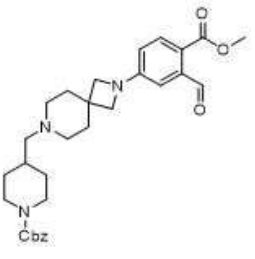
[1010] 단계 10: 벤질 4-([2-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1011]

[1012] DMSO(10 mL) 중 벤질 4-[2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 2.8 mmol, 1.0당량) 및 메틸 2-시아노-4-플루오로벤조에이트(0.75 g, 0.004 mmol, 1.5당량)의 교반 혼합물에 DIEA(1.0 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 실온으로 냉각시키고, 물(100 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 아세토니트릴/NH_4HCO_3, 25분에 걸쳐 10% 내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 벤질 4-([2-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 55%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 517.20 $[M+H]^+$.

[1013] 단계 11: 벤질 4-([2-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

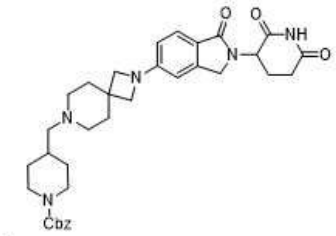


[1014]

[1015] 피리딘(40 mL), AcOH(20 mL), 및 물(20 mL) 중 벤질 4-([2-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(800.0 mg, 1.5 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 레이니 니켈(454.4 mg, 7.7 mmol, 5.0당량) 및 저인산나트륨(1362.3 mg, 15.5 mmol, 10.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 CH_2Cl_2(2 x 100 mL)로 세척하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 아세토니트릴/NH_4HCO_3, 25분에 걸쳐 10% 내지 60%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 벤질 4-([2-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-

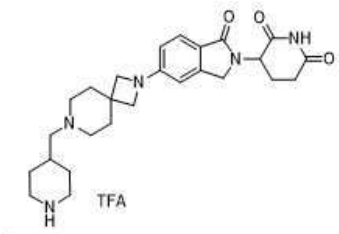
2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 50%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1016] 단계 12: 벤질 4-([2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1017] 

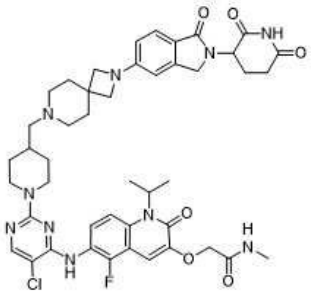
[1018] DCE(20 mL)/MeOH(4 mL)와 HOAc(2 방울) 중 벤질 4-([2-[3-포르밀-4-(메톡시카보닐)페닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카복실레이트(400.0 mg, 0.8 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 3-아미노피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(190.0 mg, 1.2 mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 35℃에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물에 $NaBH_3CN$(145.1 mg, 2.3 mmol, 3당량)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반한 다음, 물(50 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L) NH_4HCO_3, 25분 동안 10% 내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 벤질 4-([2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(270 mg, 58%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 600.30 $[M+H]^+$.

[1019] 단계 13: 3-[1-옥소-5-[7-(피페리딘-4-일메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-3H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온의 제조

[1020] 

[1021] TFA(5 mL) 중 벤질 4-([2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(270.0 mg, 0.4 mmol, 1.0당량)의 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 3-[1-옥소-5-[7-(피페리딘-4-일메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-3H-이소인돌-2-일]피페리딘-2,6-디온, 트리플루오로아세트산(200 mg, 95%)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 466.4 $[M+H]^+$.

[1022] 단계 14: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조



[1023]

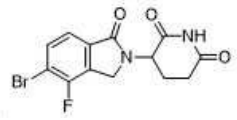
[1024] 10 mL 밀봉 튜브에 3-{1-옥소-5-[7-(피페리딘-4-일메틸)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]-3H-이소인돌-2-일}피페리딘-2,6-디온(200 mg, 0.4 mmol, 1당량) 및 2-({6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드(195 mg, 0.4 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIEA(0.5 mL) 및 DMSO(5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 추가로 교반하였다. 미정제 물질을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분에 걸쳐 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(75.2 mg, 19%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50-6.48 (m, 2H), , 5.06-5.04 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33-4.19 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 5H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 5H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 2H); MS (ESI): m/z 881.45 $[M+H]^+$.

[1025] 화합물 169와 171은 화합물 161와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1026] 화합물 172와 173은 화합물 159 및 161과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1027] **실시예 36: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(화합물 162)의 합성**

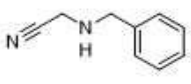
[1028] 단계 1: 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1029]

[1030] 아세토니트릴 중 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-플루오로벤조에이트(1.15 g, 3.5 mmol, 1당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(0.45 g, 3.5 mmol, 1당량)의 교반 용액에 TEA(1 mL)를 질소 대기 하에 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 아세트산에 질소 대기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 상기 혼합물에 얼음물을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(650 mg, 54%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 340.95 $[M+H]^+$.

[1031] 단계 2: 2-(벤질아미노)아세토니트릴의 제조

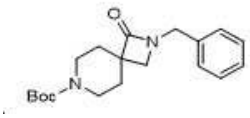


[1032]

[1033] 500 mL 아세토니트릴 중 벤질아민(30 g, 279.9 mmol, 1.00당량) 및 클로로아세토니트릴(21 g, 279.9 mmol, 1.0당량)의 용액에 K_2CO_3(46.5 g, 335.8 mmol, 1.2당량)을 첨가하였다. 반응물을 대기 하에 60℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정

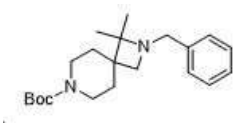
제하여 2-(벤질아미노)아세토니트릴(36.0 g, 88%)을 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 147.35 $[M+H]^+$.

[1034] 단계 3: 터트-부틸 2-벤질-1-옥소-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조

[1035] 

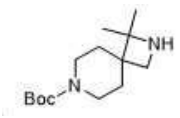
[1036] 1L 둥근 바닥 플라스크에서, THF(300 mL) 중 1-터트-부틸 4-에틸 피페리딘-1,4-디카르복실레이트(68.02 g, 264.3 mmol, 1.0당량)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드(THF 중 2 M, 247 mL, 2당량)를 N_2 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 60분 동안 교반한 다음, 100 mL THF 중 2-{[(3Z)-2-메틸리덴펜트-3-엔-1-일]아미노}아세토니트릴(36 g, 264.3 mmol, 1.00당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 60분 동안 교반하고, 60분에 걸쳐 실온까지 서서히 가온시키고, 6시간 동안 추가로 계속 교반하였다. NH_4Cl(200 mL)로 반응물을 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 PE/EA(2:1)로 용리시켜 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 터트-부틸 2-벤질-1-옥소-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(26.2 g, 32%)를 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 331.35 $[M+H]^+$.

[1037] 단계 4: 터트-부틸 2-벤질-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조

[1038] 

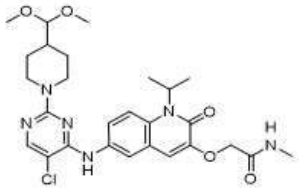
[1039] 1-L 둥근 바닥 플라스크에서, 실온의 DCM(500 mL) 중 터트-부틸 2-벤질-1-옥소-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(26.2 g, 78.7 mmol, 1.00당량) 및 2,6-디-터트-부틸-4-메틸피리딘(19.54 g, 95.1 mmol, 1.2당량)의 용액에 트리플루오로메탄설폰산 무수물(26.84 g, 95.1 mmol, 1.2당량)을 N_2 대기 하에 -78℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, 50 mL DCM 중 MeMgBr(3M Et_2O 중, 28.15 g, 236.0 mmol, 3.0당량)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다(30분에 걸쳐 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 추가로 계속 교반하였다). 실온에서 포화 NH_4Cl(수성)(100 mL)로 반응물을 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분 동안 5% 내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(2.7 g, 10%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 345.30 $[M+H]^+$.

[1040] 단계 5: 터트-부틸 1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조

[1041] 

[1042] 압력 탱크에서, 15 mL MeOH 중 터트-부틸 2-벤질-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.8 g, 5.2 mmol, 1.0당량)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(0.37g,2.6mmol,0.5당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 psi의 수소 압력 하에 40℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(1.3 g, 98%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 255.35 $[M+H]^+$.

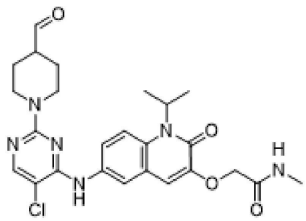
[1043] 단계 6: 2-[6-(5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드의 제조



[1044]

[1045] 10 mL DMSO 중 2-(6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(2 g, 4.6 mmol, 1.00당량) 및 4-(디메톡시메틸)피페리딘(1.09 g, 6.9 mmol, 1.5당량)의 교반 혼합물에 DIEA(2.40 mL, 13.8 mmol, 3당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 냉수를 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척하여 2-[6-(5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드(2.45 g, 96%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

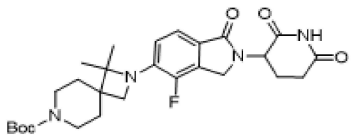
[1046] 단계 7: 2-((6-((5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1047]

[1048] 50-mL 둥근 바닥 플라스크에서 2-[[6-([5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일]아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시]-N-메틸아세트아미드(220 mg), 물(1.0 mL), TFA(2.0 mL), 및 DCM(4.0 mL)을 합쳤다. 생성된 혼합물을 대기 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-[(6-[[5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(202 mg)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

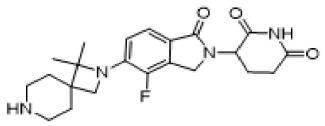
[1049] 단계 8: 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[1050]

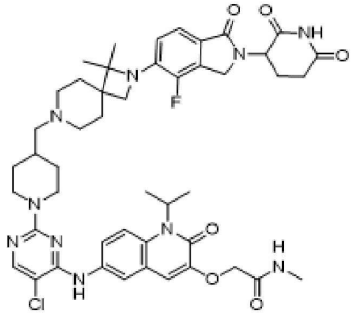
[1051] DMF(5 mL) 중 터트-부틸 1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(450.0 mg, 1.8 mmol, 1.0당량) 및 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(603.5 mg, 1.8 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-피콜린(148.8 mg, 0.2 mmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(1729.2mg,5.3mmol,3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 미정제 물질을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(420 mg, 45%)를 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 513.25 $[M+H]^+$.

[1052] 단계 9: 3-(5-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1053] 

[1054] *t*-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(420.0 mg, 0.8 mmol, 1.0당량) 및 TMSOTf(544.2 mg, 2.5 mmol, 3.0당량)를 실온에서 DCM(12 mL)에 용해시켰다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 3-(5-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(362 mg, 미정제)을 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 415.25 $[M+H]^+$.

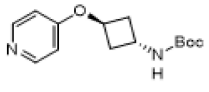
[1055] 단계 10: 2-[6-(5-클로로-2-[4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드의 제조

[1056] 

[1057] 3-(5-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(169.0 mg, 0.4 mmol, 1.0당량) 및 2-[(6-[5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(209.2 mg, 0.4 mmol, 1.0당량)를 DCE(15 mL)에서 합쳤다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, $NaBH(OAc)_3$(259.3mg,1.2mmol,3.0당량)을 첨가하고, 질소 대기 하에 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고, 혼합물을 CH_2Cl_2/MeOH(10:1,3x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 60%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-[6-(5-클로로-2-[4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드(77.6 mg, 21%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.42-5.10 (m, 1H), 5.04 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, *J* = 16.8 Hz, 3H), 4.26 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.83-2.70 (s, 5H), 2.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.02 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 911.40 $[M+H]^+$.

[1058] **실시예 37: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 163)의 합성**

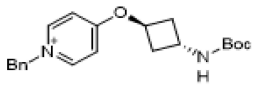
[1059] 단계 1: *터트*-부틸 N-[3-(4-피리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트의 제조

[1060] 

[1061] 톨루엔(200 mL) 중 *터트*-부틸 N-(3-하이드록시시클로부틸)카르바메이트(28.5 g, 152.2 mmol, 1당량), 피리딘-

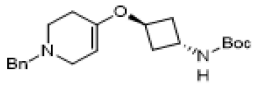
4-올(21.71 g, 228.3 mmol, 1.5당량), 및 트리페닐포스핀(99.81 g, 380.5 mmol, 2.5당량)의 용액에 디-이소프로필 아조디카르복실레이트(67.71 g, 334.9 mmol, 65.1 mL, 2.2당량)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 110℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 0:1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 석유 에테르/아세트산에틸(3/1, 300 mL)에 추가로 현탁시키고, 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 5%~35%, 25분)로 정제하여 *터트*-부틸 N-[3-(4-피리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트(32.1 g, 79%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 265.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 8.43 - 8.29 (m, 2H), 7.31 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.20 - 3.99 (m, 1H), 2.46 - 2.25 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

[1062] 단계 2: *터트*-부틸 N-[3-(1-벤질피리딘-1-윰-4-일)옥시시클로부틸]카르바메이트의 제조

[1063] 

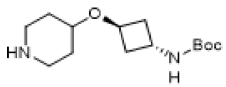
[1064] 톨루엔 (320 mL) 중 *터트*-부틸 N-[3-(4-피리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트(32.1 g, 121.4 mmol, 1당량)의 용액에 브롬화 벤질(22.85 g, 133.6 mmol, 15.9 mL, 1.1당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 삼차 부틸 에테르(500 mL)로 분쇄하고 진공 하에 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올로 용해시키고 진공 하에 농축시켜 *터트*-부틸 N-[3-(1-벤질피리딘-1-윰-4-일)옥시시클로부틸]카르바메이트(45 g, 미정제)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1065] 단계 3: *터트*-부틸 N-[3-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]시클로부틸]카르바메이트의 제조

[1066] 

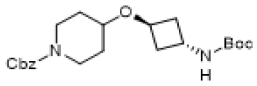
[1067] 에탄올(700 mL) 중 *터트*-부틸 N-[3-(1-벤질피리딘-1-윰-4-일)옥시시클로부틸]카르바메이트(45 g, 126.6 mmol, 1당량)의 용액에 수소화붕소나트륨(7.18 g, 189.9 mmol, 1.5당량)을 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 염화암모늄 용액(200 mL)으로 퀀칭시키고, 25℃에서 10분 동안 교반하고, 물(300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 에탄올을 제거하고, 잔류물을 아세트산에틸(2 x 300 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 1:2)로 정제하여 *터트*-부틸 N-[3-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]시클로부틸]카르바메이트(30.5 g, 67%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 7.32 - 7.28 (m, 4H), 7.23 (dt, *J* = 2.8, 5.6 Hz, 2H), 4.42 (br t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.05 (br s, 2H), 1.36 (s, 9H).

[1068] 단계 4: *터트*-부틸 N-[3-(4-피리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트의 제조

[1069] 

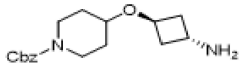
[1070] 테트라하이드로푸란(400 mL) 및 에탄올(600 mL) 중 *터트*-부틸 N-[3-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]시클로부틸]카르바메이트(30.5 g, 85.1 mmol, 1당량)의 용액에 탄소 상 5% 팔라듐(10 g) 및 탄소 상 5% 수산화팔라듐(10 g)을 질소 하에 첨가하였다. 반응물을 수소 하에(50 psi) 30℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공 하에 농축시켜 *터트*-부틸 N-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트(20.41 g, 미정제)를 연녹색 검으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.73 (br d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.39 - 3.24 (m, 1H), 3.07 (td, *J* = 4.0, 12.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 2.15 (br dd, *J* = 6.0, 10.8 Hz, 2H), 1.86 (br s, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 11H).

[1071] 단계 5: 벤질 4-[3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1072] 

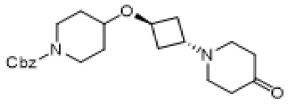
[1073] 테트라하이드로푸란(230 mL) 중 *터트*-부틸 N-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]카르바메이트(20.41 g, 75.5 mmol, 1당량) 및 클로로포름산벤질(15.45 g, 90.6 mmol, 12.9 mL, 1.2당량)의 용액에 중탄산나트륨(1 M, 226.5 mL, 3당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 용액을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 물(15 mL)로 희석하고 아세트산에틸(20 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 1:2)로 정제하여 벤질 4-[3-(*터트*-부톡시카르보닐아미노)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(25.8 g, 84%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,400MHz,$CDCl_3$) δ 7.38 - 7.29 (m, 5H), 5.12 (s, 2H), 4.94 - 4.70 (m, 1H), 4.32 - 4.17 (m, 1H), 3.97 - 3.79 (m, 2H), 3.43 (tt, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 3.2, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.77 (br dd, *J* = 2.8, 7.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1074] 단계 6: 벤질 4-(3-아미노시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1075] 

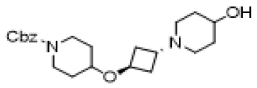
[1076] 염화수소/메탄올(4 M, 230 mL, 14당량) 중 벤질 4-[3-(*터트* -부톡시카르보닐아미노)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(25.8 g, 63.8 mmol, 1당량)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 벤질 4-(3-아미노시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드(21.8 g, 미정제)를 백색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1077] 단계 7: 2-[[6-[[5-클로로-2-[2-[[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]메틸]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

[1078] 

[1079] 에탄올(200 mL) 및 물(200 mL) 중 벤질 4-(3-아미노시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트 하이드로클로라이드(21.8 g, 64.0 mmol, 1당량) 및 1,1-디메틸-4-옥소피페리딘-1-윰 요오드화물(27.41 g, 107.4 mmol, 1.7당량)의 용액에 탄산칼륨(10.96 g, 79.3 mmol, 1.2당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 0:1)로 정제하여 벤질 4-[3-(4-옥소-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(8.89 g, 36%)를 연황색 검으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 405.3 $[M+H_2O+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.22 (br t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.87 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.47 (tt, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 3.15 (ddd, *J* = 3.6, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 4H), 2.51 - 2.42 (m, 4H), 2.40 - 2.06 (m, 4H), 1.80 (br d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 2H).

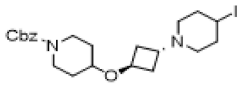
[1080] 단계 8: 벤질 4-[3-(4-하이드록시-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1081] 

[1082] 에탄올 (250 mL) 중 벤질 4-[3-(4-옥소-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(18.9 g, 48.9 mmol, 1당량)의 용액에 수소화붕소나트륨(2 g, 52.9 mmol, 1.08당량)을 0℃에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였

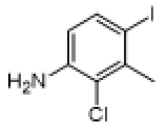
다. 포화 수성 염화암모늄(30 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응 혼합물을 퀀칭시킨 다음, 물(30 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 역상 HPLC(물(0.225% FA) - ACN)로 정제하여 벤질 4-[3-(4-하이드록시-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트 포름산염(18.3 g, 86%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.19 (br s, 1H), 3.87 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.14 (ddd, J = 3.2, 9.6, 13.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.35 - 2.02 (m, 5H), 2.04 - 1.71 (m, 6H), 1.57 - 1.34 (m, 4H).

[1083] 단계 9: 벤질 4-[3-(4-요오드-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1084] 

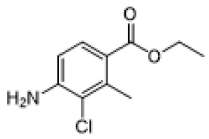
[1085] 톨루엔(25 mL) 중 벤질 4-[3-(4-하이드록시-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.6 mmol, 1당량), 이미다졸(526 mg, 7.7 mmol, 3당량), 트리페닐포스핀(1.35 g, 5.2 mmol, 2당량), 및 요오드(980 mg, 3.9 mmol, 1.5당량)의 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취 역상 HPLC(물(0.225% FA) - ACN)로 정제하여 벤질 4-[3-(4-요오드-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(0.76 g, 59%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.54 - 4.01 (m, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 2H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.75 - 2.35 (m, 3H), 2.26 - 2.07 (m, 7H), 1.79 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 4H).

[1086] 단계 10: 2-클로로-4-요오드-3-메틸-아닐린의 제조

[1087] 

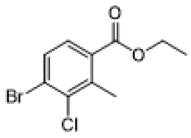
[1088] 디클로로메탄(200 mL) 중 2-클로로-3-메틸-아닐린(10 g, 70.6 mmol, 1당량)의 용액에 1-요오드피롤리딘-2,5-디온(15.89 g, 70.6 mmol, 1당량)을 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30℃로 가온시키고 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 붓고 5 분 동안 교반하였다. 수성상을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=10/1, 5/1)로 정제하여 2-클로로-4-요오드-3-메틸-아닐린(4.8 g, 25%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 267.7 $[M+H]^+$.

[1089] 단계 11: 에틸 4-아미노-3-클로로-2-메틸-벤조에이트의 제조

[1090] 

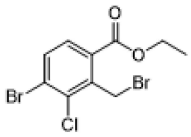
[1091] 에탄올(80 mL) 중 2-클로로-4-요오드-3-메틸-아닐린(4.8 g, 17.9 mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(3.63 g, 35.9 mmol, 5.0 mL, 2당량)의 용액에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드(1.26 g, 1.8 mmol, 0.1당량)를 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고 CO로 수차례 퍼징하였다. 그런 다음, 혼합물을 CO 하에(50 psi) 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 40℃에서 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10:1 내지 2/1)로 정제하여 에틸 4-아미노-3-클로로-2-메틸-벤조에이트(1.15 g, 30%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1092] 단계 12: 에틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸-벤조에이트의 제조

[1093] 

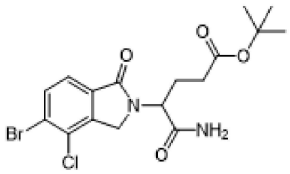
[1094] 아세토니트릴(50 mL) 중 에틸 4-아미노-3-클로로-2-메틸-벤조에이트(1.2 g, 5.6 mmol, 1당량) 및 브로모코퍼(1.21 g, 8.4 mmol, 1.5당량)의 혼합물에 터트-부틸 니트릴(1.74 g, 16.8 mmol, 3당량)을 질소 하에 0℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=10/1, 2/1)로 정제하여 에틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸-벤조에이트(1.42 g, 미정제)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1095] 단계 13: 에틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로-벤조에이트의 제조

[1096] 

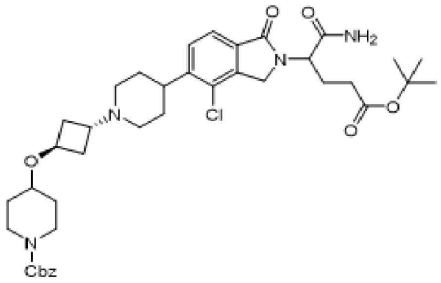
[1097] 사염화탄소(15 mL) 중 에틸 4-브로모-3-클로로-2-메틸-벤조에이트(1.2 g, 4.3 mmol, 1당량) 및 NBS(1.15 g, 6.5 mmol, 1.5당량)의 혼합물에 AIBN(355 mg, 2.2 mmol, 0.5당량)을 질소 하에 80℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 20℃로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 30/1, 5/1)로 정제하여 에틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로-벤조에이트(1.42 g, 92%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.70 - 7.53 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

[1098] 단계 14: *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트의 제조

[1099] 

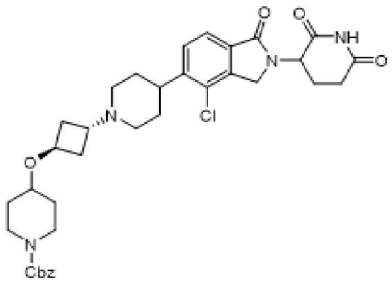
[1100] N,N-디메틸포름아미드(15 mL) 중 에틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-클로로-벤조에이트(1.41 g, 4.0 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(960 mg, 4.8 mmol, 1.2당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.53 g, 11.9 mmol, 3당량)을 40℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반한 다음, 100℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 0/1)로 정제하여 *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(1.51 g, 88%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 455.3 $[M+Na]^+$.

[1101] 단계 15: 벤질 4-[3-[4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1102] 

[1103] 교반 막대가 구비된 15 mL 바이알에 1,2-디메톡시에탄(5 mL) 중 *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(285 mg, 0.7 mmol, 1.3당량), 벤질 4-[3-(4-요오드-1-피페리딜)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.6 mmol, 1당량), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(7mg,0.01mmol,0.01당량), 니켈(II)(4,4'-디-터트-부틸-2,2'-바이피리딘)디클로라이드(1 mg, 0.003 mmol, 0.005당량), 비스(트리메틸실릴)실릴-트리메틸실란(149 mg, 0.6 mmol, 0.2 mL, 1당량), 및 탄산나트륨(127 mg, 1.2 mmol, 2당량)을 질소 하에 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 냉각 팬이 구비된 34 W 청색 LED 램프로 (7 cm 거리에서) 조사하여 14시간 동안 반응 온도를 25℃로 유지시켰다. 혼합물을 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1, 0/1)로 정제하여 벤질 4-[3-[4-[2-(4-터트-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(130 mg, 30%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 723.5 $[M+H]^+$.

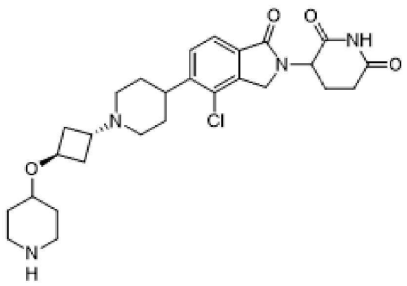
[1104] 단계 16: 벤질 4-[3-[4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1105]

[1106] 아세토니트릴(10 mL) 중 벤질 4-[3-[4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-클로로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 0.3 mmol, 1당량)의 혼합물에 (1*R*)-(-)-10-캄포 설폰산(401 mg, 1.7 mmol, 5당량)을 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 감압 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 얼음물(50 mL)에 붓고 고형 탄산수소나트륨으로 pH를 7~8로 조정하고, 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 벤질 4-[3-[4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(220 mg, 98%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 649.5 $[M+H]^+$.

[1107] 단계 17: 3-[4-클로로-1-옥소-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 제조

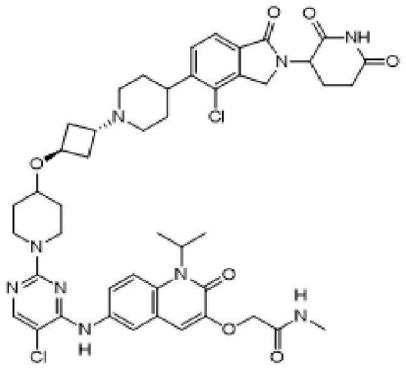


[1108]

[1109] 트리플루오로아세트산(2 mL) 중 벤질 4-[3-[4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(220 mg, 0.3 mmol, 1.0당량)의 혼합물에 트리플루오로메탄설폰산(0.1 mL, 1.1 mmol, 3.34당량)을 질소 하에 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 25℃로 가온하고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 1%~25%, 10분)로 정제하여 3-[4-클로로-1-옥소-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온 포름산염(120 mg, 63%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 515.0

$[M+H]^+$.

[1110] 단계 18: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

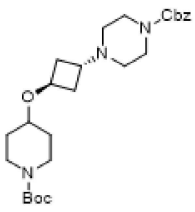


[1111]

[1112] (메틸설피닐)메탄(3 mL) 중 3-[4-클로로-1-옥소-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온 포름산염(120 mg, 0.2 mmol, 1당량) 및 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(83 mg, 0.2 mmol, 0.9당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(138 mg, 1.1 mmol, 5당량)을 질소 하에 25℃에서 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 100℃로 가열하고 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석하고, 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(FA)-ACN];B(%): 10%~40%,10분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(63.5 mg, 30%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 914.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$DMSO_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 - 7.95 (m, 2H), 7.70 - 7.68 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.50 - 5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, *J* = 5.2 Hz, 13.6Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 (d, *J* =17.6Hz, 1H), 4.32 (d, *J* =17.6 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.69 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 1H), 2.20 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 2.00 (m, 3H), 1.85 - 1.66 (m, 8H), 1.58 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.35 (m, 2H).

[1113] **실시예 38: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 164)의 합성**

[1114] 단계 1: 벤질 4-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-카르복실레이트의 제조

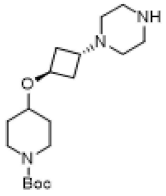


[1115]

[1116] 디메틸 설폭시드(2 mL) 중 벤질 피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 4.5 mmol, 0.9 mL, 1당량)의 용액에 *N,N* -디이소프로필에틸아민(1.76 g,13.6 mmol, 2.37 mL, 3당량) 및 터트-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.83 g, 4.5 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 35℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (0.225% FA) - ACN]; B(%): 30%~50%, 15분)로 정제하여 벤질 4-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-카르복실레이트(2 g, 93%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 474.3 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.91 - 3.76

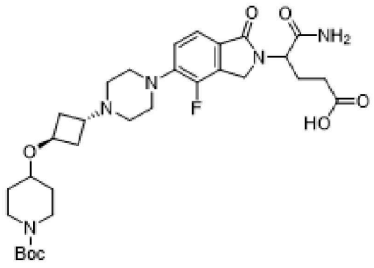
(m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 3.43 (tt, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 3.02 (br s, 2H), 2.92 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.34 (br s, 4H), 2.21 (td, *J* = 6.0, 12.4 Hz, 2H), 2.11 (dt, *J* = 4.0, 8.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 11H).

[1117] 단계 2: *터트*-부틸 4-(3-피페라진-1-일시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1118] 

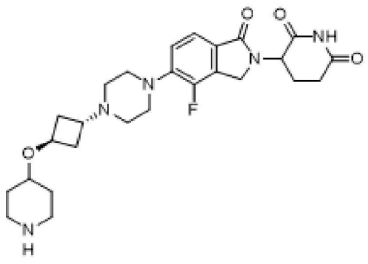
[1119] 트리플루오로에틸알코올(10 mL) 중 벤질 4-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-카복실레이트(2 g, 4.2 mmol, 1당량)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(100 mg)을 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 수소(15 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 여과하고 감압 하에 농축시켜 *터트*-부틸 4-(3-피페라진-1-일시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 98%)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1120] 단계 3: 5-아미노-4-[5-[4-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-일]-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜탄산의 제조

[1121] 

[1122] *N,N* -디메틸포름아미드(8 mL) 중 3-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(700 mg, 2.1 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4-(3-피페라진-1-일시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(835 mg, 2.5 mmol, 1.2당량)의 혼합물에 탄산세슘(2.01 g, 6.2 mmol, 3당량) 및 Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-피콜린(100 mg, 0.1 mmol, 0.05당량)을 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 20℃로 냉각시키고, 얼음물(30 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 반분취 역상 HPLC(TFA 조건; 이동상: [물(0.1% TFA) - ACN]; B(%): 20%~50%, 18분)로 정제하여 5-아미노-4-[5-[4-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-일]-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜탄산(620 mg, 49%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 618.5 $[M+1]^+$.

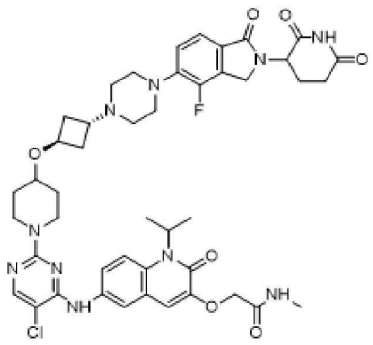
[1123] 단계 4: 3-[4-플루오로-1-옥소-5-[4-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]피페라진-1-일]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온의 제조

[1124] 

[1125] 아세토니트릴(13 mL) 중 5-아미노-4-[5-[4-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]피페라진-1-일]-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜탄산(297 mg, 0.5 mmol, 1당량) 및 (1*R*)-(-)-10-캄포설폰

산(335 mg, 1.4 mmol, 3당량)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 반분취 역상 HPLC(FA 조건; 이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 0%~20%, 7분)로 정제하여 3-[4-플루오로-1-옥소-5-[4-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]피페라진-1-일]이소인돌린-2-일]피페리딘-2,6-디온(160 mg, 67%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 500.4 $[M+1]^+$.

[1126] 단계 5: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[7-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

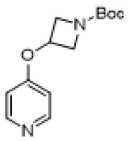
[1127] 

[1128] 디메틸 설폭시드(4 mL) 중 3-[4-플루오로-1-옥소-5-[4-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]피페라진-1-일]이소인돌린 -2-일]피페리딘-2,6-디온(160 mg, 0.3 mmol, 1당량), 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(154 mg, 0.4 mmol, 1.1당량), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.17 mL, 3당량)의 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(30 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 반분취 역상 HPLC(FA 조건; 이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 15%~45%, 7분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(49.5 mg, 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) m/z: 899.3 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 3H), 4.31 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 3H), 3.24 (br d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.14 (br s, 4H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 5H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.98 (br dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 2H).

[1129] 화합물 175, 176, 178, 및 182는 화합물 164와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1130] **실시예 39: 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 벤질 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 165)의 합성**

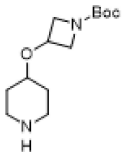
[1131] 단계 1: 터트-부틸 3-(피리딘-4-일옥시)아제티딘-1-카르복실레이트의 제조

[1132] 

[1133] 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 피리딘-4-올(4 g, 42.1 mmol, 1당량), 터트-부틸 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(7.29 g, 42.1 mmol, 1당량)의 용액에 트리페닐포스핀(16.55 g, 63.1 mmol, 1.5당량) 및 디-이소프로필 아조디카르복실레이트(12.76 g, 63.1 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(100 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유

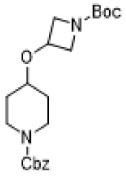
기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-고성능 액체 크로마토그래피(이동상: [물(0.225% 포름산)-아세토니트릴]; B(%): 5%~30%, 25분)로 정제하여 터트-부틸 3-(4-피리딜옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(9 g, 79%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 251.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 8.48-8.32(m,2H),6.94-6.81(m,2H),5.11-5.06(m,1H),4.41-4.27(m,2H),3.88-3.75(m,2H),1.39(s,9H).

[1134] 단계 2: 터트-부틸 3-(피페리딘-4-일옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 제조

[1135] 

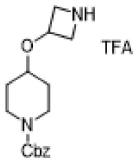
[1136] 아세트산(80 mL) 중 터트-부틸 3-(4-피리딜옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(8 g, 32.0 mmol, 1당량)의 용액에 이산화백금(1.45 g, 6.4 mmol, 0.2당량)을 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 수소(50 psi) 하에 70℃에서 24시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 3-(4-피페리딜옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 아세트산(14 g, 미정제)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1137] 단계 3: 벤질 4-((1-(터트-부톡시카르보닐)아제티딘- 3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1138] 

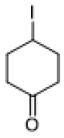
[1139] 디클로로메탄(100 mL) 중 터트-부틸 3-(4-피페리딜옥시)아제티딘-1-카르복실레이트 아세트산(10 g, 31.6 mmol, 1당량)의 용액에 트리에틸아민(15.99 g, 158.0 mmol, 5당량)을 0℃에서 첨가하고 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 디클로로메탄(30 mL) 중 벤질 (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트(9.45 g, 37.9 mmol, 1.2당량)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(60 mL)로 희석하고 디클로로메탄(2 x 120 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0~7% 아세트산에틸/석유 에테르, 60 mL/분)로 정제하여 벤질 4-(1-터트-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)옥시피페리딘-1-카르복실레이트(10.3 g, 83%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.44 - 7.28 (m, 5 H), 5.13 (s, 2 H), 4.39 - 4.27 (m, 1 H), 4.12 - 4.10 (m, 2 H), 3.84 - 3.81 (m, 4 H), 3.49 - 3.48 (m, 1 H), 3.23 - 3.16 (m, 2 H), 1.78 (s, 2 H), 1.57 - 1.48 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H).

[1140] 단계 4: 벤질 4-(아제티딘-3-일옥시)피페리딘-1- 카르복실레이트의 제조

[1141] 

[1142] 디클로로메탄(75 mL) 중 벤질 4-(1-터트-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)옥시피페리딘-1-카르복실레이트(7.5 g, 19.2 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(11.55 g, 101.3 mmol, 5.27당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 벤질 4-(아제티딘-3-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 트리플루오로아세트산(7.8 g, 미정제)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 290.8 $[M+H]^+$.

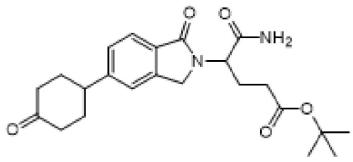
[1143] 단계 5: 4-요오드시클로헥사논의 제조



[1144]

[1145] 테트라하이드로푸란(150 mL) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(11 g, 69.5 mmol, 1당량) 및 이미다졸(5.68 g, 83.4 mmol, 1.2당량), 트리페닐 포스핀(21.89 g, 83.4 mmol, 1.2당량)의 혼합물을 질소 하에 5℃로 냉각시켰다. 그런 다음, 내부 온도를 5~12℃로 유지하면서, 테트라하이드로푸란(100 mL) 중 요오드(21.18 g, 83.4 mmol, 1.2당량)의 용액을 이 혼합물에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 25℃로 가온시키고 25℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 아세트산에틸(200 mL)로 희석하고, 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1, 5/1)로 정제하여 4-요오드시클로헥산온(1.2 g, 8%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.52 (s, 1H), 2.53 - 2.50 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 2H).

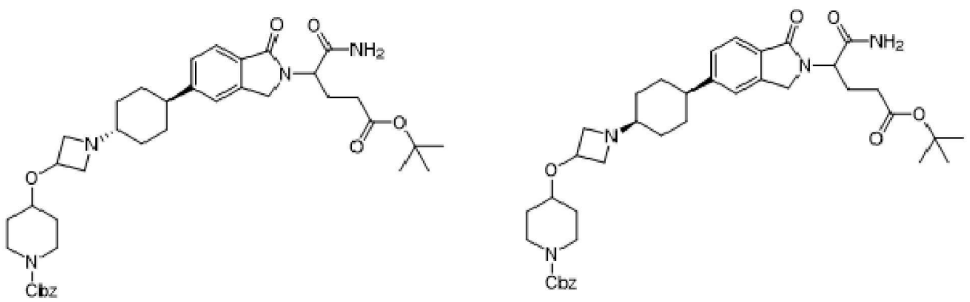
[1146] 단계 6: *터트*-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4-옥소시클로헥실)이소인돌린-2-일]펜타노에이트의 제조



[1147]

[1148] 교반 막대가 구비된 15 mL 바이알에, 글리콜 디메틸 에테르(20 mL) 중 *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(2 g, 5.0 mmol, 1당량), 4-요오드시클로헥산온(1.47 g, 6.5 mmol, 1.3당량), 비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐(1+);4-*터트*- 부틸-2-(4-터트-부틸-2-피리딜)피리딘;헥사플루오로포스페이트(56 mg, 0.05 mmol, 0.01당량), 디클로로니켈;1,2-디메톡시에탄(6 mg, 0.03 mmol, 0.005당량), 비스(트리메틸실릴) 실릴-트리메틸-실란(1.25 g, 5.0 mmol, 1.6 mL, 1당량), 및 탄산나트륨(1.07 g, 10.1 mmol, 2당량)을 첨가하였다. 바이알을 질소 하에 밀봉하였다. 반응물을 교반하고 냉각 팬이 구비된 34 W 청색 LED 램프로 (7 cm 거리에서) 조사하여 14시간 동안 반응 온도를 25℃로 유지시켰다. 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔(디클로로메탄/메탄올 = 100/1 내지 10/1)을 이용해 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 *터트*-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4-옥소시클로헥실)이소인돌린-2-일]펜타노에이트를 황색 고형분으로서 수득하였다(1.4 g, 67%). MS (ESI) *m/z*: 415.9 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H),4.57-4.50(m,1H),4.47-4.41(m,1H),3.42-3.37(m,1H),3.21-3.10(m,1H),2.59-2.49(m,3H),2.41-2.13(m,6H),2.05-1.89(m,2H),1.42(s,9H).

[1149] 단계 7: 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트 및 벤질 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

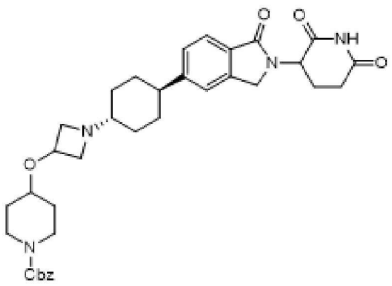


[1150]

[1151] 1,2-디클로로에탄(20 mL) 및 디메틸 설폭시드(10 mL) 중 벤질 4-(아제티딘-3-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트

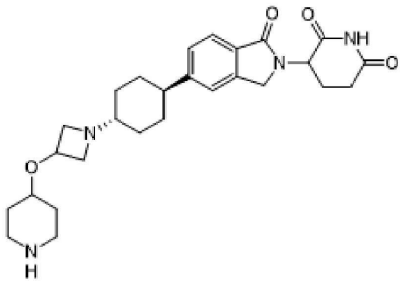
(975 mg, 3.4 mmol, 1.2당량)의 용액에 4-메틸모르폴린(283 mg, 2.8 mmol, 1당량)을 첨가하고 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, *터트*-부틸 5-아미노-5-옥소-4-[1-옥소-5-(4-옥소시클로헥실)이소인돌린-2-일]펜타노에이트(1.16 g, 2.8 mmol, 1당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.78 g, 8.4 mmol, 3당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.1% TFA) - ACN]; B(%): 25%~55%, 20분)로 정제하여 2개의 이성질체를 수득하였다. 먼저 용리되는 이성질체로서, 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(550 mg, 29%)로서 잠정적으로 지정된 이성질체는 황색 고형분이었다. 두 번째로 용리되는 이성질체로서, 벤질 4-((1-((1s,4s)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥사펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트로서 잠정적으로 지정된 이성질체도 황색 고형분이었다(500 mg, 26%). MS (ESI) *m/z*: 689.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 12.16 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.88 (dd, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.47 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.10 (m, 7H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 6H), 1.43 (s, 9H). ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.27 (m, 8H), 6.36 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.89 (dd, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.40 - 2.10 (m, 5H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).

[1152] 단계 8: 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1153] 

[1154] 아세토니트릴(10 mL) 중 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(1-아미노-5-(터트-부톡시)-1,5-디옥소펜탄-2-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(550 mg, 0.8 mmol, 1당량) (1*R*)-(-)-10-캄포설폰산(927 mg, 4.0 mmol, 5당량)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 TLC(디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 61%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 615.3 $[M+H]^+$.

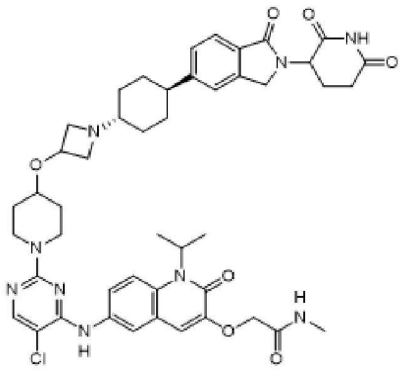
[1155] 단계 9: 3-(1-옥소-5-((1r,4r)-4-(3-(피페리딘-4-일옥시)아제티딘-1-일)시클로헥실)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1156]

[1157] 트리플루오로아세트산(1 mL) 중 벤질 4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg, 0.2 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로메탄설폰산(85 mg, 0.6 mmol, 2.90당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.1% TFA) - ACN]; B(%): 3%~33%, 7분)로 정제하여 3-(1-옥소-5-((1r,4r)-4-(3-(피페리딘-4-일옥시)아제티딘-1-일)시클로헥실)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(107 mg, 92%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 481.3 $[M+H]^+$.

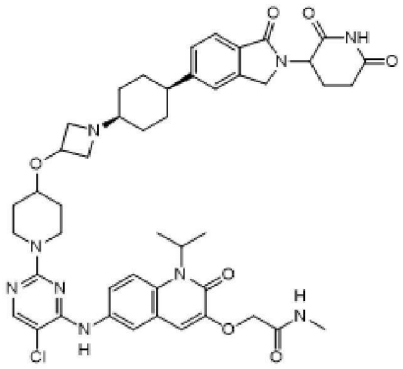
[1158] 단계 10: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1159]

[1160] 디메틸 설폭시드(3 mL) 중 2-[[6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(71 mg, 0.2 mmol, 0.9당량) 및 3-(1-옥소-5-((1r,4r)-4-(3-(피페리딘-4-일옥시)아제티딘-1-일)시클로헥실)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 트리플루오로아세테이트(107 mg, 0.2 mmol, 1당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(70 mg, 0.5 mmol, 3당량)을 첨가하고 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고 아세트산에틸(3 x 20 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 15%~35%, 10분)로 정제하여 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1-((1r,4r)-4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)시클로헥실)아제티딘-3-일)옥시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드(33.8 mg, 21%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 880.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),7.42(s,1H),7.34(d,*J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.50 - 5.20 (m, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 3H), 3.32 - 3.22 (m, 3H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.50 - 1.44 (m, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 2H).

[1161] **실시예 40: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[1-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]시클로헥실]아제티딘-3-일]옥시-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(화합물 166)의 합성**



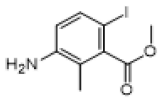
[1162]

[1163] 표제 화합물은 단계 7에서 단리한, 두 번째 용리된 이성질체를 대상으로 단계 8~10을 수행함으로써 화합물 165와 유사하게 제조하여, 표제 화합물을 황백색 고형분으로서 수득하였다(65.5 mg, 24%). MS (ESI) *m/z*: 880.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53 - 5.14 (m, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.62 - 3.59 (m, 1H), 3.21 - 3.17 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.10 - 0.97 (m, 2H).

[1164] 화합물 183, 184, 185, 및 186은 화합물 165 및 166과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1165] **실시예 41: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 167)의 합성**

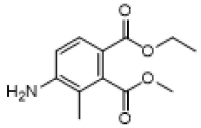
[1166] 단계 1: 메틸 3-아미노-6-요오드-2-메틸-벤조에이트의 제조



[1167]

[1168] *N,N*-디메틸포름아미드(800 mL) 중 메틸 3-아미노-2-메틸-벤조에이트(50 g, 302.7 mmol, 1당량)의 용액에 N-요오드숙신이미드(71.50 g, 317.8 mmol, 1.05당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(2 L)로 희석한 다음 아세트산에틸(3 x 1.5 L)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(4 x 1 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 3:1)로 정제하여 메틸 3-아미노-6-요오드-2-메틸-벤조에이트(82.5 g, 93%)를 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

[1169] 단계 2: O1-에틸 O2-메틸 4-아미노-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

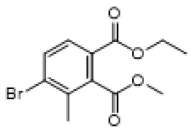


[1170]

[1171] 에탄올(340 mL) 및 *N,N*-디메틸포름아미드(45 mL) 중 메틸 3-아미노-6-요오드-2-메틸-벤조에이트(41.2 g, 141.5 mmol, 1당량), 트리에틸아민(42.97 g, 424.6 mmol, 59.1 mL, 3당량), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(ii)(8.29 g, 11.3 mmol, 0.08당량)의 혼합물을 일산화탄소로 탈기하고, 혼합물을 일산화탄소 대기하에(50 psi) 80℃에서 32시간 동안 교반하였다. 반응물을 20℃로 냉각시키고, 실리카 겔 패드(100~200 메쉬)를 통해 여과하고, 아세트산에틸로 세척하였다. 여액을 아세트산에틸(2 L)로 희석하였다. 유기층을 염수(4 x 1 L)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피

(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 3:1)로 정제하여 01-에틸 02-메틸 4-아미노-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(32.5 g, 96%)를 적색 오일로서 수득하였다.

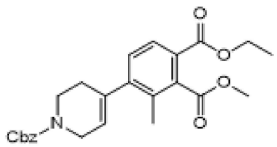
[1172] 단계 3: 01-에틸 02-메틸 4-브로모-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조



[1173]

[1174] 아세토니트릴(1300 mL) 중 01-에틸 02-메틸 4-아미노-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(65 g, 273.9 mmol, 1당량) 및 브롬화구리(i)(58.95 g, 411.0 mmol, 1.5당량)의 용액에 *터트*-부틸 니트라이트(84.76 g, 821.9 mmol, 3당량)를 0℃에서 첨가한 다음, 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 아세트산에틸(3 x 800 mL)로 세척하였다. 여액을 포화 염화암모늄 용액(5 x 1 L)으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 50/1 내지 12:1)로 정제하여 01-에틸 02-메틸 4-브로모-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(53 g, 64%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

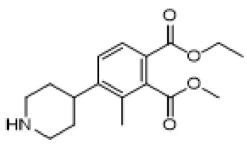
[1175] 단계 4: 01-에틸 02-메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조



[1176]

[1177] 디옥산(540 mL) 및 물(90 mL) 중 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(72.49 g, 211.2 mmol, 1.2당량), 01-에틸 02-메틸 4-브로모-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(53 g, 176.0 mmol, 1당량), 플루오르화세슘(80.20 g, 528.0 mmol, 3당량), $PdCl_2$(dppf)(8.03g,12.3mmol,0.07당량)의 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 에 물(1 L)을 첨가하고 아세트산에틸(3 x 1 L)로 추출하였다. 유기층을 염수(3 x 500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 3:1)로 정제하여 01-에틸 02-메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(78 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 438.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 - 4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1178] 단계 5: 01-에틸 02-메틸 3-메틸-4-(4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

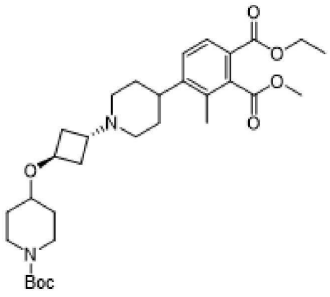


[1179]

[1180] 테트라하이드로푸란(400 mL) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올(600 mL) 중 01-에틸 02-메틸 4-(1-벤질옥시카르보닐-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(39 g, 89.2 mmol, 1당량)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(8 g) 및 탄소 상 20% 수산화팔라듐(8 g)을 질소 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼징하였다. 혼합물을 수소 하에(50 psi) 35℃에서 16시간 동안 교반하고, 여과하고, 여액을 농축시켜 01-에틸 02-메틸 3-메틸-4-(4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(29 g, 미정제)를 연황색 고형분으로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 306.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ

7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.78 (m, 1H), 2.60 (dt, *J* = 2.4, 12.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

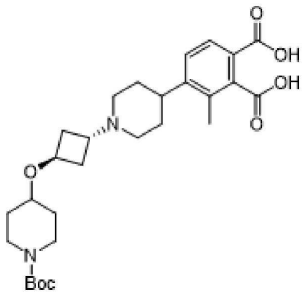
[1181] 단계 6: 01-에틸 02-메틸 4-[1-[3-[(1-*터트*-부톡시 카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조



[1182]

[1183] 아세토니트릴(350 mL) 중 01-에틸 02-메틸 3-메틸-4-(4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(19 g, 62.2 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(25.10 g, 62.2 mmol, 1당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(24.12 g, 186.6 mmol, 32.51 mL, 3당량)을 첨가한 다음, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석한 다음, 아세트산에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 01-에틸 02-메틸 4-[1-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(29 g, 미정제)를 갈색 검으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.22 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.38 (m, 1H), 3.31 (br d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 3.01 (ddd, *J* = 3.2, 10.0, 13.2 Hz, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.48 (br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.34 - 2.16 (m, 7H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 12H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

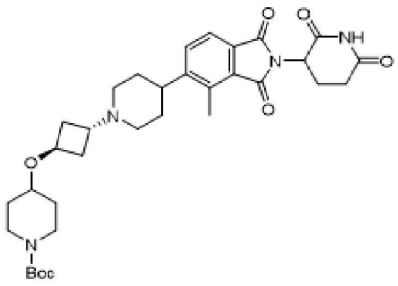
[1184] 단계 7: 4-[1-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜) 옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-프탈산의 제조



[1185]

[1186] 테트라하이드로푸란(120 mL), 메탄올(120 mL), 및 물(120 mL) 중 01-에틸 02-메틸 4-[1-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-벤젠-1,2-디카르복실레이트(36 g, 64.6 mmol, 1당량)의 용액에 수산화칼륨(36.15 g, 644.4 mmol, 10당량)을 첨가한 다음, 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용액에 수산화칼륨(36.15 g, 644.4 mmol, 10당량)을 첨가한 다음, 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 45℃에서 감압 하에 농축시켜 대부분의 테트라하이드로푸란과 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 -5℃로 냉각시키고, 염화수소(6N)에 의해 pH를 5~6으로 조정하고, -5℃에서 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 여과된 케이크를 진공에서 건조시켜 4-[1-[3-[(1-터트-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-프탈산(30 g, 미정제)을 연황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 517.5 $[M+H]^+$.

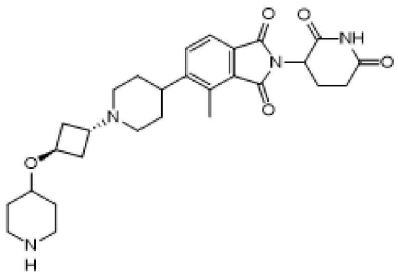
[1187] 단계 8: *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4- 메틸-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1188]

[1189] 피리딘(350 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온(14.34 g, 87.1 mmol, 1.5당량, 염산염) 및 4-[1-[3-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-4-피페리딜]-3-메틸-프탈산(30 g, 58.1 mmol, 1당량)의 용액을 125 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 t-부틸 메틸 에테르(100 mL)로 추가로 분쇄하고, 여과하고, 여과된 케이크를 진공 하에 건조시켜 *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(19.3 g, 54%)를 회색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 609.6 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.80 - 7.63 (m, 2H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.66 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.15 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.81 (m, 5H), 2.68 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.19 (m, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 4H), 1.84 - 1.65 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

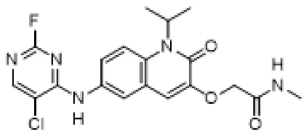
[1190] 단계 9: 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온의 제조



[1191]

[1192] 디클로로메탄(150 mL) 중 *터트*-부틸 4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 16.4 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(46.20 g, 405.2 mmol, 24.66당량)을 첨가한 다음, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시킨 다음, 잔류물을 *터트*-부틸 메틸 에테르(3 x 60 mL)로부터 분쇄하고, 여과하고, 여과된 케이크를 진공 하에 건조시켜 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온 트리플루오로아세테이트(10.2 g, 미정제)를 회색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 509.4 $[M+H]^+$.

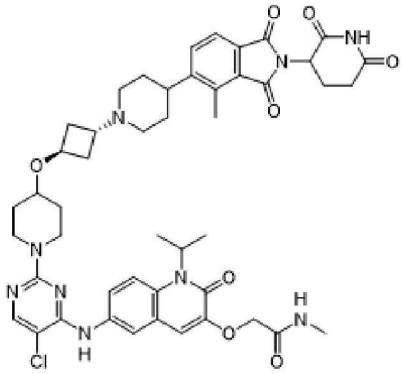
[1193] 단계 10: 2-[[6-[(5-클로로-2-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



[1194]

[1195] 표제 화합물은 2,4,5-트리클로로피리미딘을 5-클로로-2,4-디플루오로-피리미딘으로 대체하여, 단계 6에 따라 화합물 13과 유사하게 제조하였다. MS (ESI) m/z: 420.2 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 9.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.73 - 5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H.

[1196] 단계 11: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



[1197]

[1198] 디메틸 설폭시드(80mL)중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-5-[1-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]-4-피페리딜]이소인돌린-1,3-디온(10.20 g, 16.4 mmol, 1.25당량, 트리플루오로아세테이트) 및 2-[[6-[(5-클로로-2-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(5.5 g, 13.1 mmol, 1당량)의 용액에 *N,N* -디이소프로필에틸아민(8.47 g, 65.5 mmol, 5당량)을 첨가하였다. 반응 용액을 60° 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 2-[[6-[(5-클로로-2-플루오로-피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(550 mg, 1.3 mmol, 0.1당량)를 첨가하고, 용액을 60℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시키고, 아세트산에틸(1.5 L)로 희석하고, 염수(4 x 500 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/1 내지 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(이동상: [물(TFA) - ACN]; B(%): 15%~45%, 19분)로 정제하였다. 생성된 용액에 중탄산나트륨 고형분을 첨가하여 pH를 8~9로 조정하였다. 수층을 디클로로메탄(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 수성 중탄산나트륨 용액(5 x 400 mL)에 이어서 물(5 x 500 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(300 mL)에 재용해시키고 진공 하에 3회 농축시켜 남아있는 디클로로메탄을 제거하였다. 생성물을 순수(300 mL)에 용해시키고, 동결 건조시켜 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-메틸-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(11.29 g, 84%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 908.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.77 - 7.61 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.65 - 5.21 (m, 1H), 5.11 (dd, *J* = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 3.59 - 3.45 (m, 1H), 3.22 (br t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.99 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 3H), 2.70 - 2.63 (m, 6H), 2.61 (br s, 1H), 2.56 (br d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 3H), 1.81 (br t, *J* = 10.0 Hz, 4H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.28 (m, 2H).

[1199] **실시예 42: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(화합물 168)의 합성**

[1200] 단계 1: 터트-부틸 2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카복실레이트의 제조

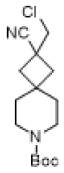


[1201]

[1202] DME(50 mL) 중 터트-부틸 2-옥소-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(10 g, 41.8 mmol, 1.00당량) 및 TosMIC(8.97 g, 46.0 mmol, 1.1당량)의 교반 혼합물에 에탄올(50 mL) 및 DME(50 mL) 중 t-BuOK(9.38 g, 83.6

mmol, 2.0당량)를 N_2대기 하에 0℃에서 적가하였다. 여과에 의해 침전물을 수집하고 DCM으로 세척하였다. 여액을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3/1)로 정제하여 터트-부틸 2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(3.6 g, 34%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

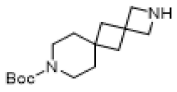
[1203] 단계 2: 터트-부틸 2-(클로로메틸)-2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조



[1204]

[1205] THF 중 터트-부틸 2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(3400 mg, 13.6 mmol, 1당량)의 교반 용액에 LDA(2M THF, 13.6 mL, 127.0 mmol, 9.35당량)를 N_2대기 하에 -40℃에서 적가한 다음, $ClCH_2I$(4.79g,27.2mmol,2.0당량)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl(수성)로 퀀칭하였다. 수성층을 아세트산에틸로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 터트-부틸 2-(클로로메틸)-2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(458 mg, 11%)를 연백색 오일로서 수득하였다.

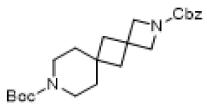
[1206] 단계 3: 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트의 제조



[1207]

[1208] THF(10 mL) 중 터트-부틸 2-(클로로메틸)-2-시아노-7-아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(465 mg, 1.6 mmol, 1당량)의 교반 용액/혼합물에 $LiAlH_4$(177.19mg,4.7mmol,3.00당량)를 N_2대기 하에 0℃에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2대기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물, 15% NaOH, 물로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트(403 mg, 97%)를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

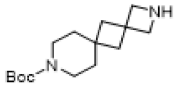
[1209] 단계 4: 2-벤질 9-터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-2,9-디카르복실레이트의 제조



[1210]

[1211] DCM(10 mL) 중 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트(403 mg, 1.5 mmol, 1당량) 및 트리에틸아민(459 mg, 4.5 mmol, 3.0당량)의 교반 용액에 벤질 클로로포르메이트(387 mg, 2.3 mmol, 1.5당량)를 N_2대기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 N_2대기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 아세토니트릴, 30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-벤질 9-터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-2,9-디카르복실레이트(160 mg, 26%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 401.15 $[M+H]^+$.

[1212] 단계 5: 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트의 제조

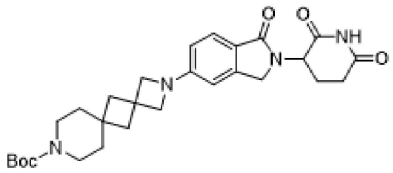


[1213]

[1214] 이소프로필 알코올(5 mL, 83.2 mmol, 208당량) 중 2-벤질 9-터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸

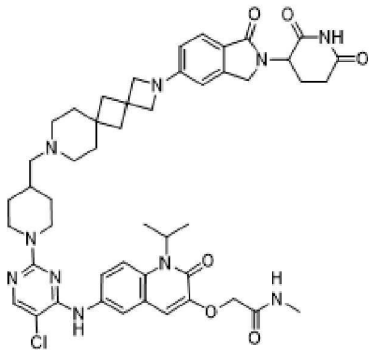
-2,9-디카르복실레이트(160 mg, 0.4 mmol, 1당량)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(80mg,0.6mmol,1.4당량)를 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 수소 대기 하에 실온에서 수소 풍선을 사용해 5시간 동안 수소화시켰다. 그런 다음, 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트(110 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1215] 단계 6: 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트의 제조

[1216] 

[1217] 마이크로웨이브 튜브에 DMF(5.0 mL) 중 터트-부틸 2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트(197.0 mg, 0.7 mmol, 1.0당량), 3-(5-브로모-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(262.8 mg, 0.8 mmol, 1.1당량), Cs_2CO_3(602.4mg,1.9mmol,2.5당량), 및 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘(o-피콜린(62.2 mg, 0.1 mmol, 0.1당량))을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2대기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 EtOAc에 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 그런 다음, 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 아세토니트릴, 10분 동안 5%~50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-카르복실레이트(181.0 mg, 48%)를 연황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 509.20 $[M+H]^+$.

[1218] 단계 7~8: 2-[6-(5-클로로-2-[4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4]도데칸-9-일메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드의 제조

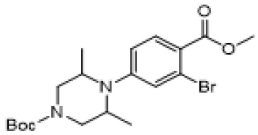
[1219] 

[1220] 화합물 168은 본 실시예의 단계 6에서 제조된 물질을 이용해 단계 9~10에 따라 화합물 162와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 5% 내지 75%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-[6-(5-클로로-2-[4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^6.1^4도데칸-9-일메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드(77.6 mg, 21%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6,ppm) δ 10.92(s,1H),8.79(s,1H),8.03(s,1H),7.94(d,*J* =10.5 Hz, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.49-6.40 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.48 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 2.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.94 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 7H), 1.48 (s, 4H), 1.24 (s, 1H), 1.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 905.45 $[M+H]^+$.

[1221] **실시예 43: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로**

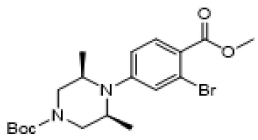
-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 174)의 합성

[1222] 단계 1: *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)- 3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1223] 

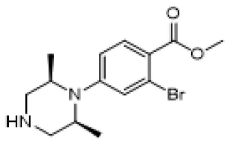
[1224] 메탄올(50 mL) 및 아세트산(5 mL) 중 *터트*-부틸 *N,N* -디아세토닐카르바메이트(7.4 g, 32.3 mmol, 1당량), 메틸 4-아미노-2-브로모-벤조에이트(7.43 g, 32.3 mmol, 1당량), 2-메틸피리딘 보란 복합체(17.26 g, 161.4 mmol, 5당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 50%~80%, 20분)로 정제하여 *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(4 g, 29%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 429.1 $[M+H]^+$.

[1225] 단계 2: *터트*-부틸 (3S,5R)-4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸- 피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1226] 

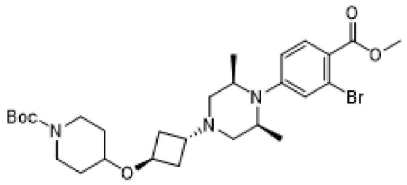
[1227] 라세미 *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(4.5 g, 10.5 mmol, 1당량)를 SFC(이동상: CO_2중 에틸 알코올(0.1% NH_3H_2O),20%내지 20%; 유속: 55 mL/분; 220 nm)로 정제하여 *터트*-부틸 (3S,5R)-4-(3-브로모-4-메톡시카보닐 페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실레이트(2.8 g, 62%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.23 - 2.98 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1228] 단계 3: 메틸 2-브로모-4-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]벤조에이트의 제조

[1229] 

[1230] 디클로로메탄(5 mL) 중 *터트*-부틸 (3S,5R)-4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(1 g, 2.3 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(3.08 g, 27.0 mmol, 12당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 25℃에서 10분 동안 3차 부틸 에테르로 분쇄하고, 현탁액을 여과하고, 필터 케이크를 진공에서 건조시켜 메틸 2-브로모-4-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]벤조에이트(1 g, 96%)를 담황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 329.0 $[M+H]^+$.

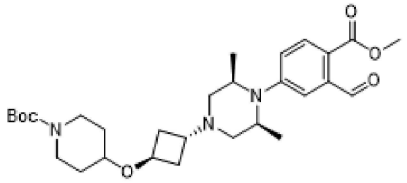
[1231] 단계 4: *터트*-부틸 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-브로모-4- 메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1232]

[1233] 아세토니트릴(10 mL) 중 메틸 2-브로모-4-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]벤조에이트 트리플루오로아세테이트(1 g, 3.1 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(2.47 g, 6.1 mmol, 2당량)의 용액에 *N,N* -디이소프로필에틸아민(1.18 g, 9.2 mmol, 3당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물 (FA)-ACN]; B(%): 30%~50%, 20분)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 95%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 582.3 $[M+H]^+$.

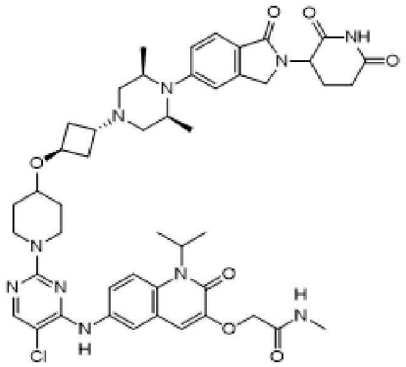
[1234] 단계 5: *터트*-부틸 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-포르밀-4- 메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1235]

[1236] *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL) 중 터트-부틸 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(1.7 g, 2.9 mmol, 1당량)의 용액에 디아세톡시팔라듐(65 mg, 0.3 mmol, 0.1당량), 트리시클로헥실포스판(82 mg, 0.3 mmol, 0.1당량), 이나트륨;탄산염(310 mg, 2.9 mmol, 1당량), 트리에틸실란(1.02 g, 8.8 mmol, 3당량), 및 2-이소시아노-2-메틸-프로판(486 mg, 5.9 mmol, 2당량)을 첨가하고, 혼합물을 테플론 반응 용기에서 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸= 1/0 내지 3/1)로 정제하여, *터트*-부틸 4-[3-[(3S,5R)-4-(3-포르밀-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 51% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 530.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.29 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.18 (m, 6H).

[1237] 단계 6~8: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



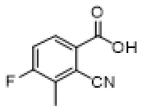
[1238]

[1239] 화합물 174는 본 실시예의 단계 5에서 제조된 물질을 이용해 단계 12~14에 따라 화합물 161과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 13%~43%, 15분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4- [3-[(3S,5R)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,5-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(85.6 mg, 20%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 909.4 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.59 - 5.13 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1240] 화합물 179와 180은 화합물 174와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1241] **실시예 44: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 177)의 합성**

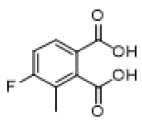
[1242] 단계 1: 2-시아노-4-플루오로-3-메틸벤조산의 제조



[1243]

[1244] NMP(10 mL) 중 2-브로모-4-플루오로-3-메틸벤조산(1.0 g, 4.3 mmol, 1.0당량) 및 시안화 제1구리(0.8 g, 8.6 mmol, 2.0당량)의 용액/혼합물을 대기 하에 140℃에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 아세트산에틸로 세척하여 2-시아노-4-플루오로-3-메틸벤조산(460.0 mg, 60%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 180.05 $[M+H]^+$.

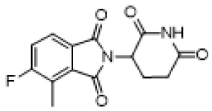
[1245] 단계 2: 4-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디카르복시산의 제조



[1246]

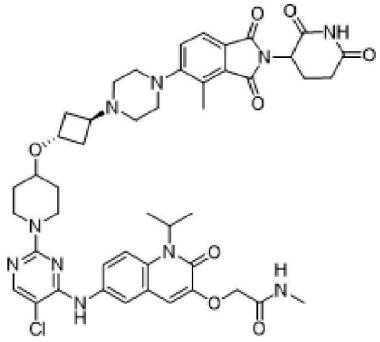
[1247] 디옥산 중 2-시아노-4-플루오로-3-메틸벤조산(770.0 mg, 4.3 mmol, 1.0당량) 및 물(5 mL)의 교반 용액에 가성소다(859.5 mg, 21.5 mmol, 5.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 대기 하에 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 4-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디카르복시산(852.0 mg)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 199.05 $[M+H]^+$.

[1248] 단계 3: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-4-메틸이소인돌-1,3-디온의 제조

[1249] 

[1250] 아세트산(8 mL) 중 4-플루오로-3-메틸벤젠-1,2-디카르복시산(852.0 mg, 4.3 mmol, 1.0당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(881.5 mg, 6.9 mmol, 1.6당량)의 교반 용액에 NaOAc(1.1 g, 12.9 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 대기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 얼음물에 부었다. 여과에 의해 침전물을 수집하고, 필터 케이크를 물로 세척하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-4-메틸이소인돌-1,3-디온(650 mg, 52%)을 흑색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 291.00 $[M+H]^+$.

[1251] 단계 4~6: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

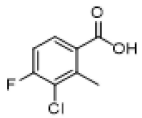
[1252] 

[1253] 화합물 177은 본 실시예의 단계 3에서 제조된 물질을 이용해 단계 3~5에 따라 화합물 164와 유사하게 제조하였다. 미정제 물질을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3), 10분에 걸쳐 10% 내지 80%의 구배; 254 nm)로 정제하여 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피리미딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시}-N-메틸아세트아미드(75.7 mg, 60%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.57 (m, 6H), 1.38 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 907.35 $[MH^+]$.

[1254] 화합물 194, 195, 199, 및 207은 화합물 177과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1255] **실시예 45: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 181)의 합성**

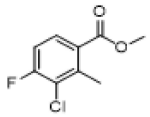
[1256] 단계 1: 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조산의 제조

[1257] 

[1258] 50 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(17 mL, 126 mmol, 2.2당량) 및 THF(100 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 부틸리튬(8 g, 126 mmol, 2.2당량)을 -20℃에서 적가하고, -20℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 3-클로로-4-플루오로벤조산(10 g, 57 mmol, 1당량)을 -50℃에서 적가하고, -50℃에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 상기 혼합물에 메틸 요오드(32 g, 229 mmol, 4당량)를 -50℃에서 적가하고, 질소 대기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl 용액으로 pH 3까지 산성화시

켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상: 물(0.5% FA) 중 MeCN, 300분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출: UV 254 nm)로 정제하여 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조산(10.3 g, 95%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다.

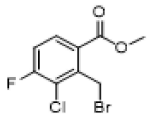
[1259] 단계 2: 메틸 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조에이트의 제조



[1260]

[1261] DMF 중 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조산(9 g, 47 mmol, 1당량) 및 K_2CO_3(13g,95mmol,2당량)의 교반 용액에 요오드화메틸(3.3 mL, 23 mmol, 0.5당량)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조에이트(9 g, 93%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

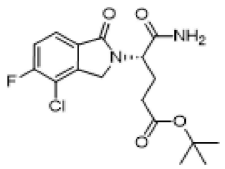
[1262] 단계 3: 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-4-플루오로벤조에이트의 제조



[1263]

[1264] CCl_4(200mL)중 메틸 3-클로로-4-플루오로-2-메틸벤조에이트(9 g, 44mmol,1당량) 및 NBS(11 g, 66 mmol, 1.5당량)의 교반 용액에 AIBN(1 g, 6.6 mmol, 0.15당량)을 실온에서 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 70℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시켜 물로 희석하고, 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-4-플루오로벤조에이트(9 g, 75%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

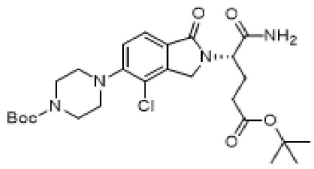
[1265] 단계 4: 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-(4-클로로-5-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)부타노에이트의 제조



[1266]

[1267] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 메틸 2-(브로모메틸)-3-클로로-4-플루오로벤조에이트(9 g, 3 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 (4S)-4-아미노-4-카르바모일부타노에이트(6 g, 3 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIEA(10 mL), MeCN(100 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-(4-클로로-5-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)부타노에이트(3.9 g, 32%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 371.05 $[M+H]^+$.

[1268] 단계 5: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-카르복실레이트의 제조

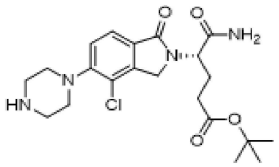


[1269]

[1270] 10 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-(4-클로로-5-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)부타노에이트(1 g, 2.5 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 2.5 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIEA(2 mL) 및 DMSO(10 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼

합물을 140℃에서 7일 동안 추가로 교반하였다. 미정제 반응물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 80%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 41%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 537.35 $[M+H]^+$.

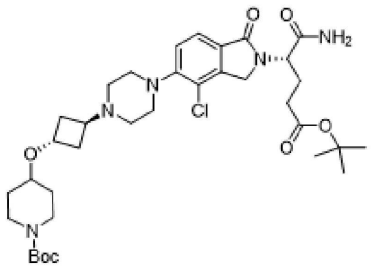
[1271] 단계 6: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1272]

[1273] 디옥산 중 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 1.1 mmol, 1당량)에 1,4-디옥산(10 mL) 중 HCl(가스)을 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$(수성)에 의해 용액의 pH를 7로 조정하고, 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 (4S)-4-카바모일-4-[4-클로로-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(252 mg, 50%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 437.25 $[M+H]^+$.

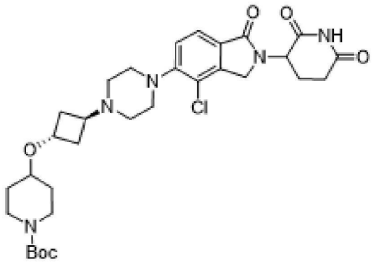
[1274] 단계 7: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1275]

[1276] 20 mL 밀봉 튜브에 ACN(10 mL) 중 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[4-클로로-1-옥소-5-(피페라진-1-일)-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(252 mg, 0.6 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4-[(1s,3s)-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(348 mg, 0.9 mmol, 1.5당량) 및 DIEA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 30℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(275 mg, 69%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 690.35 $[M+H]^+$.

[1277] 단계 8: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

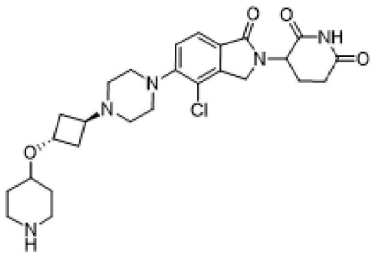


[1278]

[1279] 10 mL 밀봉 튜브에 MeCN(5 mL) 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페라진

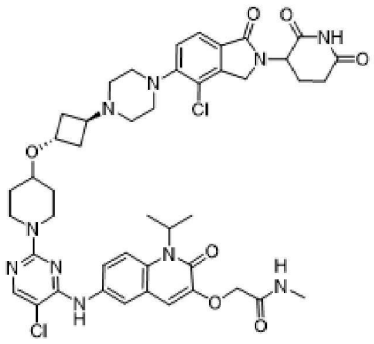
-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(275 mg, 0.2 mmol, 1당량) 및 Cs_2CO_3(280mg,0.5mmol,3당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(176 mg, 71%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 616.35 $[M+H]^+$.

[1280] 단계 9: 3-(4-클로로-1-옥소-5-4-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페라진-1-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1281] 

[1282] 1,4-디옥산(3 mL) 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(176 mg, 0.3 mmol, 1당량)의 용액에 염화수소(3 mL)를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축시켜 3-(4-클로로-1-옥소-5-4-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페라진-1-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(147 mg, 99%)을 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 516.25 $[M+H]^+$.

[1283] 단계 10: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

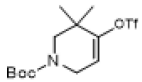
[1284] 

[1285] 10 mL 밀봉 튜브에 DMSO(3 mL) 중 3-(4-클로로-1-옥소-5-4-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페라진-1-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(147 mg, 0.3 mmol, 1당량) 및 2-(6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(124 mg, 0.3 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIEA(2 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 미정제 물질을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(67.2 mg, 24%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 937.20 $[M+Na]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-*d6*) δ 8.83 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.45-5.23 (m, 1H), 5.23-5.02 (m, 1H) 4.54-4.50 (m, 3H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.28-4.10 (m, 4H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 4H),2.50-2.42 (m, 3H), 2.19-1.99 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 5H), 1.38-1.36 (m, 5H), 1.23-1.20 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 5H), 1.08-1.00 (s, 1H), 0.85 (s, 1H).

[1286] 화합물 196, 202, 205, 및 206은 화합물 181과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

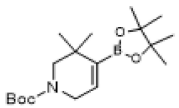
[1287] **실시예 46: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 187)의 합성**

[1288] 단계 1: 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(트리플루오로메탄설포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1289] 

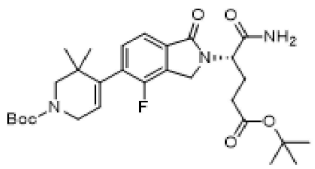
[1290] 1 L 3구 둥근 바닥 플라스크에 무수 THF(100 mL) 중 터트-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 43 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 그런 다음, LiHMDS(10 mL, 61 mmol, 1.4당량)를 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하고, 질소 대기 하에 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 무수 THF(100 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-트리플루오로메탄설포닐메탄설폰아미드(17 g, 48 mmol, 1.1당량)를 -78℃에서 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응물을 0℃의 NH_4Cl(수성)로 퀀칭시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:1)로 정제하여 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(트리플루오로메탄설포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(10 g, 63%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 345.10, $[M-15+H]^+$.

[1291] 단계 2: 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1292] 

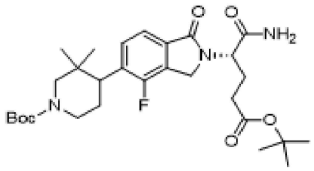
[1293] 디옥산(200 mL) 중 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(트리플루오로메탄설포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(17 g, 47 mmol, 1당량) 및 비스(피나콜라토)디보론(18 g, 70 mmol, 1.5당량)의 용액에 KOAc(9 g, 94 mmol, 2당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(3.5g,4.7mmol,0.1당량)를 첨가하였다. 질소 대기 하에 80℃에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:1)로 정제하여 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(7 g, 43%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 323.24, $[M-15+H]^+$.

[1294] 단계 3: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1295] 

[1296] 디옥산(75 mL) 및 H_2O(15mL)중 터트-부틸 (4S)-4-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)-4-카르바모일부타노에이트(2.5 g, 6 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 3,3-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, mmol, 1.2당량)의 용액에 CsF(2.7 g, 18 mmol, 3당량) 및 $Pd(DtBPF)Cl_2$(0.4g,0.6mmol,0.1당량)를 첨가하였다. 질소 대기 하에 100℃에서 2시간 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=1:1)로 정제하여 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(2 g, 60%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 546.30 $[M+H]^+$.

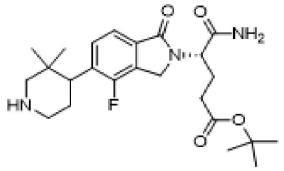
[1297] 단계 4: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1298]

[1299] 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 프로판-2-올(10 mL) 중 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(650 mg, 1.2 mmol, 1당량)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(217mg)를 첨가하였다. 수소 풍선을 사용하여 혼합물을 수소 대기 하에 실온에서 밤새 수소화시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(550 mg, 84%)를 무색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 548.35 $[M+H]^+$.

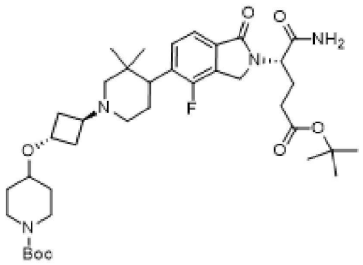
[1300] 단계 5: 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[5-(3,3-디메틸피페리딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트의 제조



[1301]

[1302] 10 mL 바이알에 이소프로필 알코올(13 mL) 중 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트(550 mg, 1 mmol, 1당량) 및 클로로트리메틸실란(1 g, 10 mmol, 10당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 $NaHCO_3$(수성)으로 혼합물의 pH를 8로 조정하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[5-(3,3-디메틸피페리딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(420 mg, 93%)를 무색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 448.25 $[M+H]^+$.

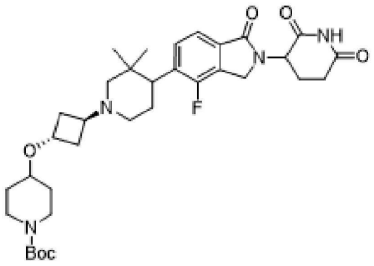
[1303] 단계 6: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1304]

[1305] 10 mL 밀봉 튜브에 MeCN(5 mL) 및 DIEA(1 mL) 중 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[5-(3,3-디메틸피페리딘-4-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(300 mg, 0.7 mmol, 1당량), 터트-부틸 4-[(1s,3s)-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(324 mg, 0.8 mmol, 1.2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 30℃에서 밤새 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 53%)를 무색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 701.50 $[M+H]^+$.

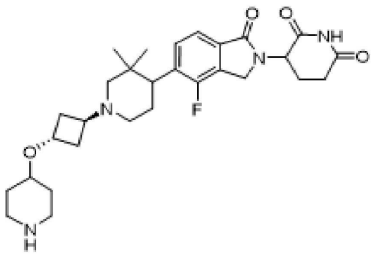
[1306] 단계 7: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1307]

[1308] 10 mL 밀봉 튜브에 MeCN(5 mL) 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(270 mg, 0.4 mmol, 1당량) 및 Cs_2CO_3(251mg,0.8mmol,2당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 80℃에서 6시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg, 49%)를 무색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 627.76 $[M+H]^+$.

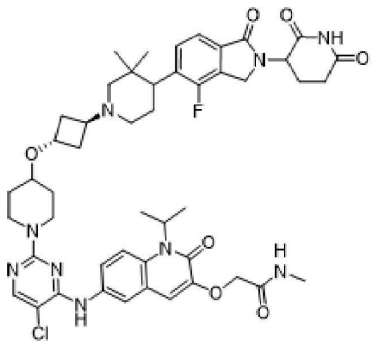
[1309] 단계 8: 3-(5-3,3-디메틸-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1310]

[1311] 1,4-디옥산(2 mL) 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg, 0.2 mmol, 1당량)의 교반 용액에 염화수소(2 mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 3-(5-3,3-디메틸-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 99%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 527.35 $[M+H]^+$.

[1312] 단계 9: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1313]

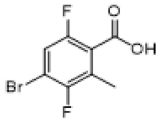
[1314] 10 mL 밀봉된 튜브에 DMSO(2 mL) 및 DIEA(0.5 mL) 중 3-(5-3,3-디메틸-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(100 mg, 0.2 mmol, 1당량), 2-(6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(82 mg, 0.2 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)

로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(77 mg, 43%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 926.30 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.22-2.68 (m, 4H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 3H), 2.46-2.44 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 5H),1.99-1.81 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 4H), 0.89-0.88 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 3H).

[1315] 화합물 209와 210은 화합물 187과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

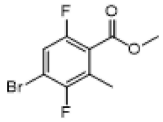
[1316] **실시예 47: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4,7-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 188)의 합성**

[1317] 단계 1: 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조산의 제조

[1318] 

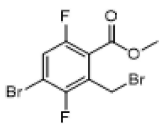
[1319] 테트라하이드로푸란(280 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로-벤조산(25 g, 105.5 mmol, 1당량)의 혼합물에 리튬 디이소프로필아미드(2 M, 132 mL, 2.5당량)를 질소 하에 -70℃에서 적가하고, 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반한 다음, 요오드메탄(44.92 g, 316.5 mmol, 3당량)을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 가온시키고 16시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 얼음물(200 mL)로 퀀칭시켰다. 농축된 염산으로 수성상의 pH를 3으로 조정하고, 아세트산에틸(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=30/1 내지 5/1)로 정제하여 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조산(27 g, 미정제)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1320] 단계 2: 메틸 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조에이트의 제조

[1321] 

[1322] *N,N*-디메틸포름아미드(150 mL) 중 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조산(26 g, 103.6 mmol, 1당량) 및 요오드메탄(29.40 g, 207.1 mmol, 2당량)의 혼합물에 탄산칼륨(28.63 g, 207.2 mmol, 2당량)을 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 얼음물(200 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=50/1 내지 10/1)로 정제하여 메틸 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조에이트(24.8 g, 미정제)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

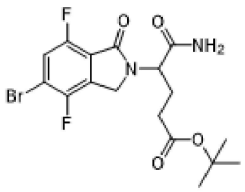
[1323] 단계 3: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3,6-디플루오로-벤조에이트의 제조

[1324] 

[1325] 사염화탄소(300 mL) 중 메틸 4-브로모-3,6-디플루오로-2-메틸-벤조에이트(24.8 g, 93.6 mmol, 1당량) 및 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(33.31 g, 187.1 mmol, 2당량)의 혼합물에 2,2-아조비스이소부티로니트릴(12.29 g, 74.9 mmol, 0.8당량)을 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반고, 이를 20℃로 냉각시킨 후45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3,6-디플루오로-벤조에이트(33 g, 미정제)를 황색

고형분으로서 수득하였다.

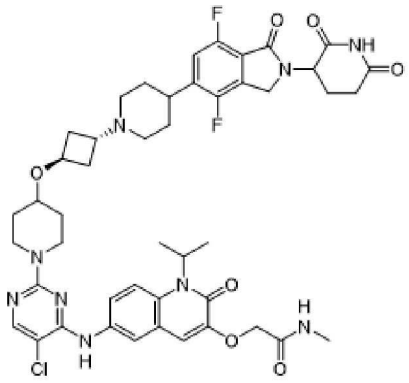
[1326] 단계 4: *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4,7-디플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트의 제조



[1327]

[1328] *N,N*-디메틸포름아미드(300 mL) 중 터트-부틸 4,5-디아미노-5-옥소-펜타노에이트(13.58 g, 67.2 mmol, 0.7당량) 및 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3,6-디플루오로-벤조에이트(33 g, 95.9 mmol, 1당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(49.60 g, 383.8 mmol, 4당량)을 질소 하에 40℃에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 30분 동안 교반한 다음, 100℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 20℃로 냉각시키고, 45℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 0/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 이 물질을 반분취 역상 HPLC(이동상: [물(FA) - ACN]; B(%): 35%~65%, 21분)로 추가로 정제하여 *터트*-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4,7-디플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(4.6 g, 11%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 455.1 $[M+Na]^+$.

[1329] 단계 5~9: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,7-디플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



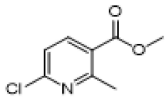
[1330]

[1331] 화합물 188은 본 실시예의 단계 4에서 제조된 물질을 이용해 단계 5~12에 따라 화합물 72와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 100/1 내지 10/1)로 정제한 다음, 반분취 역상 HPLC(이동상: [물(FA) - ACN]; B(%): 15%~45%, 7분)로 추가로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4,7-디플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(76.4 mg, 30%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 916.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.02 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.52-5.18 (m, 1H), 5.16-5.01 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 3H), 4.38 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25-4.03 (m, 4H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 5H), 2.69 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 8H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45-1.32 (m, 2H).

[1332] 화합물 197은 화합물 188과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

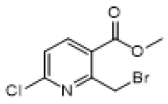
[1333] **실시예 48: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 189)의 합성**

[1334] 단계 1: 메틸 6-클로로-2-메틸니코티네이트의 제조

[1335] 

[1336] *N,N*-디메틸포름아미드(300 mL) 중 6-클로로-2-메틸니코틴산(30 g, 174.84 mmol, 1당량)의 용액에 탄산칼륨(60.41 g, 437.1 mmol, 2.5당량) 및 요오드메탄(99.27 g, 699.4 mmol, 44 mL, 4당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 6-클로로-2-메틸-피리딘-3-카르복실레이트(34.93 g, 미정제)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI) *m/z*: 186.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 8.17 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

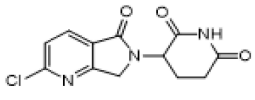
[1337] 단계 2: 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로니코티네이트의 제조

[1338] 

[1339] 사염화탄소(350 mL) 중 메틸 6-클로로-2-메틸니코티네이트(34.93 g, 188.2 mmol, 1당량)의 용액에 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴)(927 mg, 5.7 mmol, 0.03당량) 및 N-브로모숙신이미드(40.19 g, 225.8 mmol, 1.2당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(150 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 아황산 나트륨(2 x 50 mL) 및 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 10 um); 이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 45%~70%, 21분)로 정제하여 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로-니코티네이트(10.05 g, 20%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 266.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H).

[1340] 단계 3: 3-(2-클로로-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-

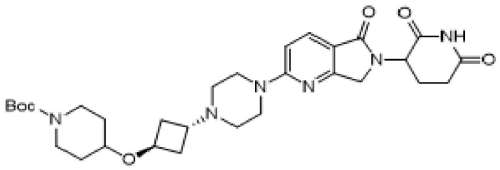
[1341] -일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1342] 

[1343] *N,N*-디메틸 포름아미드(90 mL) 중 메틸 2-(브로모메틸)-6-클로로니코티네이트(9 g, 34.0 mmol, 1당량) 및 3-아미노피페리딘-2,6-디온(5.60 g, 34.0 mmol, 1당량, 염산염)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(13.19 g, 102.1 mmol, 17.8 mL, 3당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 얼음물(w/w = 1/1)(50 mL)에 붓고 5 분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 필터 케이크를 메틸 *터트*-부틸 에테르(30 mL)로 세척하였다. 여액을 물(30 mL)로 희석하고 아세트산에틸(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 메틸 *터트*-부틸 에테르(30 mL)로 분쇄하여 3-(2-클로로-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)피페리딘-2,6-디온(5.68 g, 59%)을 자주색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 280.1 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.35 (m, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.02 (dtd, *J* = 2.0, 5.2, 12.4 Hz, 1H).

[1344] 단계 4: *터트*-부틸 4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-

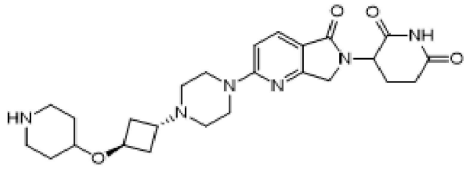
[1345] 일)-5-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[1346]

[1347] *N,N*-디메틸 포름아미드(5 mL) 중 3-(2-클로로-5-옥소-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)피페리딘-2,6-디온(500 mg, 1.8 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4-((1r,3r)-3-(피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(607 mg, 1.8 mmol, 1당량)의 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(693 mg, 5.4 mmol, 0.9 mL, 3당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/0 내지 디클로로메탄/메탄올 = 10/1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[4-[6-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]p-피리딘-2-일]피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(535 mg, 51%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 583.3 $[M+H]^+$.

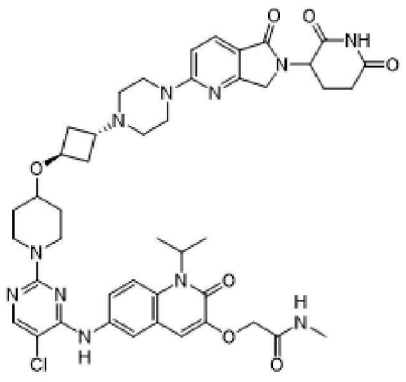
[1348] 단계 5: 3-(5-옥소-2-(4-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페라진-1-일)-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1349]

[1350] 디클로로메탄(5 mL) 중 *터트*-부틸 4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(580 mg, 1.0 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하고 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 1%~17%, 10분)로 정제하여 3-[5-옥소-2-[4-[3-(4-피페리딜옥시)시클로부틸]피페라진-1-일]- 7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]피페리딘-2,6-디온 포름산염(304 mg, 57%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 483.0 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.73 - 8.41 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.71 - 4.37 (m, 2H), 4.36 - 4.07 (m, 4H), 3.92 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 2H), 3.17 (br s, 3H), 3.03 - 2.84 (m, 5H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.23 (br s, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.67 - 1.52 (m, 2H).

[1351] 단계 6: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1352]

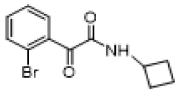
[1353] 디메틸 설폭시드(3 mL) 중 3-(5-옥소-2-(4-((1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸)피페라진-1-일)-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-6(7H)-일)피페리딘-2,6-디온 포름산염(300 mg, 0.6 mmol, 1당량) 및 2-((6-((5-클로로-2-플루

오로피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드(235 mg, 0.6 mmol, 9.86e-1당량)의 용액에 *N,N*-디에틸아민(401 mg, 3.1 mmol, 0.54 mL, 5.5당량)을 첨가하였다 . 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 물(30 mL)로 희석하고 디클로로메탄(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um; 이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 10%~40%, 10분)로 정제하여 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일)피페라진-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드 포름산염(150.4 mg, 27%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 442.1 $[M/2+1]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (br t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.64 (br s, 4H), 3.52 (br dd, *J* = 4.0, 7.6 Hz, 2H), 3.22 (br t, *J* = 10.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (br d, *J* = 4.4 Hz, 5H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H).

[1354] 화합물 192와 198은 화합물 189와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

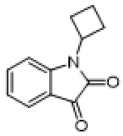
[1355] **실시예 49: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-시클로부틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 190)의 합성**

[1356] 단계 1: 2-(2-브로모페닐)-N-시클로부틸-2-옥소아세트아미드의 제조

[1357] 

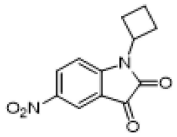
[1358] DMF(80 mL) 중 (2-브로모페닐)(옥소)아세트산(8 g, 34.9 mmol, 1당량) 및 시클로부틸아민(2.48 g, 34.9 mmol, 1당량)의 교반 용액에 DIEA(13.54 g, 104.8 mmol, 3당량) 및 T_3P(44.46g,139.7mmol,4당량)를 질소 대기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 8:1)로 정제하여 2-(2-브로모페닐)-N-시클로부틸-2-옥소아세트아미드(6.8 g, 69%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1359] 단계 2: 1-시클로부틸인돌-2,3-디온의 제조

[1360] 

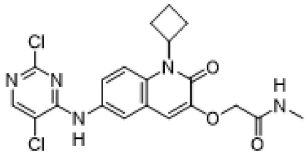
[1361] 톨루엔(200 mL) 중 2-(2-브로모페닐)-N-시클로부틸-2-옥소아세트아미드(6.8 g, 24.1 mmol, 1당량) 및 TBAB(10.88 g, 33.7 mmol, 1.4당량)의 교반 용액에 K_2CO_3(9.99g,72.3mmol,3당량), 1,10-페난트롤린(0.87 g, 4.8 mmol, 0.2당량), 및 CuI(0.46 g, 2.4 mmol, 0.1당량)를 질소 대기 하에 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 이를 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 6:1)로 정제하여 1-시클로부틸인돌-2,3-디온(2.5 g, 52%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 202.20 $[M+H]^+$.

[1362] 단계 3: 1-시클로부틸-5-니트로인돌-2,3-디온의 제조

[1363] 

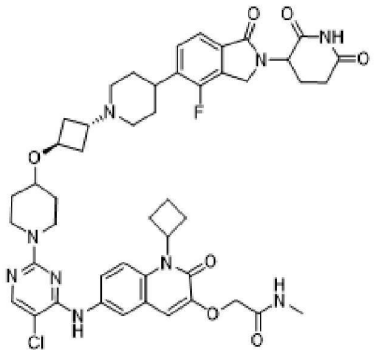
[1364] H_2SO_4(20mL)중 1-시클로부틸인돌-2,3-디온(2.5 g, 12.4 mmol, 1당량) 및 포타시오옥시 아질산염(1.88 g, 18.6 mmol, 1.5당량)의 용액을 질소 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃의 물로 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 8:1)로 정제하여 1-시클로부틸-5-니트로인돌-2,3-디온(880 mg, 29%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 247.05 $[M+H]^+$.

[1365] 단계 4~8: 2-((1-시클로부틸-6-((2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[1366] 

[1367] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 3에서 제조된 물질을 이용해 단계 2~6에 따라 화합물 13과 유사하게 제조하였다.

[1368] 단계 9: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((1r,3r)-3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-1-일)시클로부톡시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-시클로부틸-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[1369] 

[1370] 표제 화합물은 3-(4-플루오로-1-옥소-5-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온을 사용하여 화합물 187의 단계 9와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH=15:1)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-시클로부틸-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(75 mg, 33%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다.

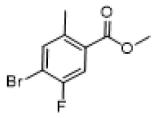
MS(ESI):m/z910.40$[M+H]^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6, ppm) δ 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 1H).

[1371] 화합물 191은 화합물 190과 유사한 절차에의해 제조될 수 있다.

[1372] **실시예 50: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이**

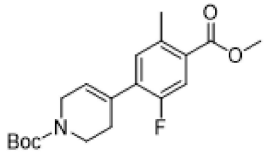
소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 208)의 합성

[1373] 단계 1: 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트 제조

[1374] 

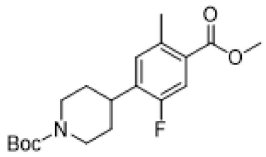
[1375] MeOH(25 mL) 중 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조산(2 g, 8.6 mmol, 1당량) 및 H_2SO_4(2mL,37.5mmol,4당량)의 용액을 질소 대기 하에 60℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트(2.1 g, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1376] 단계 2: 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1377] 

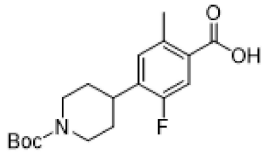
[1378] 24 mL의 1,4-디옥산:H_2O(5:1)중 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트(2.1 g, 8.5 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3.15 g, 10.2 mmol, 1.2당량)의 교반 용액에 CsF(3.87 g, 25.5 mmol, 3당량) 및 Pd(dtbpf)Cl_2(553.98mg,0.9mmol,0.1당량)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 대기 하에서 90℃에서 교반하였다. 그런 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 퀀칭시키고, EtOAc(3 x 60 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3:1)로 정제하여 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 74%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1379] 단계 3: 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1380] 

[1381] 20 mL THF 중 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.2 g, 6.3 mmol, 1당량)의 용액에 10% Pd/C(0.3 g)를 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 수소로 3회 퍼징하였다. 그런 다음, 반응물을 수소 풍선 아래에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 86%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 335.10 $[M+H]^+$.

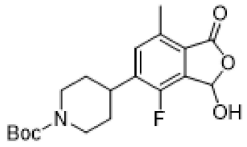
[1382] 단계 4: 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸벤조산의 제조

[1383] 

[1384] 20 mL THF:H_2O(1:1)중 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 5.4 mmol, 1당량) 및 가성 소다(0.87 g, 21.6 mmol, 4당량)의 용액을 질소 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 농축 HCl를 이용해 반응물의 pH를 5로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x50mL)로 추출하였다. 합쳐

진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸벤조산(1.6 g, 88%)을 황색 고형분으로서 수득하였다.

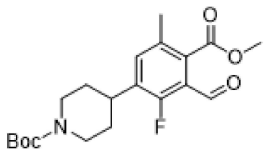
[1385] 단계 5: 터트-부틸 4-(4-플루오로-3-하이드록시-7-메틸-1-옥소-3H-2-벤조푸란-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1386]

[1387] THF(10 mL) 중 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-5-플루오로-2-메틸벤조산(1.6 g, 4.7 mmol, 1당량)의 용액에 n-부틸리튬 용액(헥산 중 2.5 M, 4.7 mL, 2.5 mmol)을 N_2대기 하에 -78℃에서 적가하고, -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 5 mL THF 중 디메틸포름아미드(1.73 g, 23.7 mmol, 5당량)의 용액을 적가하고, 혼합물을 40분 동안 추가로 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl(30mL)로 퀀칭시키고, 혼합물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 터트-부틸 4-(4-플루오로-3-하이드록시-7-메틸-1-옥소-3H-2-벤조푸란-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 58%)를 황색 오일로서 수득하였다.

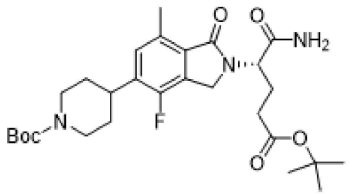
[1388] 단계 6: 터트-부틸 4-[2-플루오로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1389]

[1390] DMF(10 mL) 중 터트-부틸 4-(4-플루오로-3-하이드록시-7-메틸-1-옥소-3H-2-벤조푸란-5-일)피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.7 mmol, 1당량) 및 K_2CO_3(1.13g,8.2mmol,3당량)의 교반 용액에 CH_3I(388.45mg,2.7mmol,1당량)를 질소 대기 하에 실온에서 적가하였다. 반응물을 실온의 물로 퀀칭시키고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, PE/EA(1:1)로 용리시켜 터트-부틸 4-[2-플루오로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(680 mg, 65%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1391] 단계 7: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

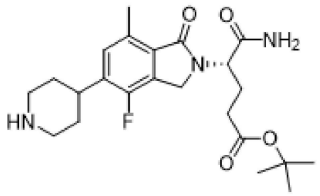


[1392]

[1393] 30 mL DCE 중 터트-부틸 4-[2-플루오로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(680 mg, 1.8 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 (4S)-4-아미노-4-카르바모일부타노에이트(398.72 mg, 2.0 mmol, 1.1당량)의 용액을 질소 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. $NaBH_3CN$(3mg,0.05mmol,0.03당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 대기 하에 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온의 물로 퀀칭시키고, CH_2Cl_2(3x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, EA/DCM(1:3)으로 용리시켜 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 40%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1394] 단계 8: 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-(피페리딘-4-일)-3H-이소인돌-2-일]부타

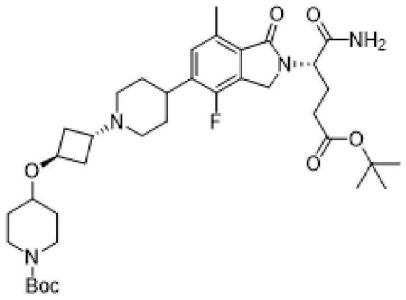
노에이트의 제조



[1395]

[1396] i-PrOH(15 mL) 중 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페리딘-1-카르복실레이트(380 mg, 0.7 mmol, 1당량) 및 클로로트리메틸실란(773.61 mg, 7.1 mmol, 10당량)의 용액을 질소 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. Na_2CO_3(수성)으로 반응물의 pH를 8로 조정하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 진공에서 농축시켜 터트-부틸 (4S)-4-카바모일-4-[4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-(피페리딘-4-일)-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(260 mg, 84%)를 황색 오일로서 수득하였다.

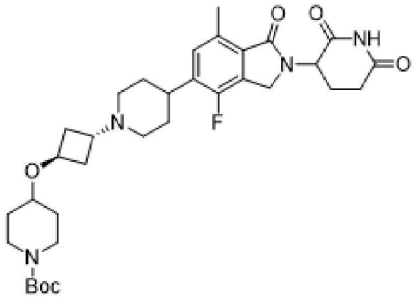
[1397] 단계 9: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1398]

[1399] MeCN(12 mL) 중 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-(피페리딘-4-일)-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(260 mg, 0.6 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 4-[(1s,3s)-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(314.52 mg, 0.8 mmol, 1.3당량)의 교반 용액에 DIEA(232.54 mg, 1.8 mmol, 3당량)를 질소 대기 하에 30℃에서 적가하고, 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 40% 내지 70%의 구배; 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(210 mg, 51%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS(ESI): m/z 687.50 $[M+H]^+H$.

[1400] 단계 10: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

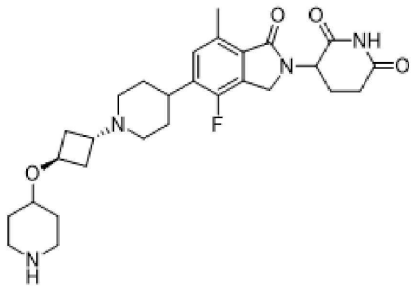


[1401]

[1402] 15 mL 아세토니트릴 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일 피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(210 mg, 0.3 mmol, 1당량) 및 Cs_2CO_3(298.84mg,0.9mmol,3당량)의 용액을 질소 대기 하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 DCM(3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리

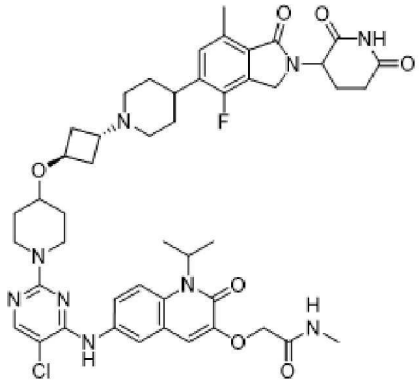
딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(120 mg, 64%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 687.50 $[M+H]^+$.

[1403] 단계 11: 3-(4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1404] 

[1405] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트 (120 mg, 0.2 mmol, 1당량) 및 1,4-디옥산(2 mL, 65.8 mmol) 중 및 HCl(가스)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 3-(4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(90 mg, 90%)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

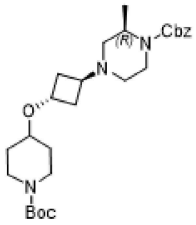
[1406] 단계 12: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

[1407] 

[1408] DMSO(5 mL) 중 3-(4-플루오로-7-메틸-1-옥소-5-1-[(1r,3r)-3-(피페리딘-4-일옥시)시클로부틸]피페리딘-4-일-3H-이소인돌-2-일)피페리딘-2,6-디온(126.98 mg, 0.2 mmol, 1.3당량) 및 2-(6-[(5-클로로-2-플루오로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(80 mg, 0.2 mmol, 1.00당량)의 교반 용액에 DIEA(73.88 mg, 0.6 mmol, 3당량)를 적가하고 질소 대기 하에 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeCN, 30분 동안 45% 내지 65%의 구배; 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(59.4 mg, 34%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 912.55 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ 11.00(s,1H),8.84(s,1H),8.04-7.96(m,3H),7.69(s,2H),7.27(d,J=6.1Hz,1H),7.03(s,1H),5.29(s,1H),5.07(m,1H),4.55-4.45(m,3H),4.28-4.09(m,4H),3.52(s,1H),3.23(m,2H),2.99-2.62(m,5H),2.57(s,3H),2.42(m,4H),2.22(m,1H),2.14(s,2H),2.04-1.94(m,3H),1.86-1.68(m,8H),1.57(d,J=6.8Hz,6H),1.44-1.34(m,2H).

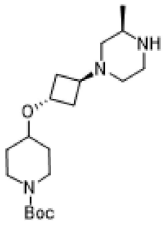
[1409] **실시예 51: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 193)의 합성**

[1410] 단계 1: 벤질 (2R)-2-메틸-4-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페라진-1-카르복실레이트 제조

[1411] 

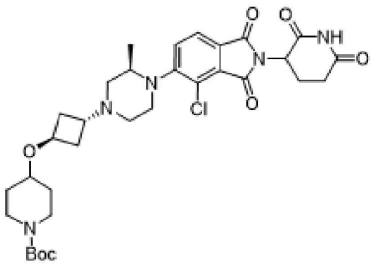
[1412] 30mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 4-[(1s,3s)-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.7 mmol, 1.0당량), 벤질 (2R)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(406 mg, 1.7 mmol, 1.0당량), DIEA(1.0 mL), 및 ACN(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 30℃에서 6시간 동안 교반하였다. 실온의 물(30 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH4HCO3), 30분 동안 0% 내지 55%의 구배; 254 nm)로 정제하여 벤질 (2R)-2-메틸-4-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페라진-1-카르복실레이트(570 mg, 67%)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 488.30 [MH^+].

[1413] 단계 2: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1414] 

[1415] 50mL i-PrOH 중 벤질 (2R)-2-메틸-4-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페라진-1-카르복실레이트(620 mg, 1.3 mmol, 1.0당량)의 용액에 Pd/C(10%, 600 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 진공에서 탈기하고 수소로 수차례 퍼지하였다. 수소 풍선을 사용해 반응물을 수소 대기 하에 실온에서 6시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 67%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 354.40 [MH^+].

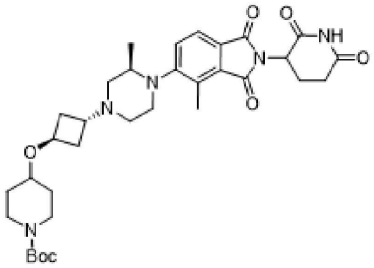
[1416] 단계 3: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1417] 

[1418] DMSO 중 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(386 mg, 1.1 mmol, 1.0당량) 및 4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(339 mg, 1.1 mmol, 1.0당량)의 교반 용액/혼합물에 DIEA(0.5 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeCN, 30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 43%)를 백색 고형분으로

서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 382.25 [MH^+].

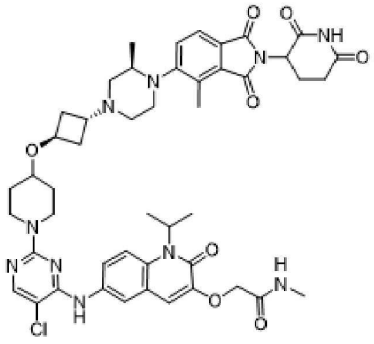
[1419] 단계 4: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1420]

[1421] 8mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(330 mg, 0.5 mmol, 1.0당량), 트리메틸-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리보리난(321 mg, 2.6 mmol, 5.0당량), [1,3-비스[2,6-비스(프로판-2-일)페닐]-2,3-디하이드로-1H-이마다졸-2-일디클로로(3-클로로피리딘-1-윰-1-일)팔라듐(34 mg, 0.05 mmol, 0.1당량), K_2CO_3(212mg,1.5mmol,3.0당량), 및 디옥산(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 염수(3 x 100 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, DCM/MeOH(10:1)로 용리시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(234 mg, 73%)를 갈색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 624.30 [$M+H]^+$.

[1422] 단계 5~6: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



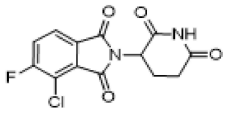
[1423]

[1424] 화합물 193은 본 실시예의 단계 4에서 제조된 물질을 사용하여 단계 8~9에 따라 화합물 187과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 70%의 구배; 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(78.1 mg, 21%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 911.30 [MH^+]; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.11(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),7.96(d,*J* = 7.0 Hz, 2H), 7.75 - 7.67 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 12.4 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.47(m,1H), 3.35(m,1H), 3.23 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H), 2.62 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (d, *J* = 13.0 Hz, 4H), 1.94(m,2H), 1.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 6H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

[1425] **실시예 52: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-**

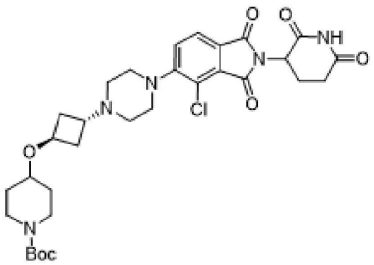
1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 200)의 합성

[1426] 단계 1~2: 4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온의 제조

[1427] 

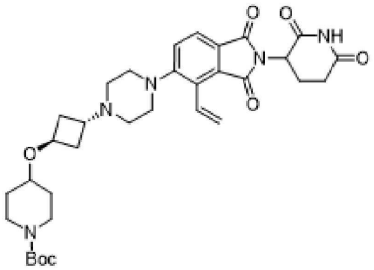
[1428] 표제 화합물은 3-클로로-4-플루오로벤젠-1,2-디카르복시산을 사용하여 단계 2~3에 따라 화합물 35와 유사하게 제조하였다.

[1429] 단계 3: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1430] 

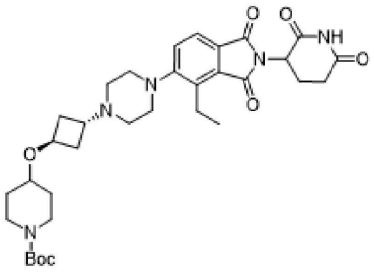
[1431] 10 mL 튜브에 DMSO(1.5 mL) 중 4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(440 mg, 1.4 mmol, 1.2당량) 및 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-(피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 1.1 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 상기 혼합물에 DIEA(0.5 mL, 2.8 mmol, 2당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밀봉하고 90℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(480 mg, 64%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 630.20 [MH^+].

[1432] 단계 4: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에테닐-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1433] 

[1434] 30 mL 밀봉 튜브에 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 0.5 mmol, 1.0당량), 2-에테닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(733 mg, 4.8 mmol, 10.0당량), Pd-PEPPSI-IPent^{Cl}-o-피콜린 촉매(38 mg, 0.05 mmol, 0.1당량), K_2CO_3(197mg,1.4mmol,3.0당량), 및 디옥산(10 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 105℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(2 x 50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, EA로 용리시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에테닐-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(180 mg, 61%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 622.35 [$M+H]^+$.

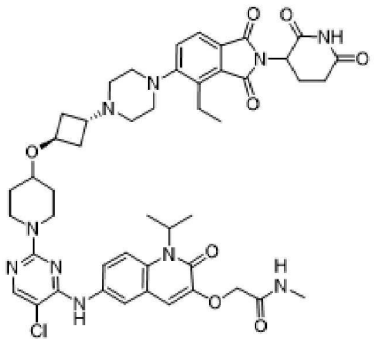
[1435] 단계 5: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1436]

[1437] 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에테닐-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(180 mg, 0.3 mmol, 1.0당량), THF(5 mL), 및 10% Pd/C(90 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 진공으로 퍼징한 다음, 수소 풍선을 이용해 수소 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 THF(2 x 100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(180 mg, 99%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 624.40 [MH^+].

[1438] 단계 6~7: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

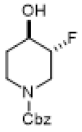


[1439]

[1440] 화합물 200은 본 실시예의 단계 5에서 제조된 물질을 사용해 단계 11~12에 따라 화합물 208과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, 물 중 CH_3CN:물(c (NH_4HCO_3)=0.01M)=30분 동안 0 내지 55%의 구배; 220/254 nm)로 정제하여 2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소인돌린-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피리미딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일}옥시}-N-메틸아세트아미드(81.3 mg, 39%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^-):*m/z* 921.25 [MH^+]. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.74 - 7.67 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25-4.05 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.23 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.62-1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 7H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 4H).

[1441] **실시예 53: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(화합물 201)의 합성**

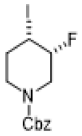
[1442] 단계 1: 벤질 3-플루오로-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1443]

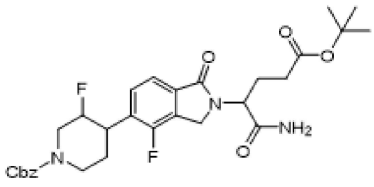
[1444] 에탄올(350 mL) 중 벤질 3-플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(35 g, 139.3 mmol, 1당량)의 혼합물을 수소화붕소나트륨(5.8 g, 153.2 mmol, 1.1당량)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 0~25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃에서 물(200 mL)에 서서히 첨가한 다음, 25℃로 가온시키고 30분 동안 교반하였다. 수성 혼합물을 아세트산에틸(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염화나트륨(3 x 200 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (TFA) - ACN]; B(%): 20%~50%, 20분)로 정제하여 벤질 3-플루오로-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(20 g, 56%)를 황색 오일로서 수득하고 벤질 3-플루오로-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(7 g, 19%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 7.31 - 7.47 (m, 5 H), 5.28 - 5.17 (m, 2 H), 4.47 - 4.35 (m, 1 H), 4.22 - 3.87 (m, 2 H), 3.82 - 3.73 (m, 2 H), 3.44 - 3.35 (m, 1 H), 1.90 - 1.78 (m, 1 H), 1.53 - 1.42 (m, 1 H).

[1445] 단계 2: 벤질 3-플루오로-4-요오드-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1446] 

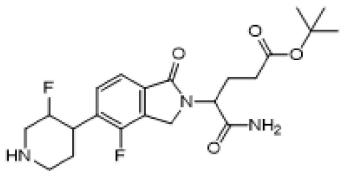
[1447] 톨루엔(70 mL) 중 벤질 3-플루오로-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 19.7 mmol, 1당량), 트리페닐포스핀(10.36 g, 39.5 mmol, 2당량), 이미다졸(4.03 g, 59.2 mmol, 3당량), 및 요오드(7.5 g, 29.6 mmol, 1.5당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 120℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 5/1)로 정제하여 벤질 3-플루오로-4-요오드-피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 27%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 7.44 - 7.29 (m, 5 H), 5.14 - 5.03 (m, 2 H), 4.72 - 4.60 (m, 1 H), 4.13 - 4.00 (m, 2 H), 3.85 - 3.71 (m, 1 H), 3.17 - 2.92 (m, 1 H), 2.19 - 2.04 (m, 2 H).

[1448] 단계 3: 벤질 4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1449] 

[1450] 교반 막대가 구비된 15 mL 바이알에 벤질 3-플루오로-4-요오드-피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 5.0 mmol, 1당량), 터트-부틸 5-아미노-4-(5-브로모-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-2-일)-5-옥소-펜타노에이트(2.1 g, 5.0 mmol, 1당량), Ir[dF(CF$_3$)ppy]$_2$(dtbpy)(PF$_6$)(56mg,0.05mmol,0.01당량), NiCl$_2$.dtbbpy(9.86mg,0.2mmol,0.005당량), TTMSS(1.23 g, 5.0 mmol, 1.53 mL, 1당량), 탄산나트륨(1.1 g, 9.9 mmol, 2당량), 및 1,2-디클로로에탄(20 mL)을 첨가하고, 바이알을 질소 하에 밀봉하고, 반응물을 교반하고, 냉각 팬을 이용해 반응 온도를 25℃로 유지하면서 34 W 청색 LED 램프로 (7 cm 거리에서) 14시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70 mm, 10 um); 이동상: [물 (TFA) - ACN]; B(%): 40%~70%, 20분)로 정제하여 벤질 4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 24%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 572.2 [M+H]$^+$.

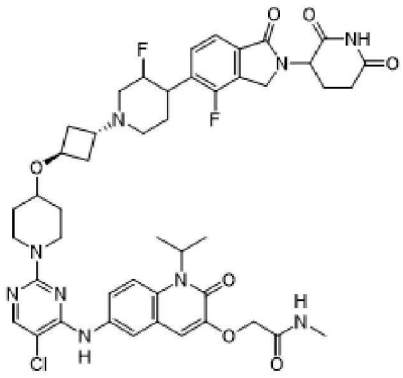
[1451] 단계 4: *터트*-부틸 5-아미노-4-[4-플루오로-5-(3-플루오로-4-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트의 제조



[1452]

[1453] 트리플루오로에탄올(10 mL)과 테트라하이드로푸란(10 mL) 중 벤질 4-[2-(4-*터트*-부톡시-1-카르바모일-4-옥소-부틸)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(700 mg, 1.2 mmol, 1당량)의 혼합물에 활성탄 상의 10% 팔라듐(300 mg), 활성탄 상의 20% 수산화팔라듐(200 mg)을 첨가한 다음, 혼합물을 수소 대기 하에(50 psi) 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 *터트*-부틸 5-아미노-4-[4-플루오로-5-(3-플루오로-4-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-2-일]-5-옥소-펜타노에이트(400 mg, 74%)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1454] 단계 5~7: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

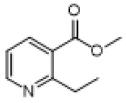


[1455]

[1456] 화합물 201은 본 실시예의 단계 4에서 제조된 물질을 사용하여 단계 7~9에 따라 화합물 188과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(이동상: [물 (FA) - ACN]; B(%): 12%~42%, 10분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-4-플루오로-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3-플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(65.2 mg, 28%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 916.2 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.08 - 10.95 (m, 1 H), 8.89 - 8.80 (m, 1 H), 8.29 - 8.21 (m, 1 H), 8.07 - 8.04 (m, 1 H), 8.02 - 7.94 (m, 2 H), 7.72 - 7.65 (m, 3 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.57 - 5.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 - 4.72 (m, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.44 - 4.35 (m, 1 H), 4.22 - 4.09 (m, 3 H), 3.54 (br dd, *J*=8.0, 4.2 Hz, 3 H), 2.95 - 2.84 (m, 3 H), 2.71 - 2.67 (m, 3 H), 2.65 - 2.62 (m, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.47 - 2.33 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 3 H), 2.07 - 1.96 (m, 4 H), 1.89 - 1.79 (m, 4 H), 1.58 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 1.45 - 1.34 (m, 2 H).

[1457] **실시예 54: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메틸-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 203)의 합성**

[1458] 단계 1: 메틸 2-에틸피리딘-3-카르복실레이트의 제조

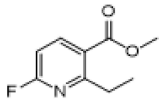


[1459]

[1460] 디옥산(70 mL) 중 메틸 2-클로로피리딘-3-카르복실레이트(7 g, 40.8 mmol, 5.3 mL, 1당량) 및 디에틸아연(1 M, 49.0 mL, 1.2당량)의 혼합물에 [1,1' 비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(2.39 g, 3.3 mmol, 0.08 당량)을 질소 하에 20℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반한 다음 물(200 mL)로 희석하고, 아세트산에틸(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축시

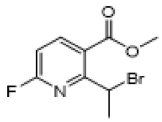
켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸=20/1, 5/1)로 정제하여 메틸 2-피페리딘-3-카르복실레이트(6.4 g, 95%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 166.2 $[M+H]^+$.

[1461] 단계 2: 메틸 2-에틸-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1462] 

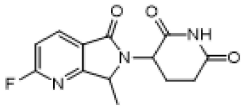
[1463] 아세토니트릴(8 mL) 중 메틸 2-에틸피리딘-3-카르복실레이트(500 mg, 3.0 mmol, 1당량) 및 불화은(ii)(1.32 g, 9.1 mmol, 3당량)의 혼합물을 질소 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 30/1 내지 7/1)로 정제하여 메틸 2-에틸-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트(280 mg, 50%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[1464] 단계 3: 메틸 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[1465] 

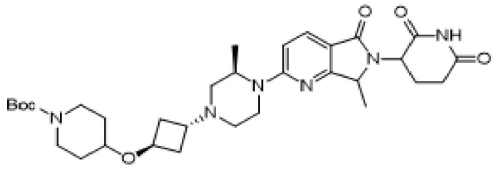
[1466] 사염화탄소(60 mL) 중 메틸 2-에틸-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트(3.93 g, 21.4 mmol, 1당량)의 혼합물에 AIBN(3.52 g, 21.4 mmol, 1당량) 및 N-브로모숙신이미드(5.73 g, 32.2 mmol, 1.5당량)를 질소 하에 25℃에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 5분 동안 교반한 다음, 80℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 진공에서 45℃에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피(0~20% 아세트산에틸/석유 에테르, 120mL/분)로 정제하여 메틸 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트(4.87 g, 86%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[1467] 단계 4: 3-(2-플루오로-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)피페리딘-2,6-디온의 제조

[1468] 

[1469] *N,N*-디메틸포름아미드(40 mL) 중 3-아미노피페리딘-2,6-디온 염산염(3.06 g, 18.6 mmol, 1당량) 및 메틸 2-(1-브로모에틸)-6-플루오로-피리딘-3-카르복실레이트(4.87 g, 18.6 mmol, 1당량)의 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(12.01 g, 92.9 mmol, 5당량)을 질소 하에 20℃에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 25℃로 냉각시켰다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/0 내지 0/1)로 정제하여 3-(2-플루오로-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)피페리딘-2,6-디온(2.14 g, 42%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 276.1 $[M+1]^+$.

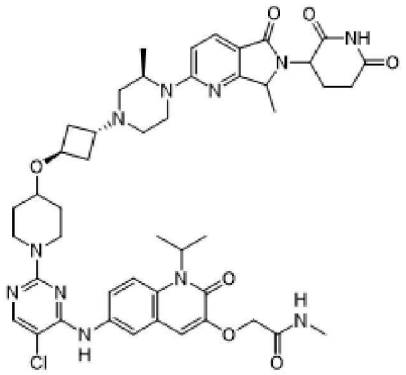
[1470] 단계 5: *터트*-부틸 4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[1471] 

[1472] 디메틸 설폭시드(8 mL) 중 3-(2-플루오로-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일)피페리딘- 2,6-디온(313 mg, 1.1 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 4-[3-[(3R)-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 1.1 mmol, 1당량)의 용액에 *N,N* -디이소프로필에틸아민(584 mg, 4.5 mmol, 0.8 mL, 4당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물

을 물(20 mL)에 붓고 5분 동안 교반하였다. 수성상을 아세트산에틸(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(이동상: [물 (FA)-ACN]; B(%): 15%~35%, 10분)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘 -2-일]-3-메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(178 mg, 26%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 611.3 $[M+1]^+$.

[1473] 단계 6~7: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

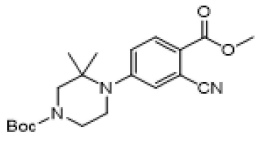
[1474] 

[1475] 화합물 203은 본 실시예의 단계 5에서 제조된 물질을 사용하여 단계 5~6에 따라 화합물 189와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(이동상: [물(FA)-ACN]; B(%): 10%~40%, 10분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-7-메틸-5-옥소-7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(101 mg, 36%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 910.3 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.90 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (dt, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.17 (m, 1H), 4.71 (br dd, *J* = 5.2 12.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.24 (br t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (br dd, *J* = 6.8, 14.4 Hz, 5H), 1.19 (dd, *J* = 3.2, 6.4 Hz, 3H).

[1476] 화합물 204는 화합물 203과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[1477] **실시예 55: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 211)의 합성**

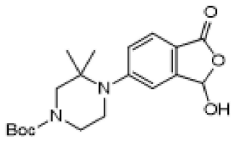
[1478] 단계 1: *터트*-부틸 4-(3-시아노-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,3-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1479] 

[1480] 디옥산(30 mL) 중 *터트*-부틸 3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 7.0 mmol, 1당량), 메틸 4-브로모-2-시아노-벤조에이트(1.68 g, 7.0 mmol, 1당량), 탄산세슘(6.84 g, 21.0 mmol, 3당량), 및 메탄설포나토(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디-i-프로폭시-1,1'-바이페닐)(2'-메틸아미노-1,1'-바이페닐-2-일)팔라듐(II)(476 mg, 0.3 mmol, 0.08당량)를 합치고 질소로 3회 탈기하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반한 다음, 20℃로 냉각시키고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 10/1 내지 4:1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-시아노-4-메톡시카르보닐-페닐]-3,3-디메틸-피페라진-1-카복실

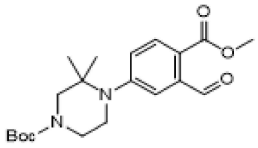
레이트(1.76 g, 67%)를 황색 검으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 374.3 $[M+H]^+$; ^{1}HNMR:(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.21 (s, 6H).

[1481] 단계 2: 터트-부틸 4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1482] 

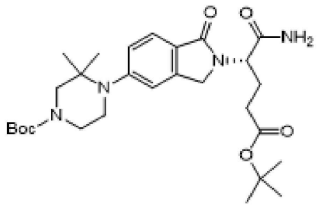
[1483] 피라진:AcOH:H2O(4:2:1, 350 ml) 중 메틸 4-(1-[(터트-부톡시카르보닐)아미노]-2-메틸프로판-2-일(메틸)아미노)-2-시아노벤조에이트(34.6 g, 83.0 mmol, 1.0당량) 및 NaH_2PO_4(49.8g,415.0mmol,5.0당량)의 교반 용액에 레이니 Ni(21.3 g, 249.0 mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 70℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc(3 x 200 mL)로 세척하였다. 여액을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:1)로 정제하여 터트-부틸 4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트(24 g, 77%)를 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 361.2 $[MH^+]$.

[1484] 단계 3: 터트-부틸 4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1485] 

[1486] 질소 대기 하에 실온에서, 100 mL DMF 중 터트-부틸 4-(3-하이드록시-1-옥소-3H-2-벤조푸란-5-일)-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(12.2 g, 33.6 mmol, 1.0당량)의 용액을 K_2CO_3(13.9g,100.9mmol,3.0당량)으로 3분 동안 처리하고, 이어서 MeI(7.2 g, 50.5 mmol, 1.5당량)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 4:1)로 정제하여 터트-부틸 4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3,3-디메틸피페라진-1-카복실레이트(9.5 g, 75%)를 고형분으로서 수득하였다.

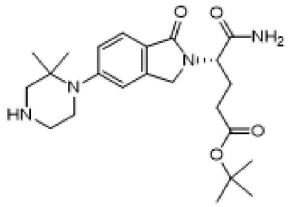
[1487] 단계 4: 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일- 4-옥소부틸]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1488] 

[1489] DCE(100 mL)에서 터트-부틸 4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(9.5 g, 23.9 mmol, 1.0당량)와 터트-부틸 (4S)-4-아미노-4-카르바모일부타노에이트 하이드로클로라이드(5.7 g, 23.9 mmol, 1.0당량)를 합쳤다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_3CN$(4.1g,71.7mmol,3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 실온에서 물(50 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x100mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),50분 동안 5% 내지 70%의 구배; 254 nm)로 정제하여

터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카바모일-4-옥소부틸]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(9.6 g, 76%)를 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 531.40 [MH^+].

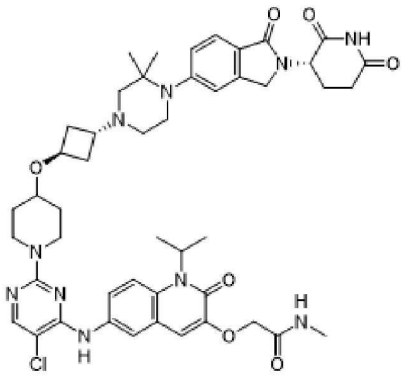
[1490] 단계 5: 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[5-(2,2-디메틸피페라진-1-일)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트의 제조



[1491]

[1492] 100 mL의 i-PrOH 중 터트-부틸 4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(9.6 g, 17.9 mmol, 1.0당량)의 교반 혼합물에 TMSCl(29.2 g, 268.0 mmol, 15.0당량)을 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 물(500 mL)로 희석하고, 포화 Na_2CO_3(수성)으로 pH를 7로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x200mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 (4S)-4-카르바모일-4-[5-(2,2-디메틸피페라진-1-일)-1-옥소-3H-이소인돌-2-일]부타노에이트(6.3 g, 82%)를 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 471.30 [MH^+].

[1493] 단계 6~8: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1494]

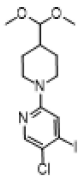
[1495] 화합물 211은 본 실시예의 단계 5에서 제조된 물질을 사용하여 단계 5~7에 따라 화합물 201과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(이동상, THF/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),45분 동안 5% 내지 40%의 구배; 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-(4-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3,3-디메틸피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(3.3 g, 54%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (q, J = 4.8, 3.9 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.360-5.10 (m, 1H), 5.07 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 4.31-4.11 (m, 3H), , 3.52 (s, 1H), 3.22 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 (d, J = 13.5 Hz, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.82 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 (s, 2H), 1.05 (s, 6H). MS (ESI): *m/z* 909.30 [MH^+].

[1496] 화합물 170은 화합물 211과 유사한 절차에의해 제조될 수 있다.

[1497] **실시예 56:2-[6-(5-클로로-2-[4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아**

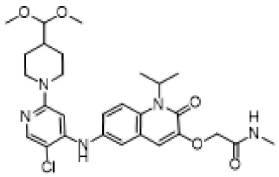
미드(화합물 215)의 합성

[1498] 단계 1: 5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]-4-요오드피리딘의 제조

[1499] 

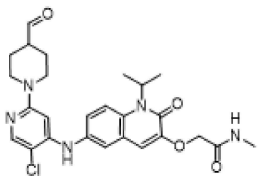
[1500] DMSO(10 mL) 중 5-클로로-2-플루오로-4-요오드피리딘(2.0 g, 7.8 mmol, 1.0당량) 및 4-(디메톡시메틸)피페리딘(1.2 g, 7.8 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 DIEA(3.0 g, 23.3 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 미정제 반응물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 80%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸) 피페리딘-1-일]-4-요오드피리딘(2.2 g, 71%)을 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 396.95 [MH^+].

[1501] 단계 2: 2-[6-(5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드)의 제조

[1502] 

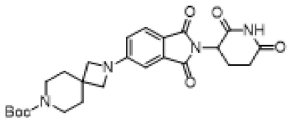
[1503] THF(60 mL) 중 5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]-4-요오드피리딘(1.2 g, 3.0 mmol, 1.0당량) 및 2-[(6-아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(0.9 g, 3.0 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2′,6′-디이소프로폭시-1,1′-바이페닐)[2-(2′-아미노-1,1′-바이페닐)]팔라듐(II)(0.5 g, 0.6 mmol, 0.2당량) 및 Cs_2CO_3(2.9g,9.1mmol,3.0당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 90℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 수성층을 CH_2Cl_2(3x30mL)로 추출하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)로 정제하여 2-[6-(5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드)(1.5 g, 90%)를 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 558.40 [MH^+].

[1504] 단계 3: 2-[(6-[5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리딘-4-일]아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드의 제조

[1505] 

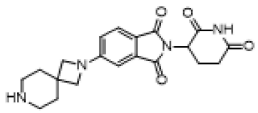
[1506] 8 mL DCM 중 2-[6-(5-클로로-2-[4-(디메톡시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시-N-메틸아세트아미드(500.0 mg, 0.9 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 H_2O(2mL)및 TFA(4 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 2-[(6-[5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리딘-4-일]아미노-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(420 mg)를 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 512.30 [MH^+].

[1507] 단계 4: 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트의 제조

[1508] 

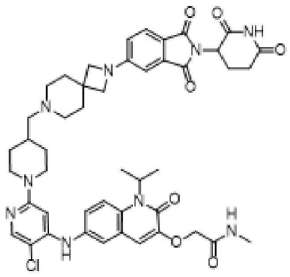
[1509] DMSO(4 mL) 중 터트-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(400.0 mg, 1.8 mmol, 1.0당량) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온(488.2 mg, 1.8 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 DIEA(685.3 mg, 5.3 mmol, 3.0당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 60%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(280 mg, 32%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 483.30 [MH^+].

[1510] 단계 5: 5-2,7-디자아스피로[3.5]노난-2-일-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온의 제조

[1511] 

[1512] DCM(5 mL) 중 터트-부틸 2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-카르복실레이트(280.0 mg, 0.6 mmol, 1.0당량)의 교반 용액에 TFA(1.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 5-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온(222 mg)을 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 383.15 [MH^+].

[1513] 단계 6: 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드의 제조

[1514] 

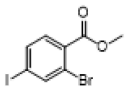
[1515] DCE(15 mL) 중 5-{2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌-1,3-디온(222.0 mg, 0.6 mmol, 1.0당량) 및 2-[(6-{[5-클로로-2-(4-포르밀피페리딘-1-일)피리딘-4-일]아미노}-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드(297.2 mg, 0.6 mmol, 1.0당량)의 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. $NaBH(OAc)_3$(369.1 mg, 1.7 mmol, 3.0당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물(30 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시키고, 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2/MeOH(10:1)(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(30 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3), 30분 동안 0% 내지 55%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드(89.2 mg, 17%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.2, Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4, Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.8, Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.00 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.73 (s, 4H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* =

11.9 Hz, 1H), 1.73-1.67 (m, 7H), 1.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H); MS (ESI): *m/z* 878.25 [MH^+].

[1516] 전술한 절차 및 본 출원의 다른 곳에서 발견되는 조건을 사용하여, 당업자는 다음의 화합물을 제조할 수 있다: 화합물 229, 화합물 230, 화합물 231, 화합물 232, 화합물 233, 화합물 237, 화합물 240, 화합물 243, 화합물 247, 화합물 251, 화합물 252, 화합물 257, 및 화합물 258.

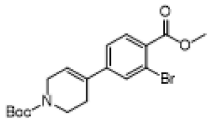
[1517] **실시예 57: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(화합물 218)의 합성**

[1518] 단계 1: 메틸 2-브로모-4-요오드-벤조에이트의 제조

[1519] 

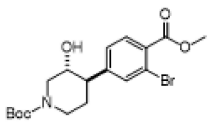
[1520] *N,N*-디메틸 포름아미드(100 mL) 중 2-브로모-4-요오드-벤조산(10 g, 30.59 mmol, 1당량) 및 탄산칼륨(12.68 g, 91.77 mmol, 3당량)의 용액에 요오드화메틸(8.68 g, 61.18 mmol, 3.8 mL, 2당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 25 ℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 50/1 내지 5/1)로 정제하여 메틸 2-브로모-4-요오드-벤조에이트(10 g, 96%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[1521] 단계 2: *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1522] 

[1523] 물(10 mL) 및 디옥산(100 mL) 중 메틸 2-브로모-4-요오드-벤조에이트(6.2 g, 18.19 mmol, 1당량), *터트*-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(5.62 g, 18.19 mmol, 1당량), [1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄(1.33 g, 1.82 mmol, 0.1당량), 및 탄산칼륨(5.03 g, 36.37 mmol, 2당량)의 혼합물을 질소 대기 하에 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 퀀칭시키고 아세트산에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실레이트(6.5 g, 90%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.17(s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.65(t, *J*=5.6 Hz, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

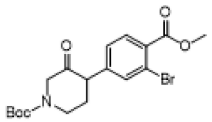
[1524] 단계 3: *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1525] 

[1526] 테트라하이드로푸란(20 mL) 중 *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.52 mmol, 1당량)의 용액에 디메틸 설파이드 보란(10 M, 0.8 mL, 3당량)을 0℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 후, 물(15 mL) 중 과붕산 나트륨 4수화물(1.16 g, 7.57 mmol, 1.5 mL, 3당량)의 용액을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 아황산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산에틸(50 mL ×3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염

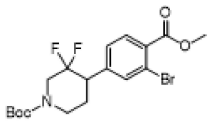
수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸 = 20:1 내지 1/1)로 정제하여, *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(0.8 g, 77%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 2.85 - 2.55 (m, 3H), 1.90 - 1.65(m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1527] 단계 4: 디메틸 4-(1-*터트* -부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[1528] 

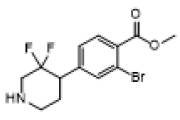
[1529] 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸 4-(1-터트-부톡시카르보닐-3-하이드록시-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(3.6 g, 9.15 mmol, 1당량)의 용액에 데스-마틴 시약(15.52 g, 36.60 mmol, 4당량)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 디클로로메탄(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 1/1)로 정제하여 디메틸 4-[(1-*터트*-부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(3.2 g, 89%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ: 7.73 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.93 (m, 1H), 3.91 (d, *J*=1.6 Hz, 6H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

[1530] 단계 5: 디메틸 4-(1-*터트* -부톡시카르보닐-3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트의 제조

[1531] 

[1532] 디클로로메탄(40 mL) 중 디메틸 4-(1-*터트*-부톡시카르보닐-3-옥소-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(3.2 g, 8.18 mmol, 1당량)의 용액에 2-메톡시-N-(2-메톡시에틸)-N-(트리플루오로-λ^4-설파닐)에탄아민(4.52 g, 20.44 mmol, 4.5 mL, 2.5당량)을 -78℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:아세트산에틸 = 0:1 내지 1:1)로 정제하여 디메틸 4-[1-*터트*-부톡시카르보닐-3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤젠-1,2-디카르복실레이트(2 g, 59%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 357.9 $[M-55]^+$; ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.21 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.75 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

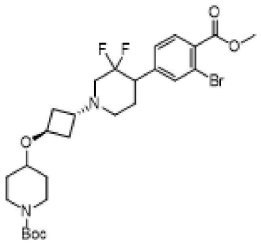
[1533] 단계 6: 메틸 2-브로모-4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤조에이트의 제조

[1534] 

[1535] 디클로로메탄(10 mL) 중 *터트*-부틸 4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.3 mmol, 1당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(8.14 g, 71.4 mmol, 31.02당량)을 25℃에서 적가한 다음, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 퀀칭시키고, 혼합물을 아세트산에틸(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 메틸 2-브로모-4-(3,3-디플루

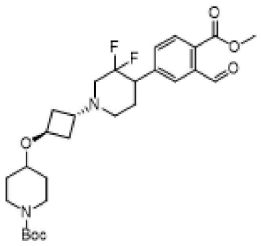
오로-4-피페리딜)벤조에이트(760 mg, 99%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 336.0 $[M+H]^+$.

[1536] 단계 7: *터트*-부틸 4-[3-[4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1537] 

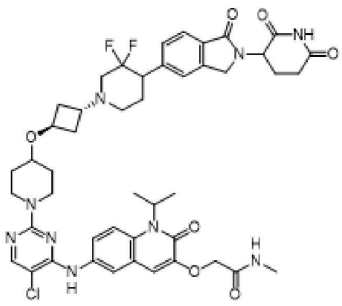
[1538] 아세토니트릴(30 mL) 중 *터트*-부틸 4-[3-(트리플루오로메틸설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(956 mg, 2.37 mmol, 1.2당량), 메틸 2-브로모-4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)벤조에이트(660 mg, 1.98 mmol, 1당량) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(766 mg, 5.93 mmol, 1 mL, 3당량)의 용액을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 20/1 내지 0/1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트(860 mg, 74%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 589.1 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 3.17 - 2.90 (m, 5H), 2.35 - 2.10 (m, 6H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[1539] 단계 8: *터트*-부틸 4-[3-[3,3-디플루오로-4-(3-포르밀-4-메톡시 카보닐-페닐)-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카복실레이트의 제조

[1540] 

[1541] *N,N*-디메틸 포름아미드(10 mL) 중 *터트*-부틸 4-[3-[4-(3-브로모-4-메톡시카르보닐-페닐)-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(860 mg, 1.46 mmol, 1당량)의 용액에 아세트산팔라듐(33 mg, 1.46 mmol, 0.1당량), 트리시클로헥실포스핀(41 mg, 0.15 mmol, 0.1당량), 탄산나트륨(155 mg, 1.46 mmol, 1당량), 트리에틸 실리칸(511 mg, 4.39 mmol, 3당량), 및 2-이소시아노-2-메틸-프로판(243 mg, 2.93 mmol, 2당량)을 첨가하였다. 혼합물을 테플론 반응 용기에서 65℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(20 mL)로 희석하고 아세트산에틸(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취 TLC(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/1)로 정제하여 *터트*-부틸 4-[3-[3,3-디플루오로-4-(3-포르밀-4-메톡시카르보닐-페닐)-1-피페리딜]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(690 mg, 88%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 537.3 $[M+1]^+$.

[1542] 단계 9~11: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조

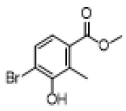


[1543]

[1544] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 8에서 제조된 물질을 이용해 단계 12~14에 따라 화합물 161과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50 mm*3 um; 이동상: [물(0.225% FA) - ACN]; B(%): 16%~46%, 10분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-옥소-이소인돌린-5-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(48.5 mg, 15%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI) *m/z*: 916.3 $[M+H]^+$; ^{1}**HNMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 3H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 5.70 - 5.23 (m, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 2.09 (m, 4H), 2.06 - 1.96 (m, 4H), 1.89 - 1.79 (m, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 6H), 1.45 - 1.31 (m, 2H).

[1545] **실시예 58 2-((6-((5-클로로-2-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)옥시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 225)의 합성**

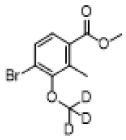
[1546] 단계 1: 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸벤조에이트의 제조



[1547]

[1548] -78℃에서 디클로로메탄(500 mL) 중 터트-부틸아민(13.20 g, 180.531 mmol, 1당량)의 용액에 50 mL의 디클로로메탄 중 브롬(28.85 g, 180.531 mmol, 1당량)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 온도를 -78℃로 유지하면서, 150 mL의 디클로로메탄 중 메틸 3-하이드록시-2-메틸벤조에이트(30 g, 180.531 mmol, 1당량)의 용액을 30분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켜 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20% 수성 구연산에 이어서 염수로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10% EA)로 정제하여 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸벤조에이트(19.0 g, 43%)를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[1549] 단계 2: 메틸 4-브로모-3-(메톡시-d_3)-2-메틸벤조에이트의 제조

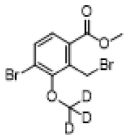


[1550]

[1551] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 THF(50 mL) 중 메틸 4-브로모-3-하이드록시-2-메틸벤조에이트(2.43 g, 9.915 mmol, 1.00당량), 메탄-d_3-올(1.80 g, 50 mmol), 및 트리페닐포스핀(5.24 g, 20 mmol)을 첨가하였다. 그런 다음, THF(50 mL) 중 디이소프로필 아조디카르복실레이트(4.04 g, 20 mmol)의 용액을 0℃에서 15분 동안 반응 시스템에 서서히 첨가하였다. 실온으로 가온시켜 1시간 동안 교반한 후, 생성된 용액을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE = 1/100)로 정제하여 메틸 4-브로모-3-(메톡시-d3)-2-메틸벤조에이트(2.2 g, 85%)를 무색 오일로서 수득하였다.

^{1}HNMR(300MHz,CDCl3)δ7.51(d,*J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).

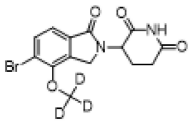
[1552] 단계 3: 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-(메톡시-d3)벤조에이트의 제조



[1553]

[1554] CCl_4(10mL)에서 메틸 4-브로모-3-(메톡시-d3)-2-메틸벤조에이트(1.0 g, 3.815 mmol, 1.00당량), N-브로모숙신이미드(0.68 g, 3.821 mmol, 1.00당량), 및 아조비스이소부티로니트릴(0.10 g, 0.609 mmol, 0.16당량)을 합쳤다. 반응물을 70℃에서 밤새 교반하고, 진공 하에 농축시켜 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-(메톡시-d_3)벤조에이트(1.3 g)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

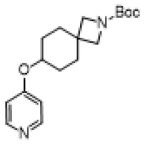
[1555] 단계 4: 3-(5-브로모-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1556]

[1557] 아세토니트릴(10 mL)에서 메틸 4-브로모-2-(브로모메틸)-3-(메톡시-d3)벤조에이트(1.3 g, 3.8 mmol, 1.00당량), 2,6-디옥소피페리딘-3-아미늄 클로라이드(0.63 g, 3.8 mmol, 1.00당량), 트리에틸아민(1 mL, 7.2 mmol, 1.89당량)을 합쳤다. 60℃에서 12시간 동안 교반한 다음, 반응 용매를 제거하고, 아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 120℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 H_2O(100mL)로 세척하고, 진공 하에 60℃에서 2시간 넘게 건조시켜 3-(5-브로모-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(0.84 g, 62%)을 흑색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 356.15 [MH^+].

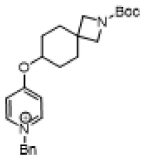
[1558] 단계 5: 터트-부틸 7-(피리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 제조



[1559]

[1560] DMSO(200 mL) 중 4-클로로피리딘(8.8 g, 77 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 7-하이드록시-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(18 g, 77 mmol, 1당량)의 교반 용액에 THF 중 칼륨 터트-부톡시드(1M, 395 mg, 3.5 mmol, 4당량)를 실온에서 적가하였다. 반응물을 물로 희석하고, 수성층을 EtOAc로 추출하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정제하여 터트-부틸 7-(피리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(10 g, 40%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 379.20 [MH^+].

[1561] 단계 6: 1-벤질-4-[2-(터트-부톡시카르보닐)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일]옥시피리딘-1-윰의 제조

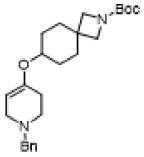


[1562]

[1563] DCM(100 mL) 중 터트-부틸 7-(피리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(10 g, 31 mmol, 1당량)의 교반 용액에 브롬화벤질(8 g, 47 mmol, 1.5당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 PE에 현탁시키고, 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 1-벤질-4-[2-(터트-부톡시카르보닐)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일]옥시피리딘-1-윰(13 g, 100%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 409.25 [MH^+].

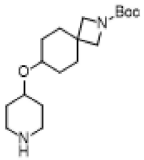
[1564] 단계 7: 터트-부틸 7-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트

의 제조

[1565] 

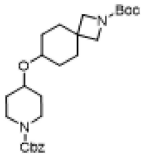
[1566] MeOH(100 mL) 중 1-벤질-4-[2-(터트-부톡시카르보닐)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일]옥시피리딘-1-윰(13 g, 31 mmol, 1당량)의 교반 용액에 $NaBH_4$(4.8g,126mmol,4당량)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물로 희석하고, 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정제하여 터트-부틸 7-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]-2-아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(9 g, 68%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES+): m/z 413.30 [MH^+].

[1567] 단계 8: 터트-부틸 7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 제조

[1568] 

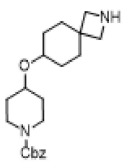
[1569] 100 mL MeOH 중 터트-부틸 7-[(1-벤질-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일)옥시]-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(9 g, 21 mmol, 1당량)의 용액에 $Pd(OH)_2/C$(3g)를 질소 대기 하에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고 수소로 수차례 퍼징한 다음, 수소 풍선을 사용하여 수소 대기 하에 밤새 교반하였다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트(8 g, 100%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 319.15 [MH^+].

[1570] 단계 9: 터트-부틸 7-(1-[(벤질옥시)카르보닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 제조

[1571] 

[1572] DCM(70 mL) 중 터트-부틸 7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(7 g, 21 mmol, 1당량) 및 Et_3N(6g,64mmol,3당량)의 교반 용액에 클로로포름산벤질(4 g, 23 mmol, 1.1당량)를 0℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하였다. 수성 층을 CH_2Cl_2로 추출하고 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 아세토니트릴/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 터트-부틸 7-(1-[(벤질옥시)카르보닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(5 g, 51%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 459.35 [MH^+].

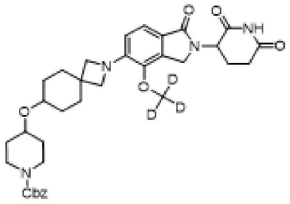
[1573] 단계 10: 벤질 4-2-아자스피로[3.5]노난-7-일옥시피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1574] 

[1575] DCM(40 mL) 중 터트-부틸 7-(1-[(벤질옥시)카르보닐]피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(5 g, 10 mmol, 1당량)의 교반 용액에 TFA(10 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간

동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 Na_2CO_3(수성)으로 pH 7까지 중화시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하고, 농축시켜 벤질 4-2-아자스피로[3.5]노난-7-일옥시피페리딘-1-카복실레이트(3.7 g, 94%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 359.20 [MH^+].

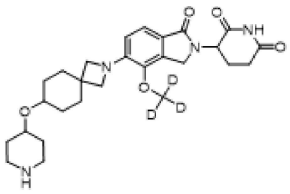
[1576] 단계 11: 벤질 4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조



[1577]

[1578] DMF(18 mL) 중 벤질 4-2-아자스피로[3.5]노난-7-일옥시피페리딘-1-카르복실레이트(602 mg, 1.679 mmol, 1.20당량) 및 3-(5-브로모-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(500 mg, 1.404 mmol, 1.00당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.48g,4.528mmol,2.99당량) 및 [1,3-비스(2,6-디-3-펜틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)디클로로팔라듐(II)(118 mg, 0.140 mmol, 0.10당량)을 첨가하였다. 질소 대기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, H_2O(100mL)를 혼합물에 첨가하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 10% 내지 55%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 벤질 4-(2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(2H3)메톡시-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(367 mg, 41%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 634.25 [MH^+].

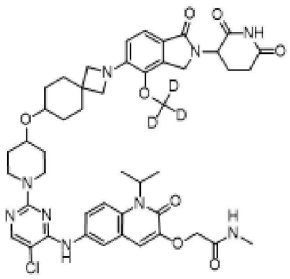
[1579] 단계 12: 3-(4-(메톡시-d3)-1-옥소-5-(7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온의 제조



[1580]

[1581] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 이소프로필 알코올(15 mL) 및 테트라하이드로푸란(3 mL) 중 벤질 4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(367 mg, 0.6 mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 그런 다음, $Pd(OH)_2/C$(220mg,1.6mmol,2.71당량)를 한번에 첨가하고, 혼합물을 탈기하고 H_2가스로 수차례 퍼징하고, 생성된 혼합물을 H_2대기 하에 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 3-(4-(메톡시-d3)-1-옥소-5-(7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(280 mg, 97%)을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (ESI): m/z 500.40 [MH^+].

[1582] 단계 13: 2-((6-((5-클로로-2-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)옥시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

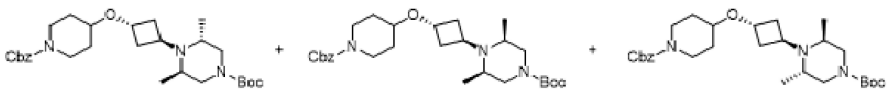
[1583] 

[1584] 10 mL 밀봉 튜브에서, 3-(4-(메톡시-d3)-1-옥소-5-(7-(피페리딘-4-일옥시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온(225 mg, 0.5 mmol, 1.50당량), DIEA(0.8 mL, 4.6 mmol, 15.32당량), 및 DMSO(5 mL)를 합쳤다. 상기 혼합물에 2-(6-[(2,5-디클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(130.8 mg, 0.3 mmol, 1.00당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18; 이동상, MeCN/H_2O(10mmol/LNH_4HCO_3)30분 동안 10% 내지 60%의 구배; 검출 254 nm)로 정제하여 2-((6-((5-클로로-2-(4-((2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(메톡시-d3)-1-옥소이소인돌린-5-일)-2-아자스피로[3.5]노난-7-일)옥시)피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시)-N-메틸아세트아미드(80 mg, 30%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 899.40 $[M+1]^+$; ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6,ppm) δ 10.94(s,1H),8.82(s,1H),8.04(s,1H),7.95(s,2H),7.69(s,2H),7.28(d,*J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 13.1, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50-4.21 (m, 2H), 4.17-4.01 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 5H), 3.54-3.41 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.06-2.82 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.46-2.23 (m, 2H), 2.08-1.69 (m, 8H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 8H), 1.44-1.24 (m, 4H).

[1585] 전술한 절차 및 본 출원의 다른 곳에서 발견되는 조건을 사용하여, 당업자는 다음의 화합물을 제조할 수 있다: 화합물 227.

[1586] **실시예 59: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드(화합물 248)의 제조**

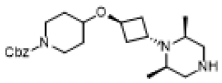
[1587] 단계 1: *터트*-부틸 (3S,5R)-4-[3-[(1-벤질옥시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1588] 

[1589] 메탄올(50 mL) 및 아세트산(5 mL) 중 벤질 4-(3-아미노시클로부톡시)피페리딘-1-카르복실레이트(5.04 g, 16.6 mmol, 1당량) 및 *터트*-부틸 N,N-디아세토닐카르바메이트(3.8 g, 16.6 mmol, 1당량)의 용액에 2-메틸피리딘 보란(8.86 g, 82.3 mmol, 5당량)을 25℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 중탄산나트륨(100 mL)으로 희석하고, 혼합물을 아세트산에틸(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 분취-HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 (250*70*10 um); 이동상: [물 (TFA)-ACN]; B(%): 25%~55%, 20분)로 정제하였다. 생성물을 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD 250 mm*50 mm, I.D, 10 um; 이동상: CO_2중 메탄올(0.1%NH3H2O), 35% 내지 35%; 유속: 50 mL/분; 파장: 220 nm)로 분리한 다음, 키랄 SFC(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AS-H 250 mm*30 mm, I.D, 5 um; 이동상: CO_2중 메탄올(0.1%NH_3H_2O),15%내지 15%; 유속: 50 mL/분; 파장: 220 nm)로 추가로 분리하였다. *터트*-부틸 (3R,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(1.6 g, 19%)로서 잠정적으로 지정된 피크 1을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.42 - 7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 3H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 3H),1.46(s,9H),1.11-1.10 (m, 4H). *터트*-부틸 (3S,5R)-4-((1r,3R)-3-((1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)

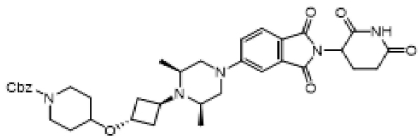
옥시)시클로부틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(600 mg, 7%)로서 잠정적으로 지정된 피크 2를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.32 - 4.10 (m, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 4H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.26 - 2.05 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 5H), 1.55 - 1.51 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.30 - 0.90 (m, 6H). *터트*-부틸 (3S,5S)-4-((1r,3S)-3-((1-((벤질옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)옥시)시클로부틸)-3,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트(2.8 g, 33 %)로서 잠정적으로 지정된 피크 3을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 3H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.65 -2.40 (m, 1H), 2.28 2.10 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.20 - 0.80 (m, 6H). MS (ESI) *m/z*: 502.3 $[M+1]^+$.

[1590] 단계 2: 벤질 4-[3-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1591] 

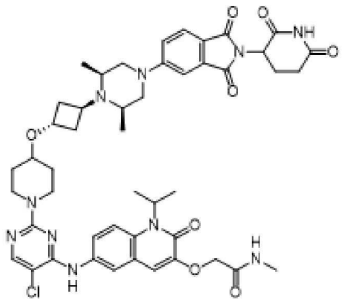
[1592] 디클로로메탄(9 mL) 중 *터트*-부틸 (3S,5R)-4-[3-[(1-벤질옥시카르보닐-4-피페리딜)옥시]시클로부틸]-3,5-디메틸-피페라진-1-카르복실레이트(500 mg, 1.0 mmol, 1당량) 및 염산/디옥산(4 M, 3 mL, 12.04당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축시켜 벤질 4-[3-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트 염산염(436 mg, 미정제)를 황색 고형분으로서 수득하였다.

[1593] 단계 3: 벤질 4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

[1594] 

[1595] 디메틸 설폭시드(5 mL) 중 벤질 4-[3-[(2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트 염산염(436 mg, 0.96 mmol, 1당량), 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-플루오로-이소인돌린-1,3-디온(302 mg, 1.09 mmol, 1.1당량), 및 디이소프로필에틸아민(386 mg, 2.99 mmol, 0.5 mL, 3당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 질소 대기 하에 120℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 디클로로메탄(120 mL)으로 추출하고, 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산에틸 = 1/1 내지 1/3)로 정제하여 벤질 4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(530 mg, 80 %)를 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.07(s,1H),7.64(d,*J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (br d, *J*=9.2 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.79 - 3.59 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.14 - 1.98 (m, 6H), 1.78 (br d, *J*=11.2 Hz, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 3H), 1.00 (br d, *J*=6.4 Hz, 4H), 0.91 (br s, 2H).

[1596] 단계 4~5: 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드의 제조



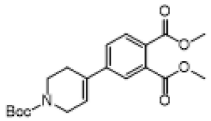
[1597]

[1598] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 3에서 제조된 물질을 사용하여 단계 17~18에 따라 화합물 163과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 분취-HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 um;이동상: [물(FA)-ACN];B(%): 11%~41%, 15분)로 정제하여 2-[[6-[[5-클로로-2-[4-[3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]-2,6-디메틸-피페라진-1-일]시클로부톡시]-1-피페리딜]피리미딘-4-일]아미노]-1-이소프로필-2-옥소-3-퀴놀릴]옥시]-N-메틸-아세트아미드 포름산염(170.2 mg, 29%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.08(s,1H),8.83(s,1H),8.23(s,1H),8.05(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.69(s,2H),7.64(d,*J*=8.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.14 (br d, *J*=14.8 Hz, 3H), 3.70 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.62 (br dd, *J*=4.4, 12.8 Hz, 2H), 3.44 (br d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.68 (d, *J*=4.4 Hz, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.84 (br d, *J*=10.0 Hz, 2H), 1.57 (d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.39 (br d, *J*=9.6 Hz, 2H), 1.00 (d, *J*=6.4 Hz, 4H), 0.92 (d, *J*=6.4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z*: 924.49 $[M+1]^+$.

[1599] 전술한 절차 및 본 출원의 다른 곳에서 발견되는 조건을 사용하여, 당업자는 다음의 화합물을 제조할 수 있다: 화합물 249, 화합물 250, 화합물 253, 및 화합물 254.

[1600] **실시예 60: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 275)의 제조**

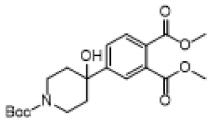
[1601] 단계 1: 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]프탈레이트의 제조



[1602]

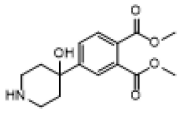
[1603] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디메틸 4-브로모프탈레이트(4.5 g, 16.5 mmol, 1당량), 터트-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(6.11 g, 19.8 mmol, 1.2당량), 1,1'-비스(디-터트-부틸포스피노)페로센 팔라듐 디클로라이드(1.07 g, 1.6 mmol, 0.1당량), Cs_2CO_3(16.11g,49.4mmol,3당량), 디옥산(50 mL), 및 H_2O(10mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 물(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀀칭시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 60분 동안 10% 내지 50%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]프탈레이트(5 g, 81%)를 황백색 오일로서 수득하였다. MS (ES^+):m/z294.2[MH^+].

[1604] 단계 2: 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]프탈레이트의 제조

[1605] 

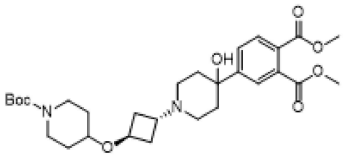
[1606] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일]프탈레이트(100 mg, 0.3 mmol, 1.0당량), 페닐실란(5 mL), 및 i-PrOH(7 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 O_2 대기 하에 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 트리스(2,2,6,6-테트라메틸-3,5-헵탄디오나토)망간(III)(3 mg, 0.005 mmol, 0.02당량)을 O_2대기 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 물(50 mL)로 희석하고, CH_2Cl_2(2x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 3:1)로 정제하여 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]프탈레이트(63 mg, 60%)를 황백색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 416.5 [MH^+].

[1607] 단계 3: 1,2-디메틸 4-(4-하이드록시피페리딘-4-일) 프탈레이트의 제조

[1608] 

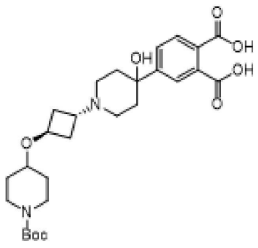
[1609] DCM(5 mL) 중 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]프탈레이트(500 mg, 1.271 mmol, 1.0당량)에 TFA(2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 1,2-디메틸 4-(4-하이드록시피페리딘-4-일)프탈레이트 트리플루오로아세트산(346 mg, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다. MS (ES^-):m/z294.3[MH^-].

[1610] 단계 4: 터트-부틸 7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H-이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트의 제조

[1611] 

[1612] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디메틸 4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)프탈레이트(456 mg, 1.7 mmol, 1.0당량), DIEA(642 mg, 5.0 mmol, 3당량), 및 MeCN(25 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, 터트-부틸 4-[(1s,3s)-3-(트리플루오로메탄설포닐옥시)시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(668 mg, 1.7 mmol, 1.0당량)를 질소 대기 하에 30℃에서 첨가하였다. 포화 NaCl(수성)(50 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(2x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 분취-TLC(CH_2Cl_2/PE1:1)로 정제하여 1,2-디메틸 4-1-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-일프탈레이트)(348 mg, 38%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 547.1 [MH^+].

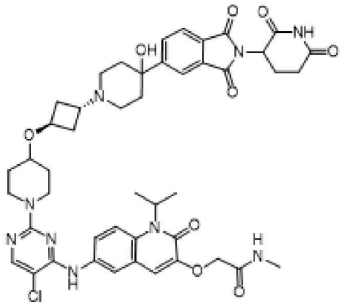
[1613] 단계 5: 4-4-하이드록시-1-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페리딘-4-일벤젠-1,2-디카르복시산의 제조



[1614]

[1615] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디메틸 4-4-하이드록시-1-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페리딘-4-일프탈레이트(570 mg, 1.0 mmol, 1.0당량) 및 H_2O(38mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 HCl로 pH 6~7로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-4-하이드록시-1-[(1r,3r)-3-[1-(터트-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]옥시시클로부틸]피페리딘-4-일벤젠-1,2-디카르복시산(500 mg, 92%)을 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 519.3 [MH^+].

[1616] 단계 6~8: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



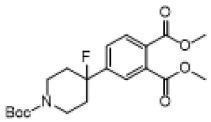
[1617]

[1618] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 5에서 제조된 물질을 사용하여 단계 8~10에 따라 화합물 159와 유사하게 제조하였다. 잔류물을 역상 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 40분 동안 10% 내지 80%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(83.39 mg, 45%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 456.2 [MH^+]; ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ 11.12(s,1H),8.84(s,1H),8.04(s,1H),8.01-7.93(m,4H),7.88(m,1H),7.69(m,2H),7.02(s,1H),5.33(s,1H),5.15(m,1H),4.55(s,2H),4.21(m,1H),4.12(m,2H),3.54(m,1H),3.23(m,2H),2.90(m,2H),2.78(s,2H),2.68(s,3H),2.65-2.51(m,2H),2.23(s,4H),2.11-2.01(m,5H),1.87-1.78(m,2H),1.70(m,2H),1.65(m,7H),1.38(m,2H).

[1619] 다음의 화합물은 유사한 방식으로 제조될 수 있다: 화합물 277.

[1620] **실시예 61: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(화합물 276)의 제조**

[1621] 단계 1: 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-플루오로피페리딘-4-일]프탈레이트의 제조

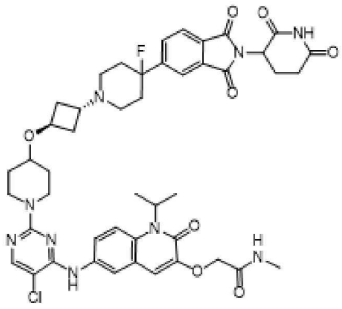


[1622]

[1623] 100 mL의 3구 둥근 바닥 플라스크에 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]프탈레이트(실시예 60의 단계 2에서 제조됨, 1.4 g, 3.6 mmol, 1.0 당량) 및 DCM(25 mL)을 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 -78℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음, DAST(1.72 g, 10.7 mmol, 3.0당량)를 질소 대기 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 포화 NaCl(수성)(50 mL)을

첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(2x50mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 1,2-디메틸 4-[1-(터트-부톡시카르보닐)-4-플루오로피페리딘-4-일]프탈레이트(1.2 g, 85%)를 황색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 416.1 [MH^+].

[1624] 단계 2~7: 터트-부틸 4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

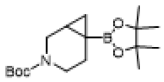
[1625] 

[1626] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 1에서 제조된 물질을 사용하여 단계 3~8에 따라 화합물 60과 유사하게 제조하였다. 미정제 물질을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 40분 동안 10% 내지 80%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(54.6 mg, 33%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6) δ 11.13(s,1H),8.83(s,1H),8.04(s,7H),7.69(m,1H),6.31(s,1H),6.16(m,1H),4.54(s,2H),4.12(m,3H),3.52(m,1H),3.23(m,2H),2.87(m,3H),2.81(m,2H),2.71(m,4H),2.25(m,5H),2.05(s,6H),1.83(m,2H),1.57(m,9H),1.39(s,3H),1.23(s,1H);MS(ES+):m/z910.5[MH^+].

[1627] 다음의 화합물은 유사한 방식으로 제조될 수 있다: 화합물 278.

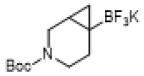
[1628] **실시예 62: 3-[4-([1-[5-클로로-4-([1-이소프로필-3-[(메틸카르바모일)메톡시]-2-옥소퀴놀린-6-일]아미노)피리미딘-2-일]피페리딘-4-일]메틸)피페라진-1-일]-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 280)의 제조**

[1629] 단계 1: 터트-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트의 제조

[1630] 

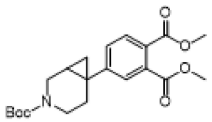
[1631] N_2대기 하에 -40℃에서 $ZnEt_2$(15.98g,129.4mmol,8당량)를 DCM(200 mL)에 현탁시켰다. 상기 혼합물에 CH_2I_2(69.30g,258.7mmol,16당량)를 -40℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, DCM(30 mL) 중 TFA(14.75 g, 129.4 mmol, 8당량)를 -40℃에서 적가하고, -15℃에서 1시간 동안 교반하였다. 마지막으로, 터트-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(5 g, 16.2 mmol, 1당량)를 -15℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 상기 잔류물에 THF(200 mL) 및 Boc_2O(17.65g,80.9mmol,5당량), 및 DMAP(0.49 g, 4.0 mmol, 0.25당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 물로 희석하고, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 NaHCO3(3 x 10 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF:H2O=2:1(100 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 10:1)로 정제하여 터트-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(1.5 g, 29%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+):*m/z* 324.35 [MH^+].

[1632] 단계 2: 터트-부틸 6-(트리플루오로-람다4-보란일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 칼륨의 제조

[1633] 

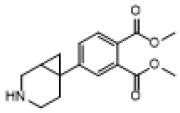
[1634] MeOH(10 mL) 중 터트-부틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(2 g, 6.2 mmol, 1당량)의 교반 용액에 이불화칼륨(1933.00 mg, 24.7 mmol, 4당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 ACN으로 희석하고, 70℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 70℃에서 여과하고, 필터 케이크를 ACN(3 x 10 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 터트-부틸 6-(트리플루오로-람다4-보란일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 칼륨(830 mg, 44%)을 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ES^+):*m/z* 304.35 [MH^+].

[1635] 단계 3: 1,2-디메틸 4-[3-(터트-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-6-일]프탈레이트의 제조

[1636] 

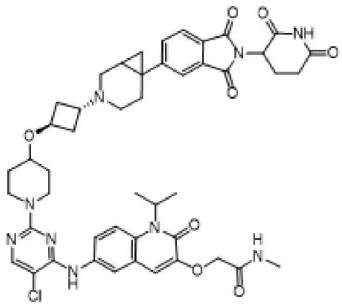
[1637] 톨루엔(10 mL) 및 물(1 mL) 중 터트-부틸 6-(트리플루오로-람다4-보란일)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트 칼륨(770 mg, 2.5 mmol, 1당량) 및 1,2-디메틸 4-브로모프탈레이트(693.58 mg, 2.5 mmol, 1당량)의 교반 혼합물에 Cs_2CO_3(2482.57mg,7.6mmol,3당량) 및 메실레이트[(디(1-아다만틸)-n-부틸포스핀)-2-(2′ -아미노-1,1′ -바이페닐)팔라듐(II)(92.49 mg, 0.1 mmol, 0.05당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 90℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x10mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 10분 동안 10% 내지 50% 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 1,2-디메틸 4-[3-(터트-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-6-일]프탈레이트(450 mg, 45%)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ES^+):*m/z* 390.25 [MH^+].

[1638] 단계 4: 1,2-디메틸 4-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-6-일프탈레이트의 제조

[1639] 

[1640] DCM(3 mL) 중 1,2-디메틸 4-[3-(터트-부톡시카르보닐)-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-6-일]프탈레이트(650 mg, 1.7 mmol, 1당량) 및 트리플루오로아세트알데히드(3 mL, 0.005 mmol, 0.10당량)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO3(수성)로 용액의 pH를 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2(3x10mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na2SO4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 1,2-디메틸 4-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-6-일프탈레이트(482 mg, 100%)를 갈색 오일로서 수득하였다. MS (ESI): *m/z* 290.35 [MH^+].

[1641] 단계 5~9: 3-[4-([1-[5-클로로-4-([1-이소프로필-3-[(메틸카르바모일)메톡시]-2-옥소퀴놀린-6-일]아미노)피리미딘-2-일]피페리딘-4-일]메틸)피페라진-1-일]-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드의 제조



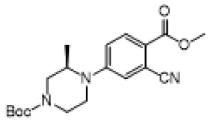
[1642]

[1643] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 4에서 제조된 물질을 사용하여 단계 6~10에 따라 화합물 159와 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, CH_3CN/물(10 mmol/L NH_4HCO_3),30분 동안 0% 내지 55%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 3-[4-([1-[5-클로로-4-([1-이소프로필-3-[(메틸카르바모일)메톡시]-2-옥소퀴놀린-6-일]아미노)피리미딘-2-일]피페리딘-4-일]메틸)피페라진-1-일]-N-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤즈아미드(73.3 mg)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-*d6*) δ 11.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.76-7.66 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 5.14 (dd, *J*=12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19-4.08 (m, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.22 (t, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.88 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.21 (s, 1H), 2.12 (s, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.57 (d, *J*=6.9 Hz, 7H), 1.37 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 1.05 (s, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 906.35 [MH^+].

[1644] 다음의 화합물은 유사한 방식으로 제조될 수 있다: 화합물 283.

[1645] **실시예 63: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 267) 및 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 268)의 합성**

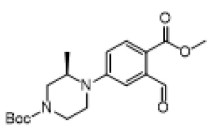
[1646] 단계 1: 터트-부틸 (3R)-4-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1647]

[1648] 1,4-디옥산(300 mL) 중 터트-부틸 (3R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(26.5 g, 132.3 mmol, 1당량) 및 메틸 4-브로모-2-시아노벤조에이트(28.59 g, 119.1 mmol, 0.9당량)의 교반 용액에 Cs_2CO3(129.33g,396.9mmol,3당량) 및 RuPhos Pd G4(8.85 g, 10.6 mmol, 0.08당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 5:1)로 정제하여 터트-부틸 (3R)-4-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(28.7 g, 60%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 304.15 [MH^+].

[1649] 단계 2: 터트-부틸 (3R)-4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

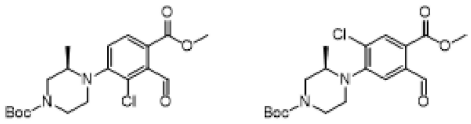


[1650]

[1651] 200 mL AcOH/H_2O/피리딘(1/1/2) 중 터트-부틸 (3R)-4-[3-시아노-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(28.7 g, 79.9 mmol, 1당량) 및 NaH_2PO_4(47.90g,399.3mmol,5당량)의 교반 용액에 레이니 Ni(20.52

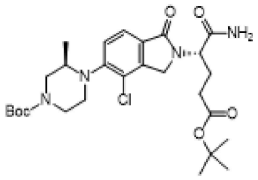
g, 239.6 mmol, 3당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 50℃에서 밤새 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정제하여 터트-부틸 (3R)-4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(16.8 g, 58%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 363.20 [MH^+].

[1652] 단계 3: 터트-부틸 (3R)-4-[2-클로로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1653] 

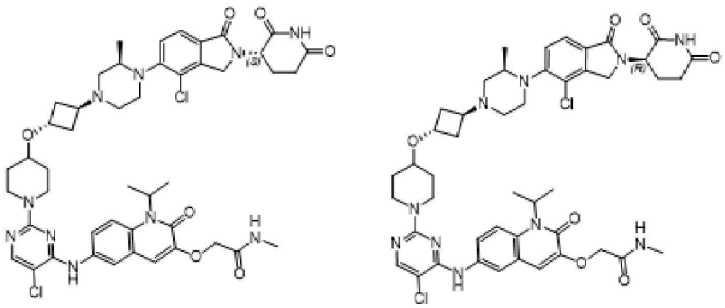
[1654] 아세토니트릴(200 mL) 중 터트-부틸 (3R)-4-[3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(16.8 g, 46.3 mmol, 1당량) 및 NCS(6.19 g, 46.4 mmol, 1.00당량)의 용액을 질소 대기 하에 40℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 40 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 2:1)로 정제하여 2개의 위치이성질체를 수득하였다. 터트-부틸 (3R)-4-[2-클로로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 54%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 397.10 [MH^+]. ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 10.35(s,1H),7.86-7.69(m,1H),7.44(d,J=8.5Hz,1H),3.99-3.76(m,3H),3.67-3.48(m,3H),3.40(s,1H),3.32(s,1H),2.78-2.67(m,1H),1.43(s,9H),0.88(d,J=6.1Hz,3H).터트-부틸 (3R)-4-(2-클로로-5-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(5.3g, 29%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 397.05 [MH^+]. ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 10.40(s,1H),7.93(s,1H),7.50(s,1H),3.88(s,3H),3.79-3.64(m,2H),3.62-3.46(m,2H),3.36-3.19(m,1H),2.80(m,1H),1.43(s,9H),0.88(d,J=6.4Hz,3H).

[1655] 단계 4: 터트-부틸 (3R)-4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일- 4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-카복실레이트의 제조

[1656] 

[1657] DCE(120 mL) 중 터트-부틸 (3R)-4-[2-클로로-3-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐]-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(9.8 g, 24.7 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 (4S)-4-아미노-4-카르바모일부타노에이트(4.99 g, 24.7 mmol, 1당량)의 용액을 실온의 질소 대기 하에 50℃에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, $NaBH_3CN$(4.66g,74.1mmol,3당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 대기 하에 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물(100 mL)로 반응 혼합물을 퀀칭시켰다. 수성 층을 디클로로메탄(100 mL)으로 추출하였다. 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/EA = 1:2)로 추가로 정제하여 터트-부틸 (3R)-4-2-[(1S)-4-(터트-부톡시)-1-카르바모일-4-옥소부틸]-4-클로로-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트(10 g, 74%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 551.40 [MH^+].

[1658] 단계 5~8: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드 및 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

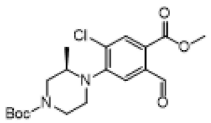


[1659]

[1660] 표제 화합물들은 본 실시예의 단계 4에서 제조된 물질을 사용하여 단계 5~8에 따라 화합물 211과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 THF, 50분 동안 45% 내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제한 다음, SFC(컬럼: CHIRALPAK IH-3, 4.6*50 mm, 3 μm; 이동상 B: IPA:DCM=1:1 (0.1% DEA); 유속: 2 mL/분; 구배: 등용매 50% B; UV: 220 nm)로 추가로 분리하였다. 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(1 g, 21%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.01(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),8.00-7.92(m,2H),7.71-7.64(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.02(s,1H),5.36-5.11(m,2H),4.55(s,2H),4.44(d,J=17.6Hz,1H),4.28-4.11(m,4H),3.54(s,2H),3.23(m,3H),2.98-2.84(m,2H),2.81-2.68(m,6H),2.63-2.52(m,3H),2.20-2.15(m,2H),2.03-1.96(m,4H),1.83(d,J=12.1Hz,2H),1.57(d,J=6.9Hz,6H),1.37(d,J=13.8Hz,2H),0.89(d,J=6.1Hz,3H);MS(ESI):m/z929.40[MH^+].2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-4-클로로-2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드 (0.8 g, 16%)을 백색 고형분으로서 수득하였다. ^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.01(s,1H),8.85(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.74-7.64(m,3H),7.38(d,J=8.2Hz,1H),7.02(s,1H),5.27(m,1H),5.11(m,1H),4.55(s,2H),4.43(d,J=17.6Hz,1H),4.27-4.12(m,4H),3.58-3.50(m,2H),3.28-3.18(m,3H),2.91(m,2H),2.82-2.68(m,6H),2.63-2.54(m,3H),2.45-2.16(m,2H),2.03-1.95(m,6H),1.83-1.57(m,6H),1.44-1.37(m,2H),0.89(d,J=6.2Hz,3H).MS(ESI):m/z929.35[MH^+].

[1661] **실시예 64: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-6-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 269)의 합성**

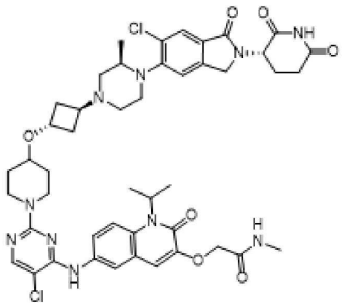
[1662] 단계 1: 터트-부틸 (3R)-4-(2-클로로-5-포르밀-4-(메톡시카르보닐)페닐)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1663]

[1664] 표제 화합물은 실시예 63의 단계 2에 기술된 것과 같이 제조하였다.

[1665] 단계 2~6: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-6-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조

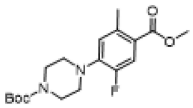


[1666]

[1667] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 1에서 제조된 물질을 사용하여 단계 4~8에 따라 화합물 211과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN(10 mmol/L NH4HCO3), 30분 동안 10% 내지 80%의 구배; 검출, UV 254/220 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-6-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-3H-이소인돌-5-일-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(38.1 mg, 21%)를 백색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 928.36 [MH^+]; ^{1}HNMR(300MHz,DMSO-d_6) δ 10.9(s,1H),8.83(s,1H),8.05(s,1H),8.01-7.92(m,2H),7.70(m,1H),7.77-7.66(m,2H),7.48(m,1H),7.03(s,1H),5.15(s,1H),5.01(m,1H),4.55(s,2H),4.24(m,2H),4.23-4.08(m,3H),3.55(s,2H),3.25(s,2H),2.94-2.80(m,2H),2.69(m,7H),2.37(s,2H),2.12(m,3H),2.18-1.94(m,4H),1.88-1.77(m,2H),1.58(m,6H),1.31(m,2H),0.91(m,3H).

[1668] **실시예 65: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(화합물 296)의 합성**

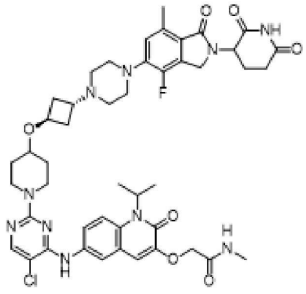
[1669] 단계 1: 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페라진-1-카르복실레이트의 제조



[1670]

[1671] 1,4-디옥산(30 mL) 중 메틸 4-브로모-5-플루오로-2-메틸벤조에이트(3 g, 12.1 mmol, 1당량) 및 터트-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(2.26 g, 12.1 mmol, 1당량)의 교반 용액에 RuPhos Pd G4(1.02 g, 1.2 mmol, 0.1당량) 및 Cs_2CO_3(11.87g,36.4mmol,3당량)을 첨가한 다음, 질소 대기 하에 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1:1)로 정제하여 터트-부틸 4-[2-플루오로-4-(메톡시카르보닐)-5-메틸페닐]피페라진-1-카르복실레이트(3.5 g, 82%)를 황색 고형분으로서 수득하였다. MS (ESI): m/z 353.10 [MH^+].

[1672] 단계 2~10: 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드의 제조



[1673]

[1674] 표제 화합물은 본 실시예의 단계 1에서 제조된 물질을 사용하여 단계 4~12에 따라 화합물 208과 유사하게 제조하였다. 미정제 생성물을 역 플래쉬 크로마토그래피(컬럼, C18 실리카 겔; 이동상, 물 중 MeCN, 30분 동안 45%

내지 65%의 구배; 검출, UV 254 nm)로 정제하여 2-(6-[(5-클로로-2-4-[(1r,3r)-3-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-3H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일시클로부톡시]피페리딘-1-일피리미딘-4-일)아미노]-1-이소프로필-2-옥소퀴놀린-3-일옥시)-N-메틸아세트아미드(53 mg, 28%)를 황백색 고형분으로서 수득하였다.

^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 10.98(s,1H),8.85(s,1H),8.04-7.97(m,3H),7.71-7.67(m,2H),7.02(s,1H),6.89(d,J=7.4Hz,1H),5.31-5.03(m,2H),4.55(s,2H),4.40(d,J=16.9Hz,1H),4.24-4.12(m,4H),3.51(s,1H),3.21(m,2H),3.13(s,3H),2.85(s,2H),2.68(d,J=4.6Hz,3H),2.60-2.54(m,3H),2.44(m,4H),2.18(s,2H),1.98(s,3H),1.85-1.75(m,2H),1.57(m,6H),1.38(d,J=8.8Hz,2H),1.23(s,1H),0.91(m,1H);MS(ESI):m/z913.50[MH^+].

[1675] **단백질 수준의 조절**

[1676] 본 명세서는 또한 세포에서 단백질 수준을 조절하는 방법을 제공한다. 이는, 바람직하게는 특정 치료 효과를 위해, 생체 내에서의 표적 단백질의 분해를 위해 특정 표적 단백질과 상호작용하여 생물학적 시스템에서의 단백질 양의 조절시키는 것으로 알려져 있는, 본원에 기술된 화합물을 사용하는 것에 기초한다.

[1677] 다음의 실시예는 본 발명을 설명하는 데 도움이 되지만, 어떠한 방식으로도 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[1678] **본 개시의 특정 구현예**

[1679] 본 개시는 본원에 기술된 다른 구현예에 인용된 특징을 포함할 수 있는 구현예를 포괄한다. 예를 들어, 해당되는 경우, 본원에 기술된 구현예는 임의의 다른 구현예(예: 본 구현예 이전 또는 이후의 구현예)에 인용된 특징을 포괄적으로 또는 대안적으로 포함할 수도 있다(예를 들어, 제8 구현예는 제1 구현예에 인용된 특징 및/또는 제2 내지 제7 구현예 중 어느 하나의 특징을 인용된 그대로 포함할 수 있음). 추가의 예로서, 명시된 청구항 각각은, 언어가 달리 표시하는 경우를 제외하고, 본원에 기술된 임의의 다른 청구항 또는 구현예 중 어느 하나에 인용된 특징을 포함할 수도 있다.

[1680] 소정의 구현예에 있어서, 본 명세서는 다음의 예시적인 BCL6 이작용성 분자(표 1~4의 화합물 또는 화합물 1~431)을 제공하며, 여기에는 이들 화합물의 염, 프로드러그, 다형체, 유사체, 유도체, 중수소화된 형태가 포함된다.

[1681] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 이작용성 화합물은 다음 중 적어도 하나를 갖는다: 표 1~4의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 예시적인 화합물 1~431로부터 선택된) PTM인 PTM, 표 1~4의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 예시적인 화합물 1~431로부터 선택된) CLM인 CLM, 표 1~4의 화합물로부터 선택된 (예를 들어 예시적인 화합물 1~431로부터 선택된) L인 L, 및 이들의 조합.

[1682] **실시예**

[1683] **단백질 합성.** BCL6 단백질은 제조사의 지침에 따라 Invitrogen One Shot 세포를 GS63525 pET24a-His-SUMO-TEV-BCLm-Avitag 플라스미드로 형질전환시킴으로써 발현되었다. 또한, 50 μM의 최종 농도의 비오틴 및 1 mM의 최종 농도의 IPTG를 배양물에 첨가하고 실온에서 밤새 진탕하면서 인큐베이션하였다.

[1684] **BCL6 TR-FRET 프로토콜**

[1685] 검정 완충액 A: 50 mM HEPES pH 7.5, 125 mM NaCl, 0.01% TritonX.

[1686] 검정 완충액 B(새로 제조됨): 완충액 A + 1 mM 글루타티온(또는 0.5 mM DTT).

[1687] 검정 완충액 C(새로 제조됨): 완충액 B + 0.03% BSA.

[1688] 흑색 프록시 플레이트, 96 웰.

[1689] 15 μl의 최종 반응 부피(BCoR-Cy5 100 nM, SA-Eu 2 nM, BCL6-avitag 2 nM).

[1690] 134 μM BCL6-Avitag-비오틴 스톡: 2 μl의 BCL6-Avitag-비오틴을 31.5 ml 완충액 C에 첨가하여 새로 제조함.

[1691] 디메틸포름아미드(DMF) 중 1 mM BCoR-Cy5 펩티드(LifeTein) 스톡.

[1692] 300 nM BCoR-Cy5 작업 스톡: 4.5 μl의 1 mM BCoR-Cy5 펩티드 스톡을 15 ml 완충액 B에 첨가하여 새로 제조함.

[1693] 10 μM Eu-스트렙트아비딘(Lance Eu-W1024 스트렙트아비딘, PerkinElmer) 스톡 용액.

[1694] 6 nM Eu-스트렙트아비딘 작업 스톡: 9 μl의 Eu-스트렙트아비딘 스톡 용액을 15 ml 완충액 A에 첨가하여 새로 제조함.

[1695] 화합물을 10 mM로 희석하였다. 20 μL의 DMSO를 마이크로역가 플레이트의 각 웰에 분취하였다. 10 mM 화합물 스톡으로부터, 8.7 ul을 20 ul DMSO에 분취하고, 3배 연속 희석(12점 3~0.01 uM 적정 플레이트, 96웰, 100% DMSO)을 수행하였다. 적정 플레이트 웰로부터 5 ul를 45 ul의 완충액 C(중간 희석 플레이트, 10% DMSO)에 분취하였다.

[1696] 384-웰 플레이트에 1.5 μl의 화합물을 2회 스폿 적정하고, 3.5 μl[8.5 nM]의 BCL6-bio 단백질을 각 웰에 스폿하였다. 플레이트를 잠시 혼합하고, 원심분리하고, 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다.

[1697] 14 ml의 BCoR-Cy5[300 nM] 및 14 ml[6 nM] Eu-스트렙트아비딘을 혼합한다. 10 μl의 BCoR-Cy5/SA-Eu(1:1) 혼합물을 각 웰에 스폿 혼합한다. 플레이트를 2시간 동안 인큐베이션한 다음, Envision 플레이트 판독기를 이용해 판독하였다.

[1698] **BCL6의 고함량 영상화를 위한 면역형광 프로토콜**

[1699] T47D 세포를 부착 라인용 96-웰 흑색/투명 바닥 플레이트(Corning #3904)에서 100 μl 부피의 RPMI1640-10% FBS에 T47D 세포를 시딩하였다.

[1700] **1일차.** T47D 유방암 상피 세포를, 평가 시점에 약 70~90%의 컨플루언스가 되는 밀도로 시딩하였다. 아침에 세포를 7K/0.1 ml/웰로 시딩한 후, 예시적인 이작용성 분해 화합물을 첨가하였다.

[1701] **화합물 치료**

[1702] **2일차.** DMSO 중 예시적인 이작용성 화합물의 11점 3배 연속 희석물을 제조하고, 적절한 부피를 세포 성장 배지에 분취하여 예시적인 이작용성 화합물의 2X 최종 농도를 생성한다. 동일한 부피(0.1 ml)의 2X 예시적인 이작용성 화합물/배지 혼합물을 이전에 도말된 세포에 첨가하여, 수성 세포 성장 배지에서 0.1 또는 1 μM의 최종 최고 농도를 만든다. 37℃, 5% CO_2에서 3일 동안 인큐베이션한다.

[1703] **5일차 면역형광.** 세포 배지를 버린다. 200 μl의 실온 인산염 완충 염수(PBS)로 웰을 세척한다. 1X PBS를 사용하여 16% PFA(Electron Microscopy Sciences #15710)로부터 4% 파라포름알데히드(PFA)를 제조하였다. 50 μl의 4% PF를 각 웰에 첨가하고, 실온에서 15분 동안 인큐베이션하여 세포를 고정시켰다. PFA를 흡인하고, 세포를 PBS(200 μl)로 2회 세척하였다.

[1704] 10% triton X-100 스톡을 사용하여 PBS에서 0.1% Triton X-100을 제조하였다. PBS 중 100 ul의 0.1% Triton X-100을 각 웰에 첨가하여 세포를 투과화시키고 실온에서 15분 동안 인큐베이션함으로써 세포를 투과화하였다. 세포를 PBS로 2회 세척하였다.

[1705] 3% BSA/PBS(TBS 중 Thermofisher #37515 Blocker BSA, 10%)를 제조하고, 100 ul을 각 웰에 첨가하였다. 세포를 실온에서 적어도 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[1706] Blocker BSA/PBS를 사용하여 1% BSA/PBS를 제조하고, 3% BSA/PBS를 웰로부터 제거하였다.

[1707] 일차 항체 대조군이 없는 경우, 50 μl의 1% BSA/PBS를 첨가하였다.

[1708] Blocker BSA/PBS를 사용해 일차 항체(BCL6 Rb Ab, CST-14895, Cell Signaling)를 1% BSA/PBS에서 1:300으로 희석하였다.

[1709] 50 μl의 일차 항체를 남아 있는 모든 웰(즉, 일차 항체 대조군 이외의 모든 웰)에 첨가하고, 세포를 서서히 궤도 운동시키면서 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다.

[1710] **6일차.** 웰의 내용물을 제거하고, 세포를 200 ul PBS로 4회 세척하였다. PBS 중 Blocker BSA를 사용하여 1% BSA/PBS를 제조하였다.

[1711] 동일한 혼합물 중 1% BSA/PBS에서, 희석한 2차 항체 염소 항-Rb IgG Alexa-488을 1:1000으로 희석하고, 세포 mask-Alexa-647를 1:3000으로 희석하였다. 50 μl를 각 웰에 첨가하고 실온의 암소에서 1시간 동안 인큐베이션한다.

[1712] 세포를 200 ul PBS로 3회 세척한 다음, 1 μg/mL(20 mM 스톡)의 100 ul Hoechst 염료와 함께 10분 동안 인큐베이션하여 세포 핵을 염색하였다. 그런 다음, 웰을 200 μl PBS로 세척하고, 100 ul의 PBS를 각 웰에 첨가하고,

플레이트를 플라스틱 불투명 커버로 덮었다. 플레이트를 4℃에서 보관하고, 영상화할 때까지 알루미늄 호일로 덮었다.

[1713] 플레이트를 판독하기 전에 실온으로 평형화시켰다. 영상화 직전에 플레이트의 바닥을 70% 이소프로판올로 닦아냈다.

[1714] **영상화:**

[1715] 10X , 4개 필드/웰, 분석 프로토콜에 탑 햇 평활화(Top hat smoothing)를 포함함.

[1716] **용품/시약:**

[1717] 16% 파라포름알데히드: Electron Microscopy Sciences #15710

[1718] Hoechst: Thermofisher # 62249

[1719] PBS 중 차단제 BSA, 10%: Thermofisher #37515

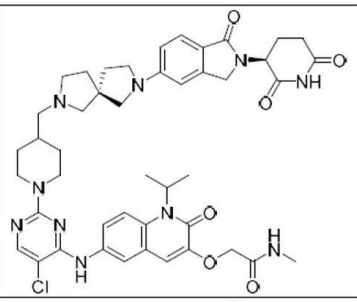
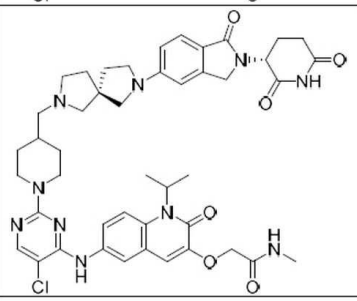
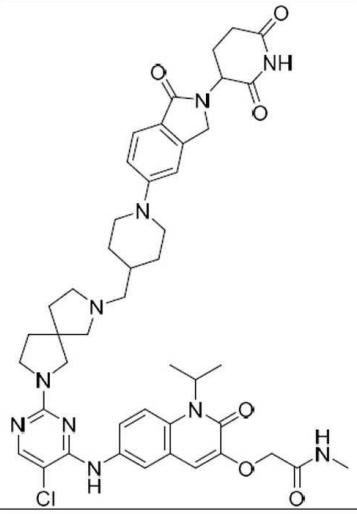
[1720] TBS 중 차단제 BSA, 10%: Thermofisher #37520

[1721] 염소 항-토끼 또는 마우스 AlexaFluor-488: Thermofisher #A11008

[1722] 셀 마스크 딥 레드 AlexaFluor-647: Thermofisher #C10046

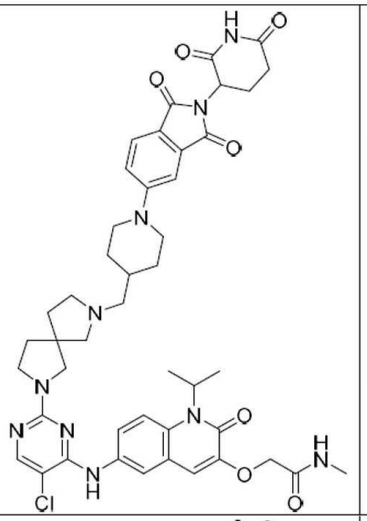
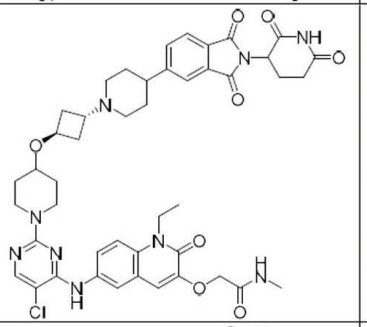
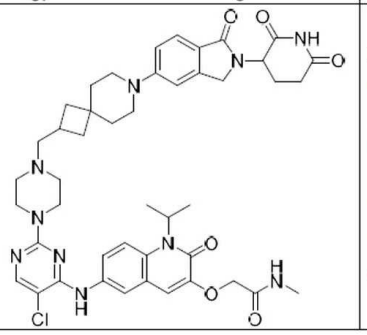
[1723] 세척 완충액, PBS: 20X PBS, Thermofisher

[표 1] 본 개시의 예시적인 이작용성 화합물

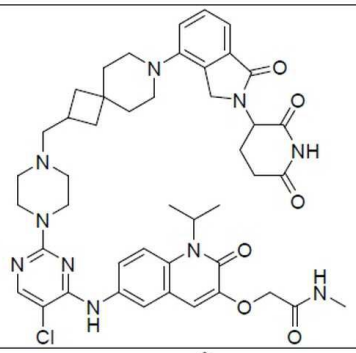
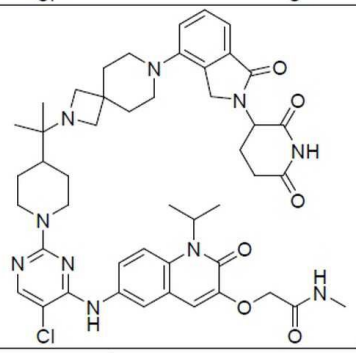
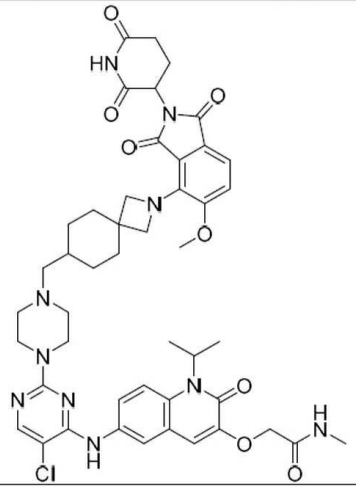
화합물 번호	부모 분자 구조	IUPAC 명칭
1		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]메틸}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
2		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(5S)-7-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]메틸}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
3		2-{[6-({5-클로로-2-[7-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1724]

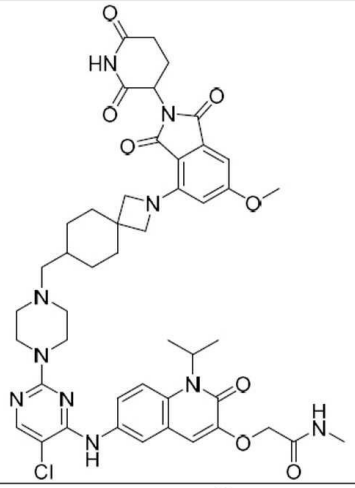
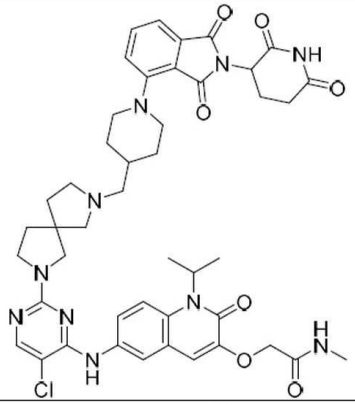
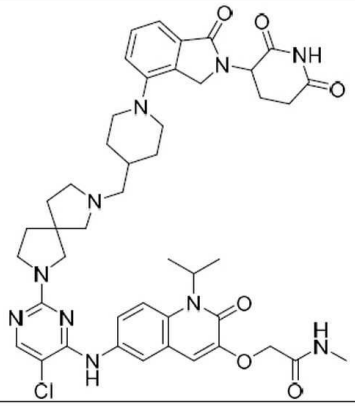
[1725]

4		2-{[6-({5-클로로-2-[7-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
5		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
6		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

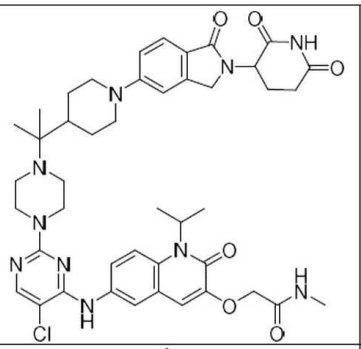
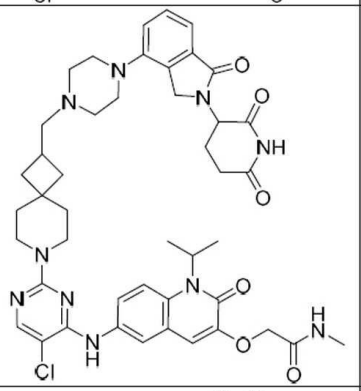
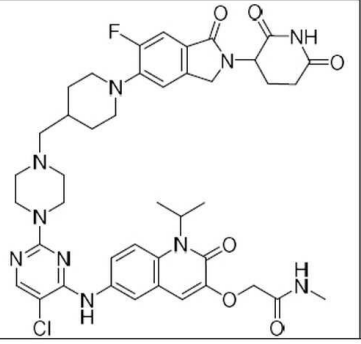
[1726]

7		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
8		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
9		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

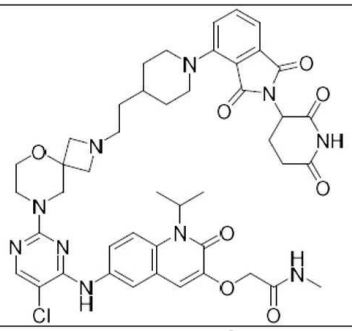
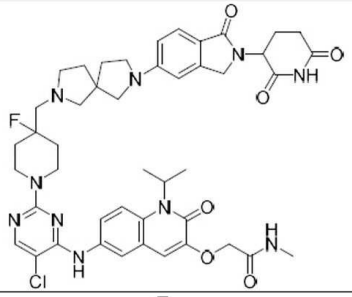
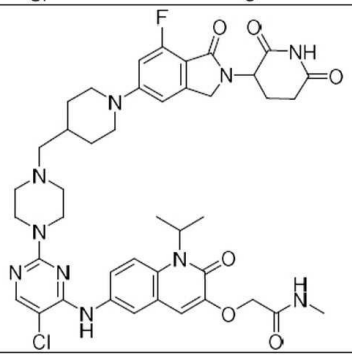
[1727]

10		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
11		2-{[6-({5-클로로-2-[7-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
12		2-{[6-({5-클로로-2-[7-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

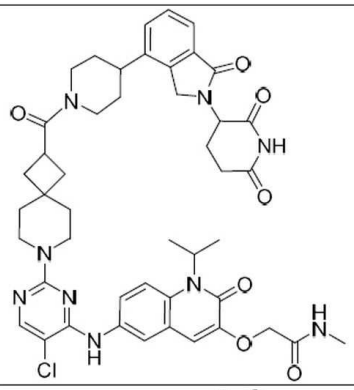
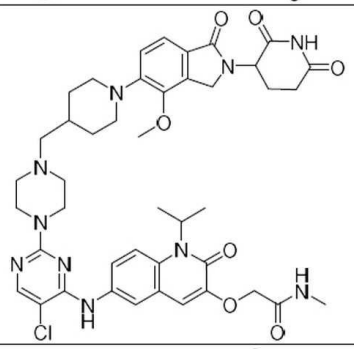
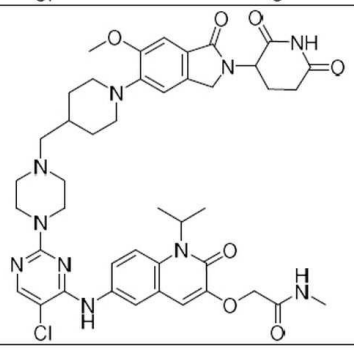
[1728]

13		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
14		2-{[6-({5-클로로-2-[2-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페라진-1-일}메틸)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
15		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

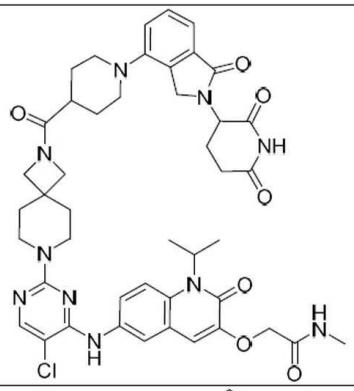
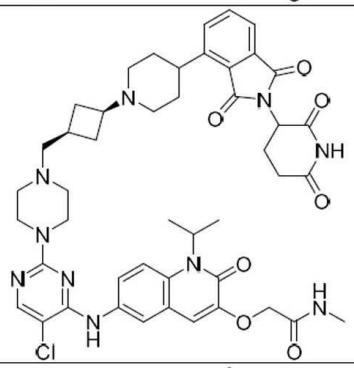
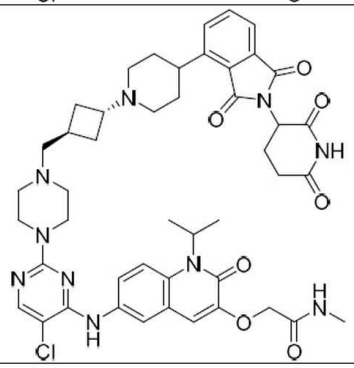
[1729]

16		
17		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
18		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

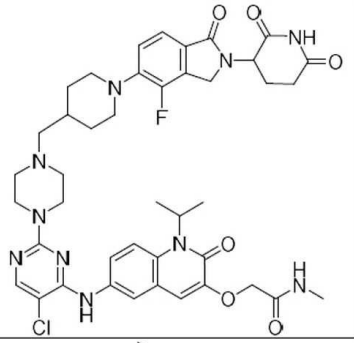
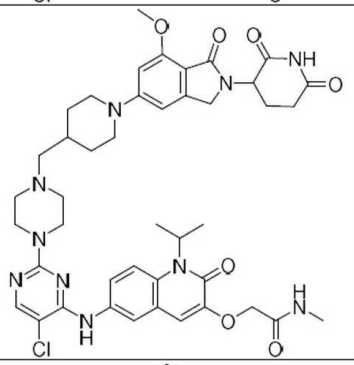
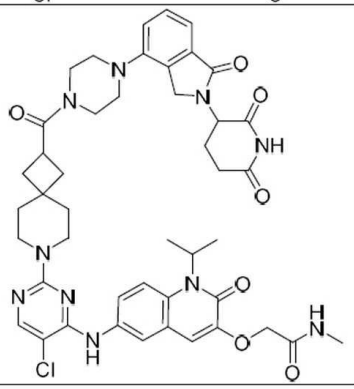
[1730]

19		2-[(6-{[5-클로로-2-(2-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-카르보닐}-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
20		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
21		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

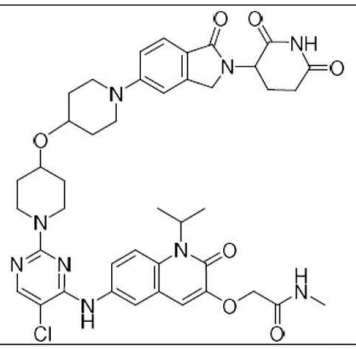
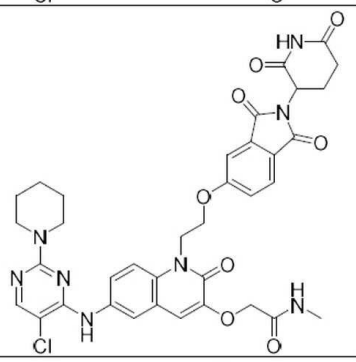
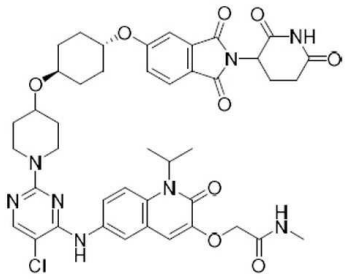
[1731]

22		2-[(6-{[5-클로로-2-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-카르보닐}-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
23		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-일}시클로부틸]메틸}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
24		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-일}시클로부틸]메틸}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

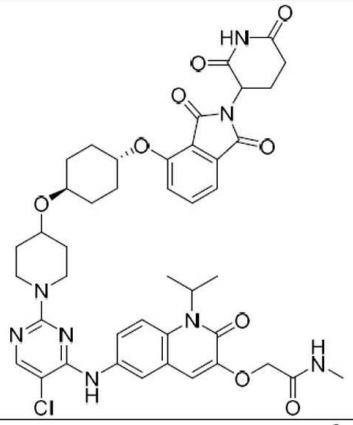
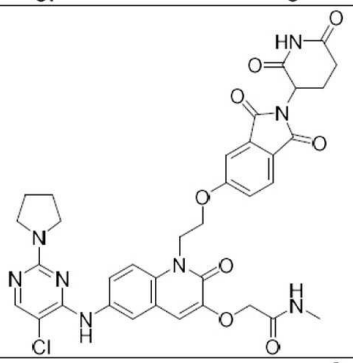
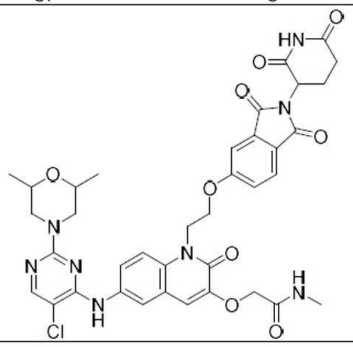
[1732]

25		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
26		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
27		2-[(6-{[5-클로로-2-(2-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페라진-1-카르보닐}-7-아자스피로[3.5]노난-7-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

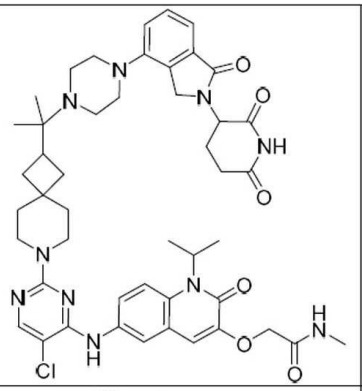
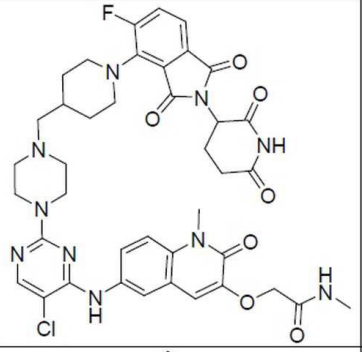
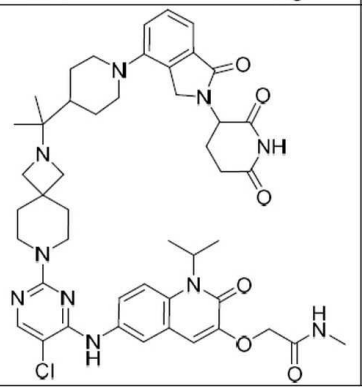
[1733]

28		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
29		2-[(6-{[5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
30		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

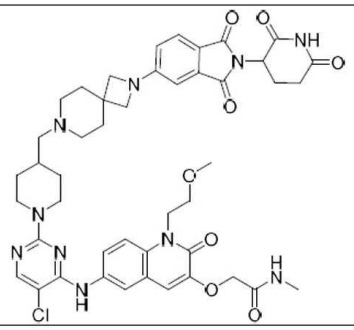
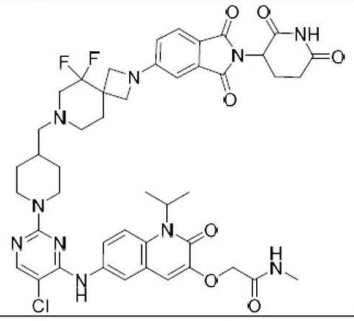
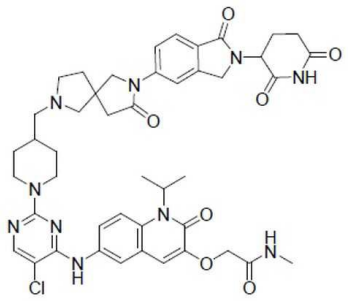
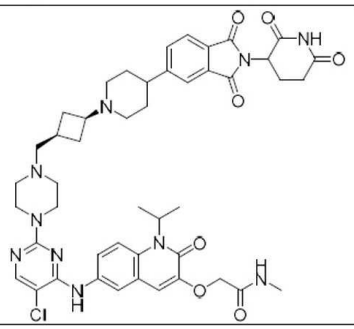
[1734]

31		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]옥시}시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
32		2-[(6-{[5-클로로-2-(피롤리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
33		2-[(6-{[5-클로로-2-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

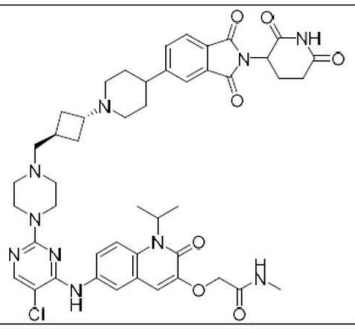
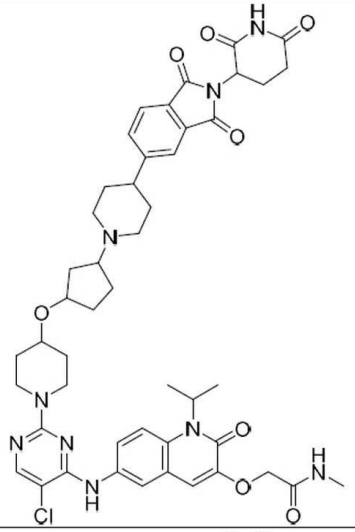
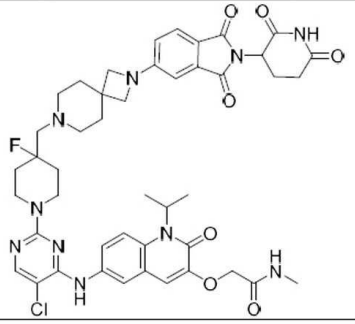
[1735]

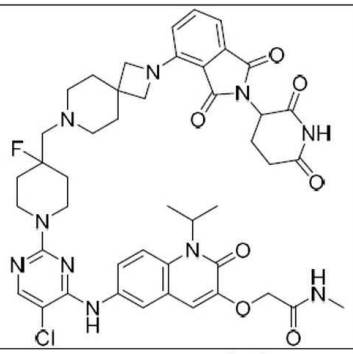
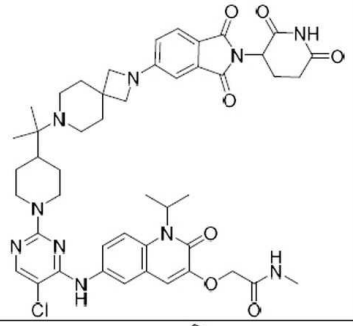
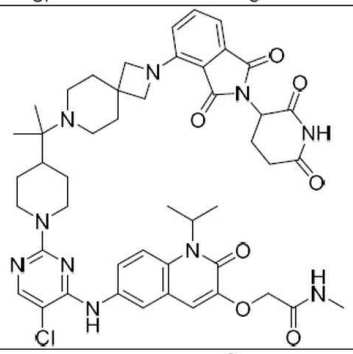
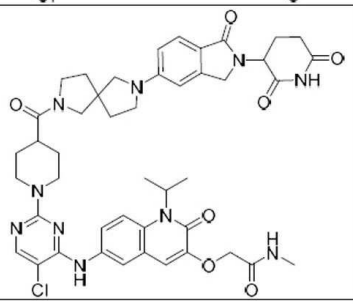
34		2-{[6-({5-클로로-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페라진-1-일}프로판-2-일)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
35		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
36		2-{[6-({5-클로로-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1736]

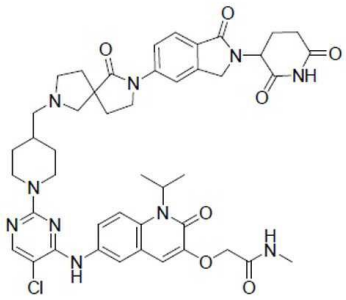
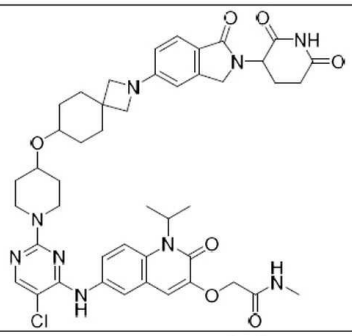
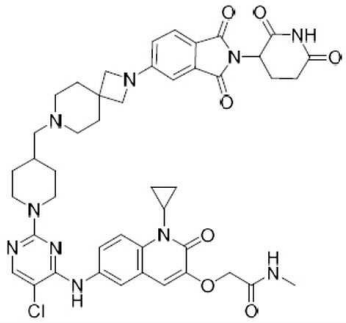
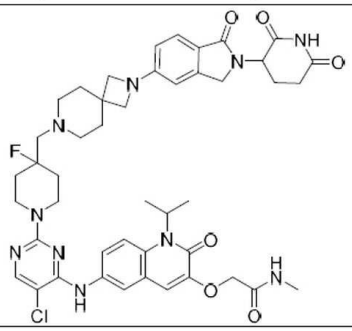
37		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-(2-메톡시메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
38		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
39		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-8-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
40		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부틸]메틸}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

[1737]

41		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부틸]메틸}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
42		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로펜틸)옥시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
43		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

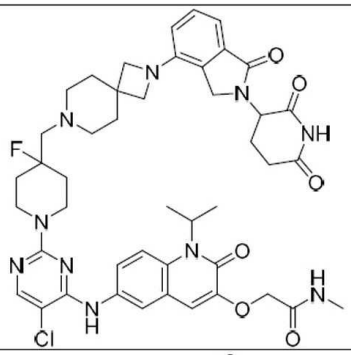
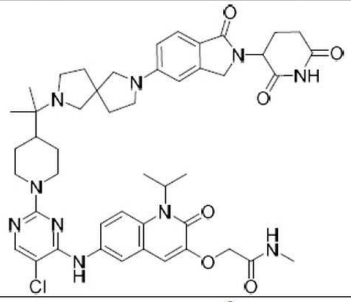
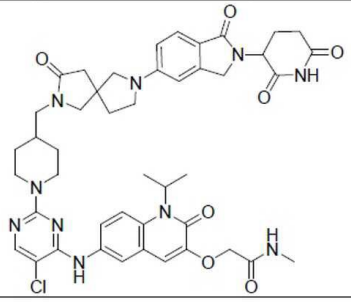
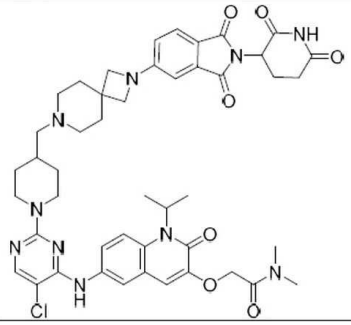
44		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
45		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
46		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
47		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-카르보닐}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

[1738]

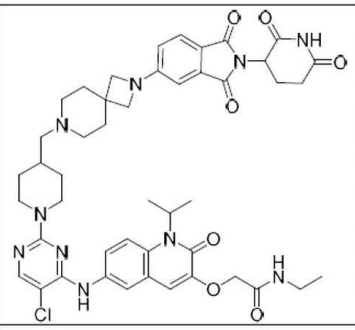
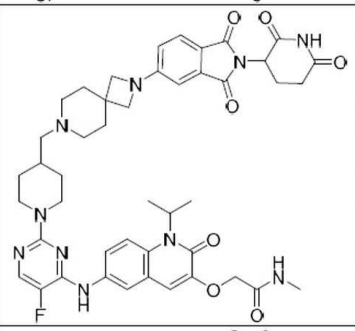
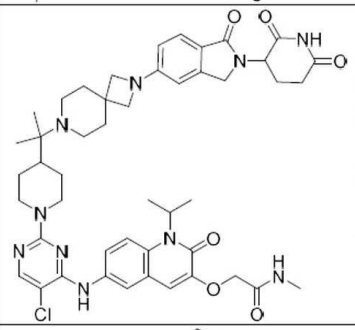
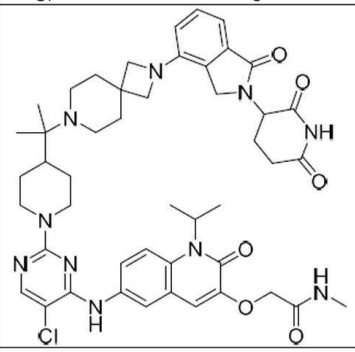
48		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-6-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
49		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
50		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-시클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
51		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1739]

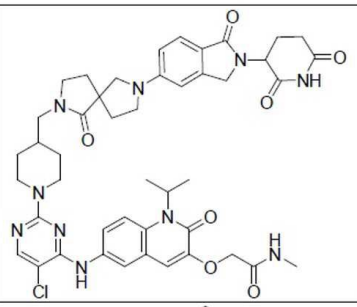
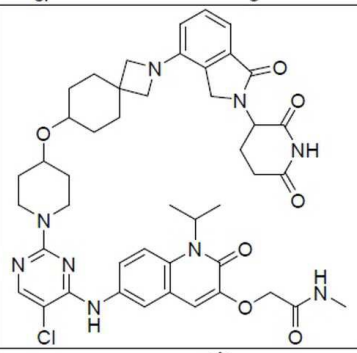
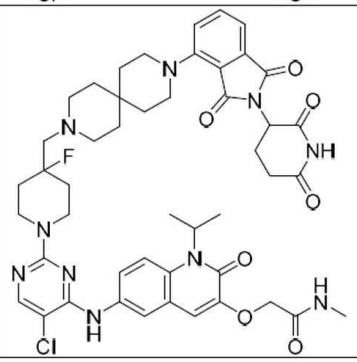
[1740]

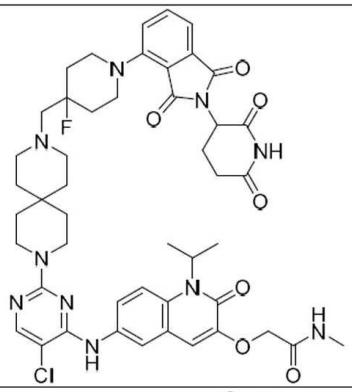
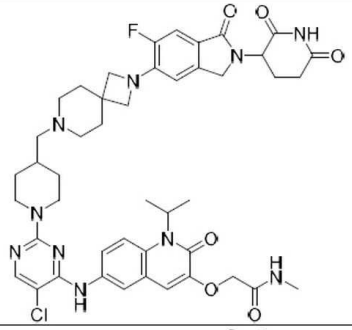
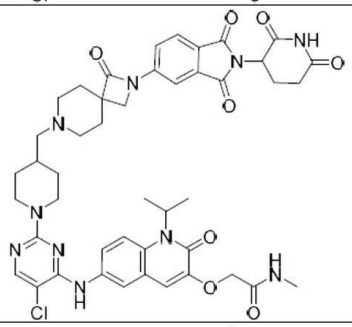
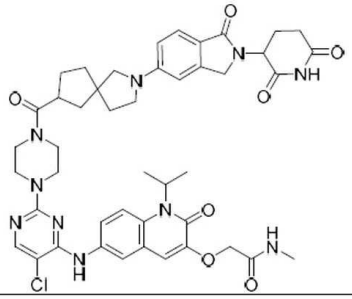
52		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
53		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
54		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
55		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N,N-디메틸아세트아미드

[1741]

56		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-에틸아세트아미드
57		2-{[6-({2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]-5-플루오로피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
58		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
59		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

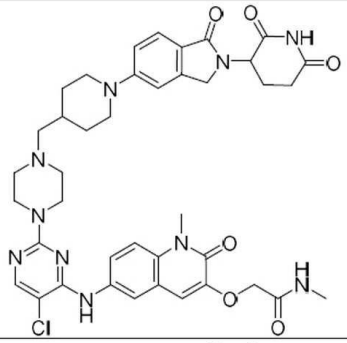
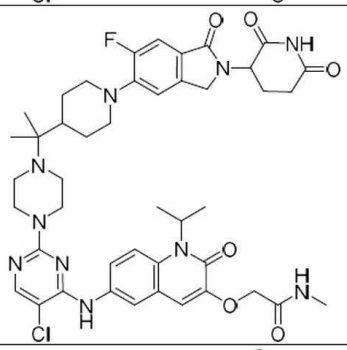
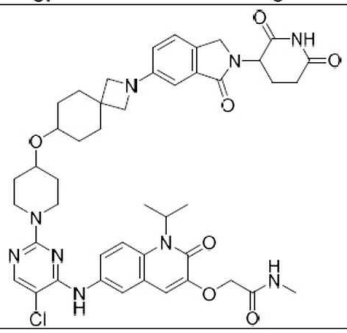
[1742]

60		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-옥소-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
61		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
62		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

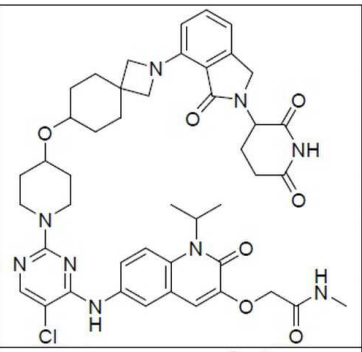
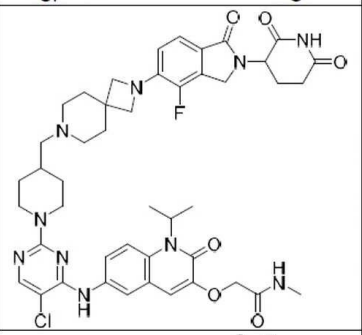
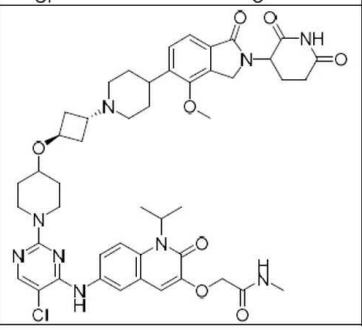
63		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
64		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
65		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1-옥소-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
66		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[4.4]노난-7-카르보닐}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드

[1743]

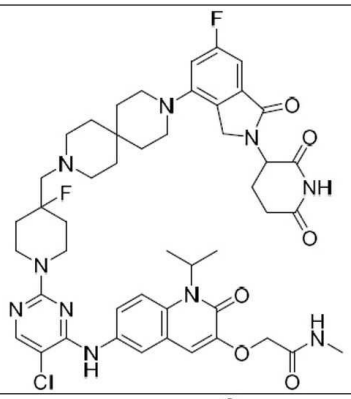
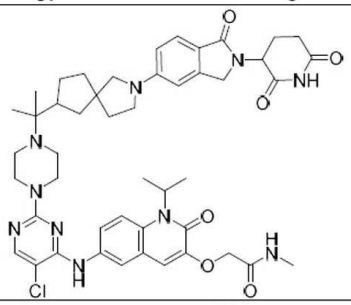
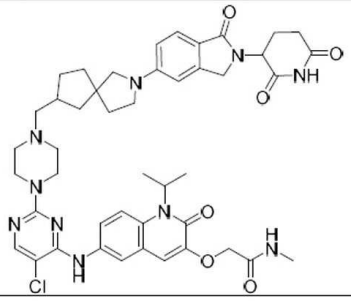
[1744]

67		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
68		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
69		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

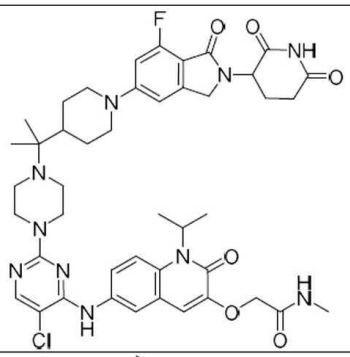
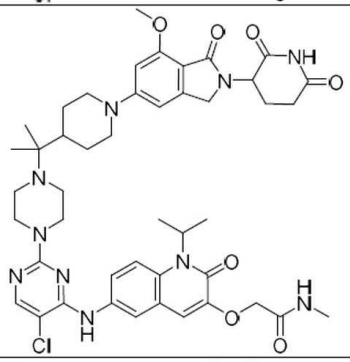
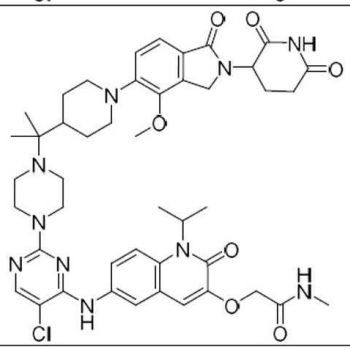
[1745]

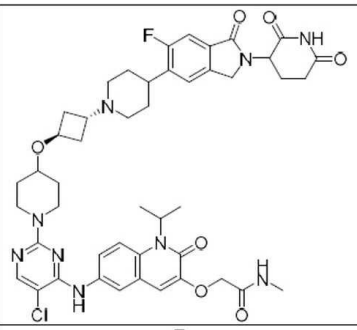
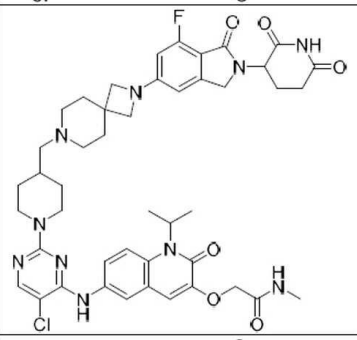
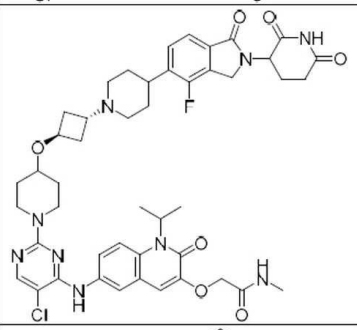
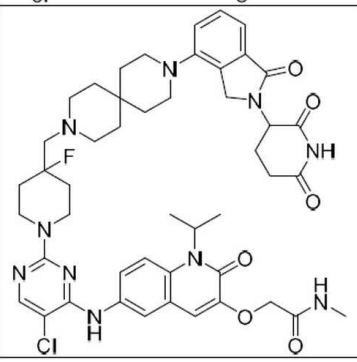
70		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
71		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
72		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1746]

73		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
74		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[4.4]노난-7-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
75		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[4.4]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

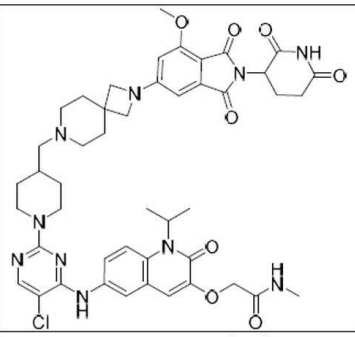
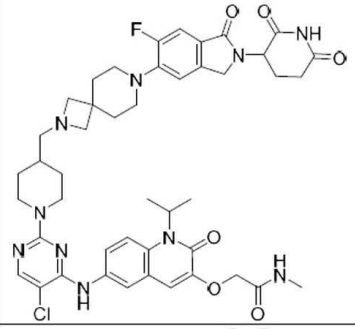
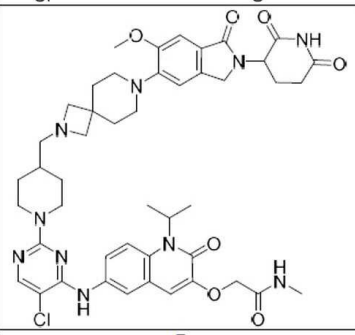
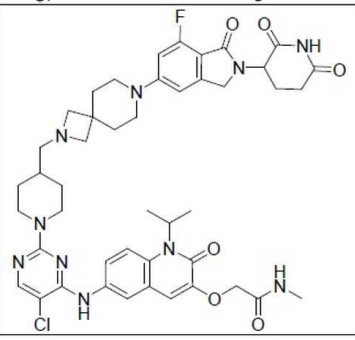
[1747]

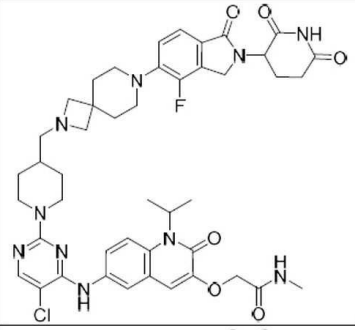
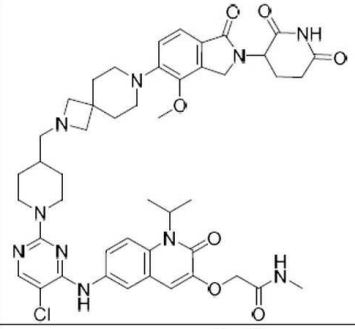
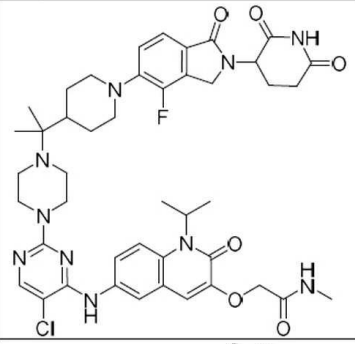
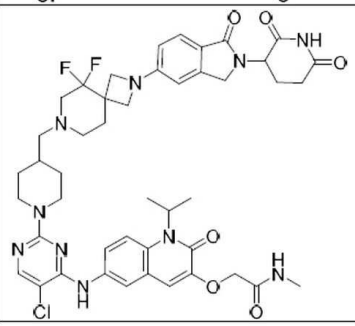
76		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
77		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
78		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

79		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
80		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
81		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
82		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1748]

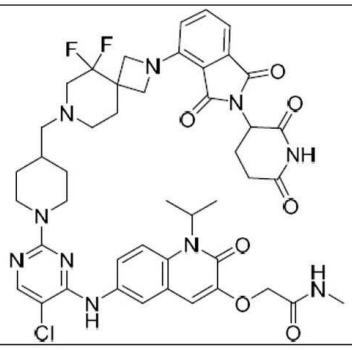
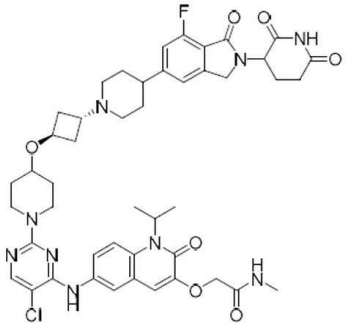
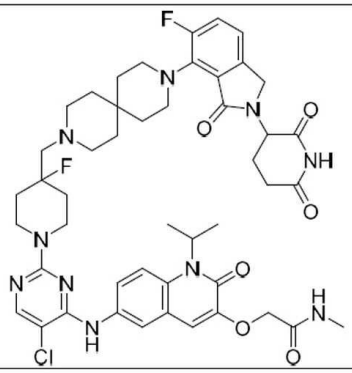
[1749]

83		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
84		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
85		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
86		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

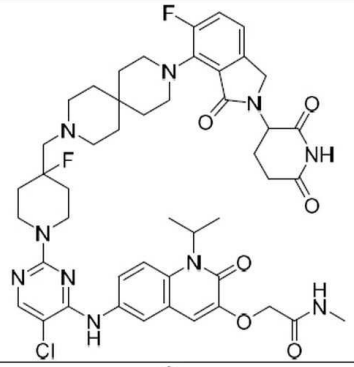
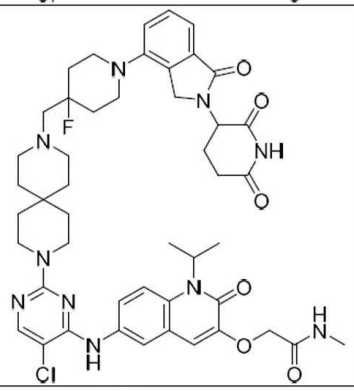
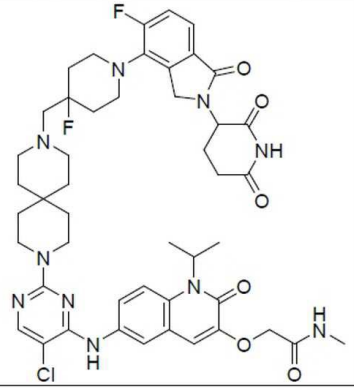
87		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
88		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
89		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
90		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1750]

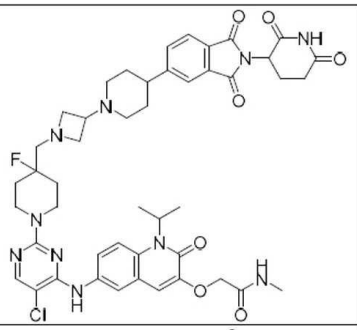
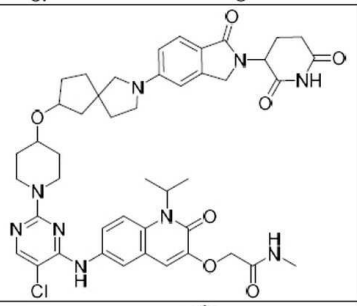
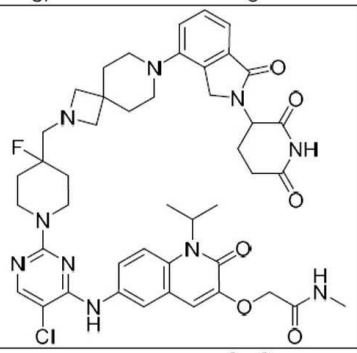
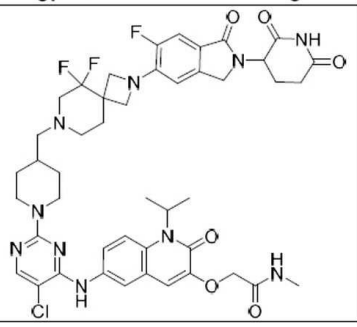
[1751]

91		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
92		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
93		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

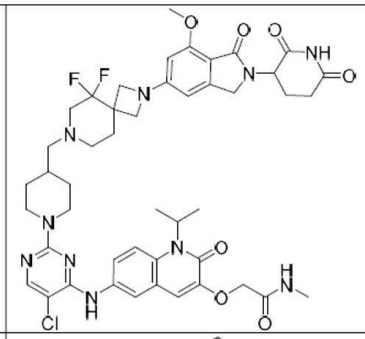
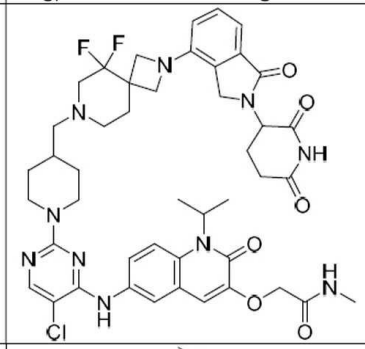
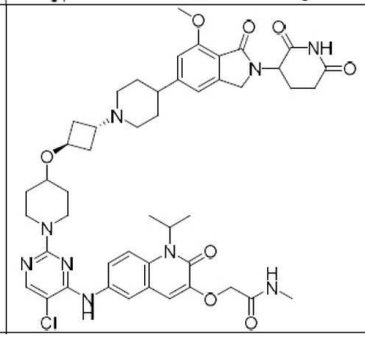
[1752]

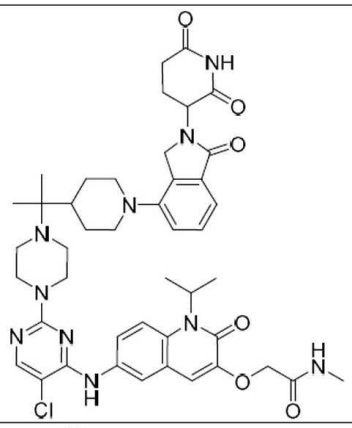
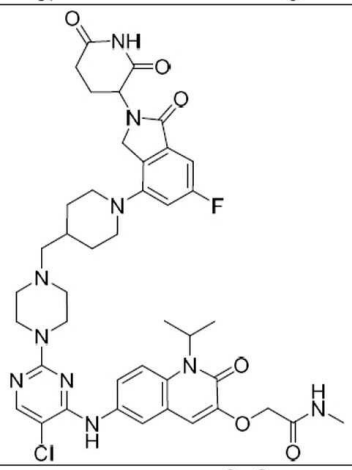
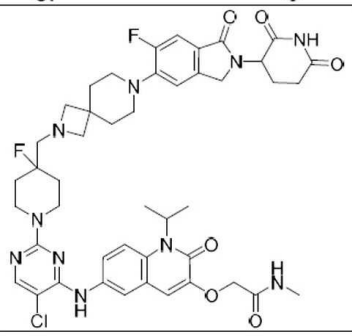
94		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
95		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
96		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1753]

97		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}아제티딘-1-일)메틸]-4-플루오로피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
98		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[4.4]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
99		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
100		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

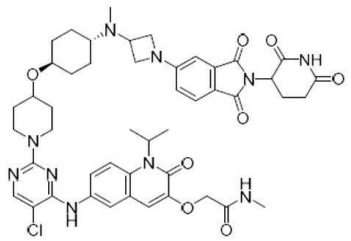
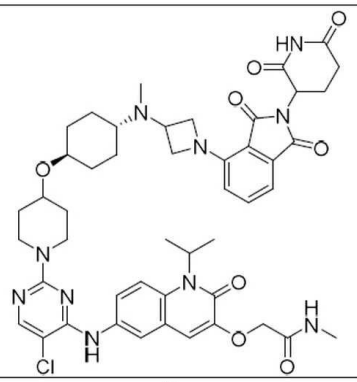
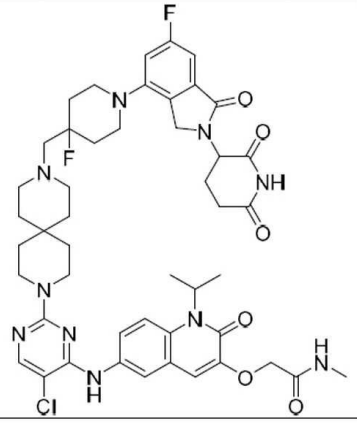
[1754]

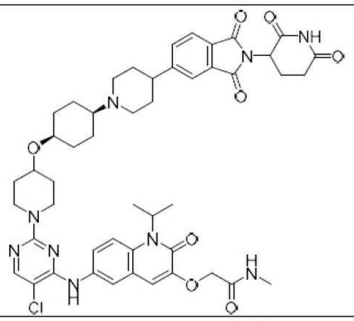
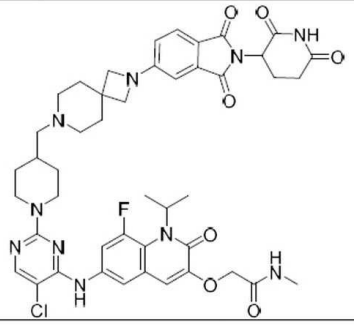
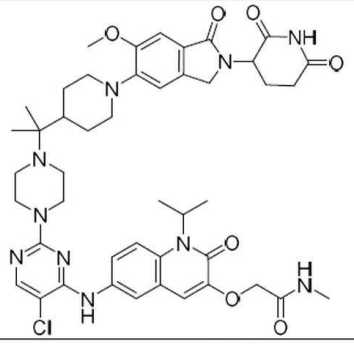
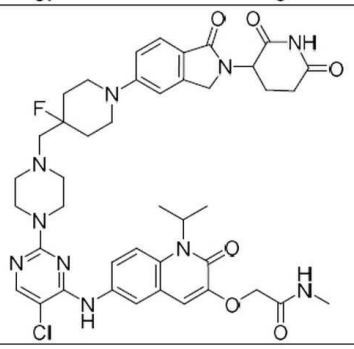
101		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
102		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
103		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

104		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
105		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
106		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1755]

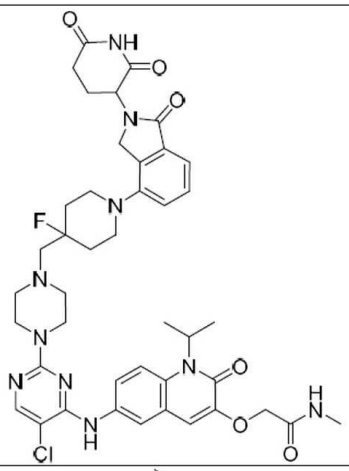
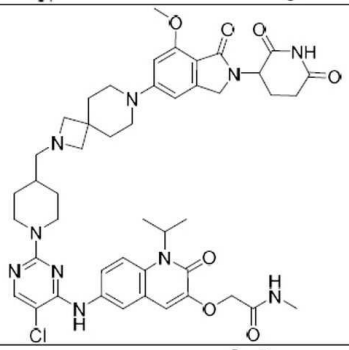
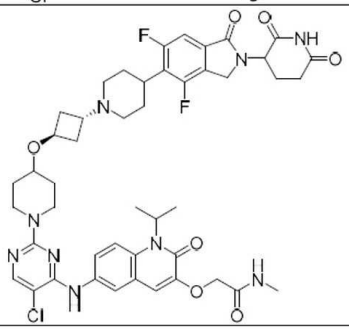
[1756]

107		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]아제티딘-3-일}(메틸)아미노)시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
108		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,4r)-4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아제티딘-3-일}(메틸)아미노)시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
109		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

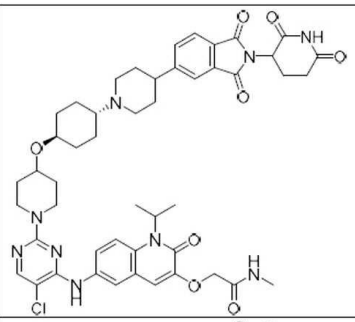
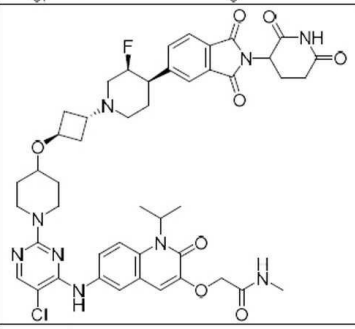
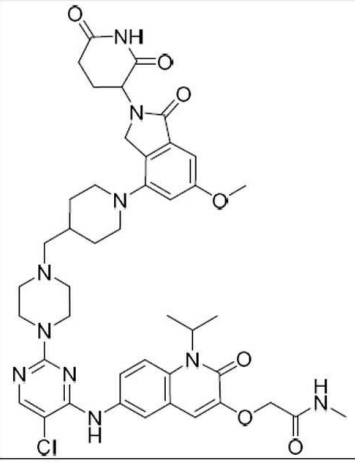
110		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1s,4s)-4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
111		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-8-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
112		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}프로판-2-일)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
113		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1757]

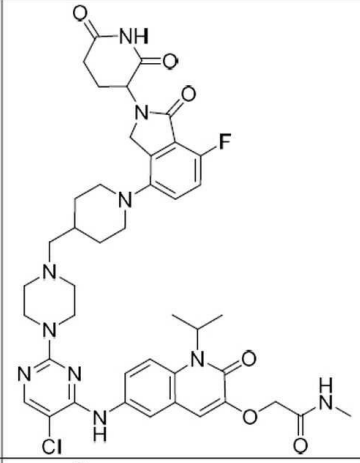
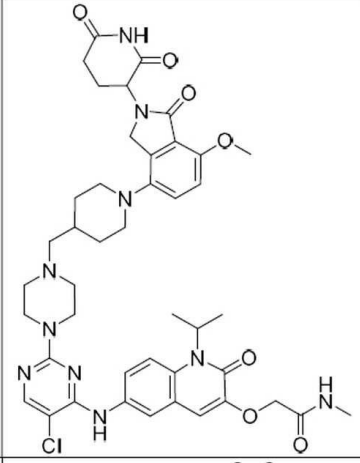
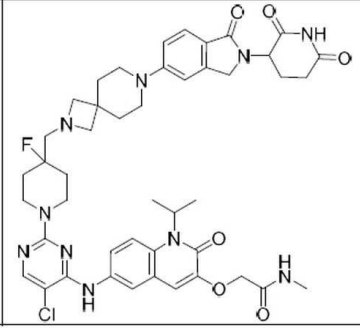
[1758]

114		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
115		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
116		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

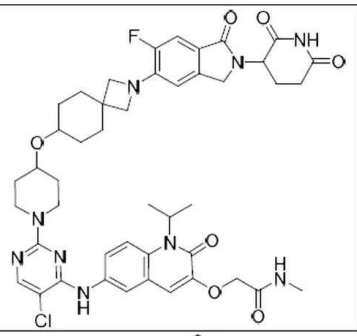
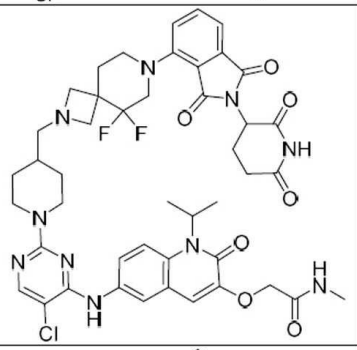
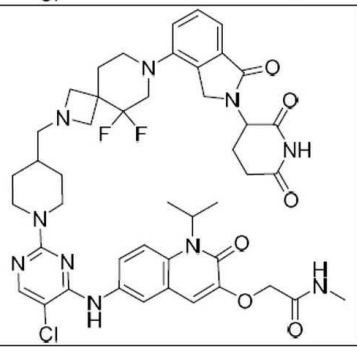
[1759]

117		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로헥실]옥시}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
118		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
119		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

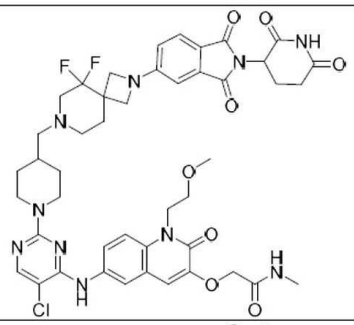
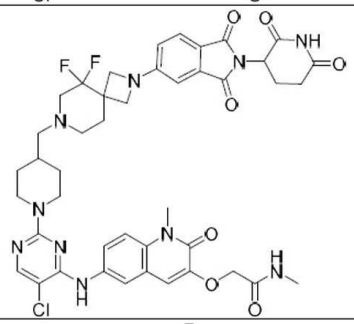
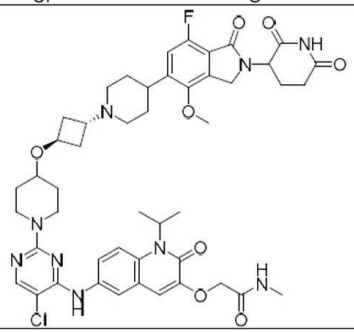
[1760]

120		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
121		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
122		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

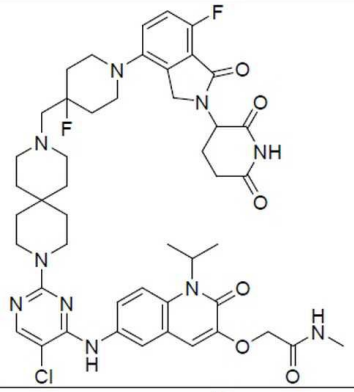
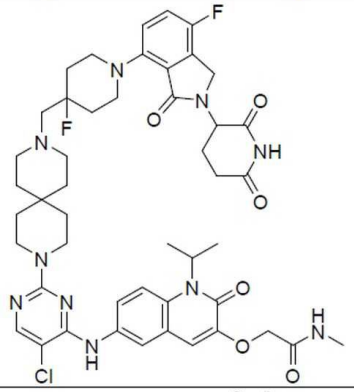
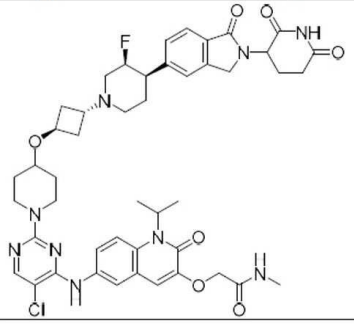
[1761]

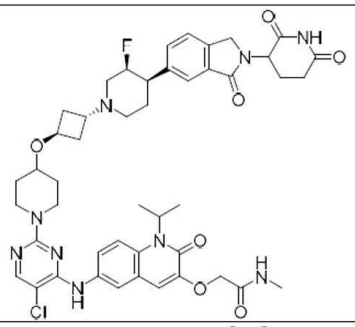
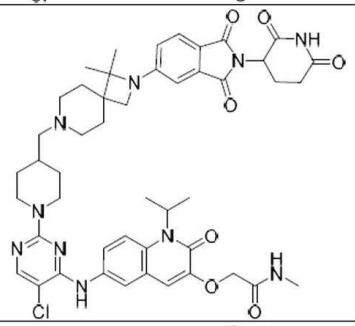
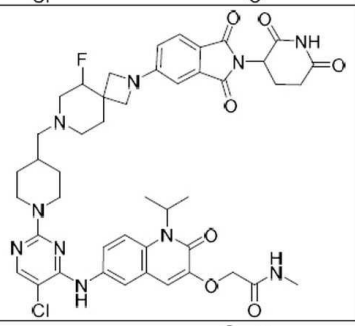
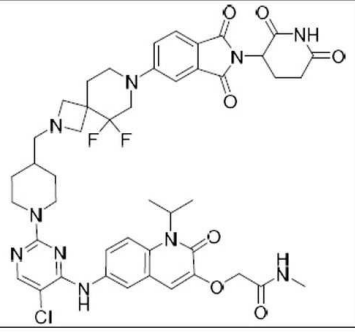
123		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
124		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
125		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1762]

126		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-(2-메톡시메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
127		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
128		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

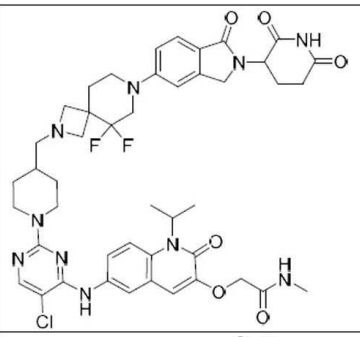
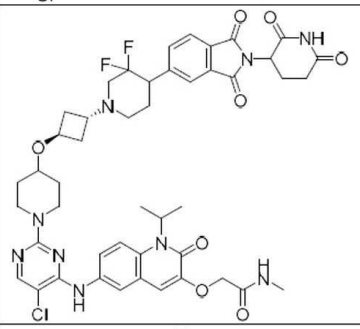
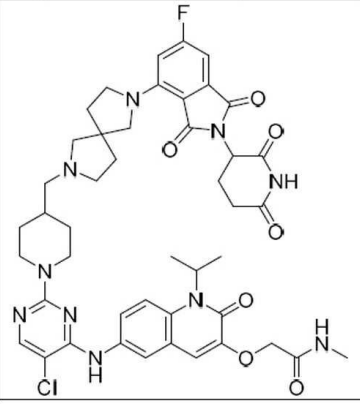
[1763]

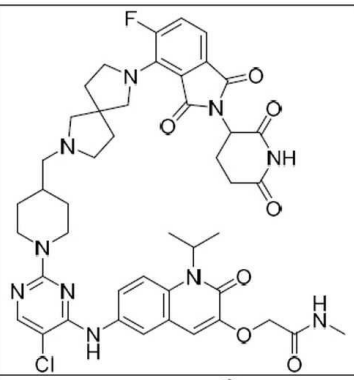
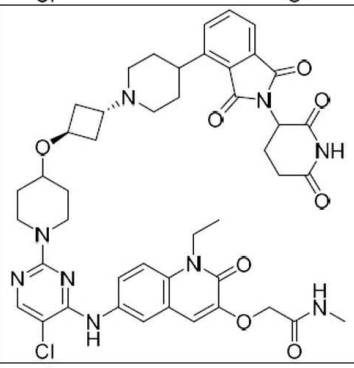
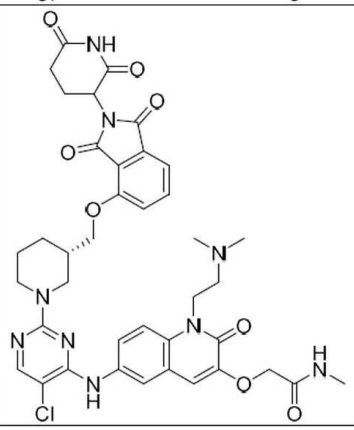
129		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
130		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
131		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

132		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
133		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
134		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5-플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
135		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1764]

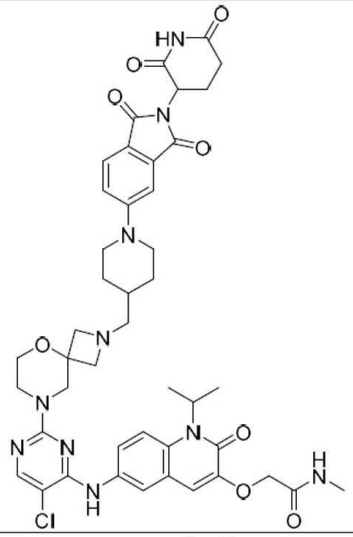
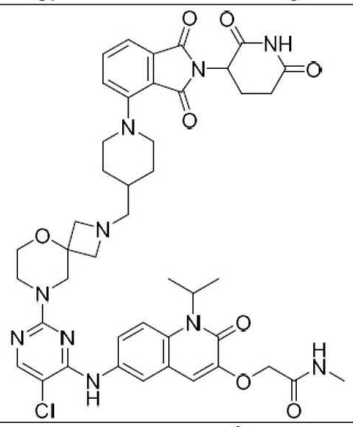
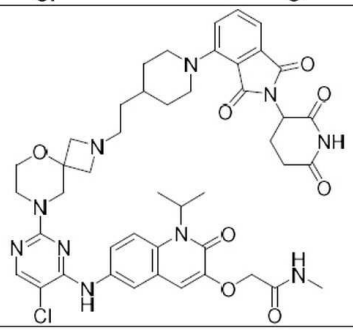
[1765]

136		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
137		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
138		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

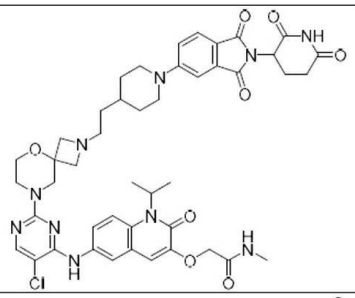
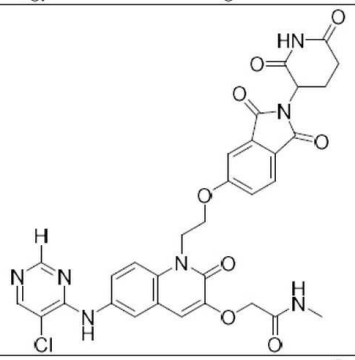
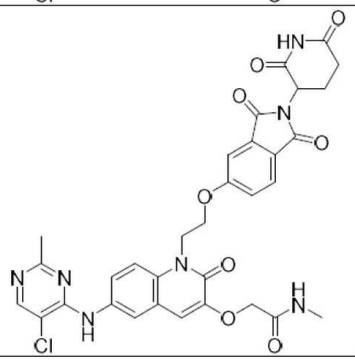
139		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
140		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-에틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
141		2-{[6-({5-클로로-2-[(3S)-3-({[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]옥시}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1766]

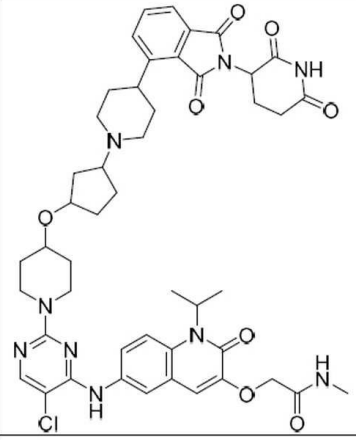
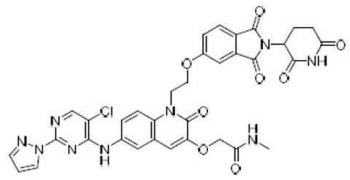
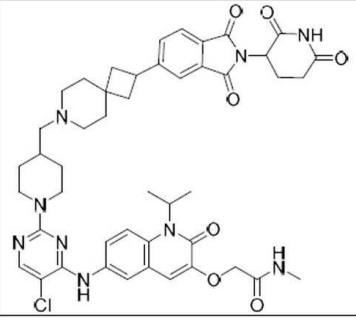
[1767]

142		2-{[6-({5-클로로-2-[2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
143		2-{[6-({5-클로로-2-[2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
144		2-{[6-({5-클로로-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}에틸)-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

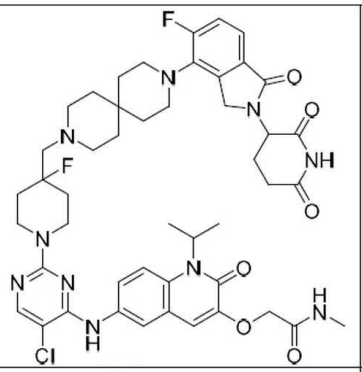
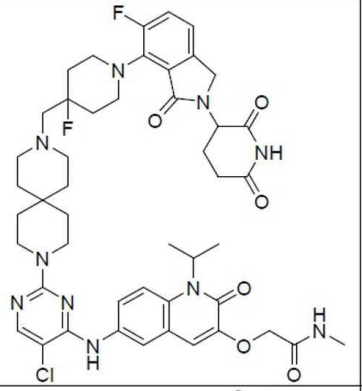
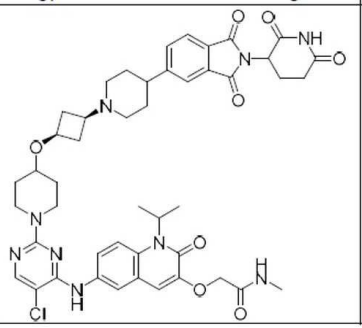
[1768]

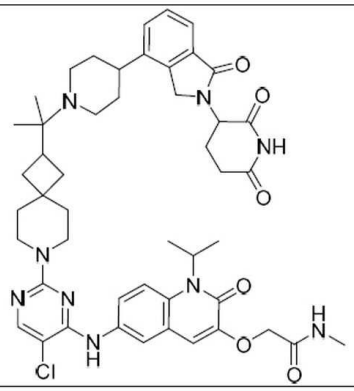
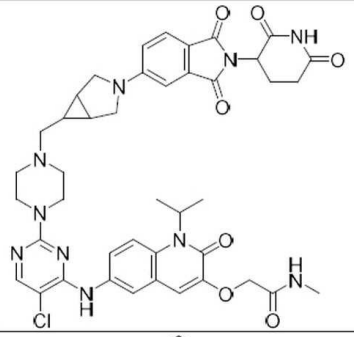
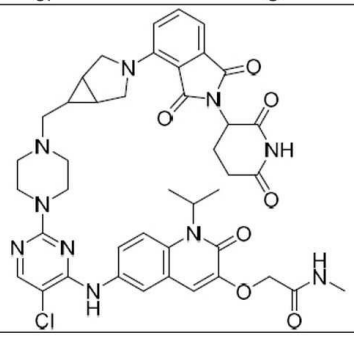
145		2-{[6-({5-클로로-2-[2-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}에틸)-5-옥사-2,8-디아자스피로[3.5]노난-8-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
146		2-({6-[(5-클로로피리미딘-4-일)아미노]-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
147		2-({6-[(5-클로로-2-메틸피리미딘-4-일)아미노]-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1769]

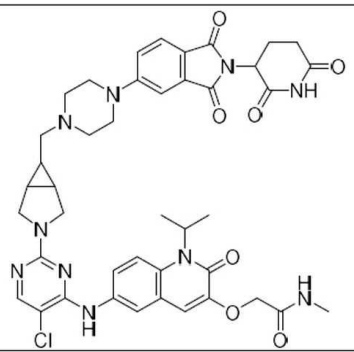
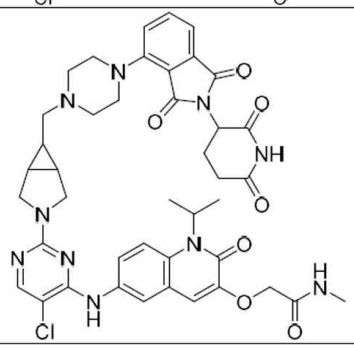
148		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-일}시클로펜틸)옥시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
149		2-[(6-{[5-클로로-2-(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(2-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
150		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1770]

151		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
152		2-{[6-({5-클로로-2-[9-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-4-플루오로피페리딘-4-일}메틸)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
153		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

154		2-{[6-({5-클로로-2-[2-(2-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-1-일}프로판-2-일)-7-아자스피로[3.5]노난-7-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
155		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
156		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-6-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1771]

157		2-{[6-({5-클로로-2-[6-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
158		2-{[6-({5-클로로-2-[6-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페라진-1-일}메틸)-3-아자바이시클로[3.1.0]헥산-3-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1772]

[표 2] 본 개시의 추가의 예시적인 이작용성 화합물

화합물 번호	부모 분자 구조	IUPAC 명칭	실험 절차와 유사하게 제조된 실시예 번호
159		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-6-(프로판-2-일옥시)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	34
160		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	34

[1773]

[1774]

161		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	35
162		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	36

[1775]

163		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	37
164		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	38
165		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)]피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	39

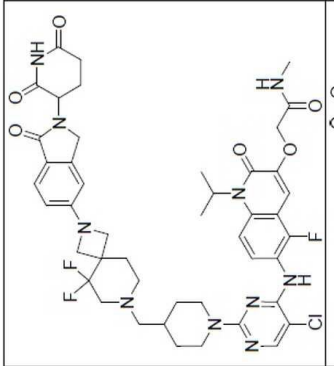
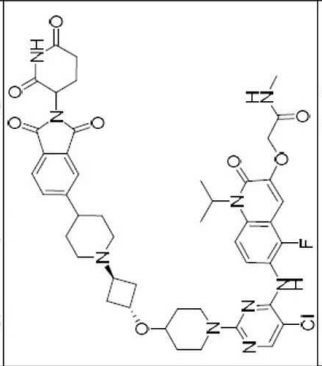
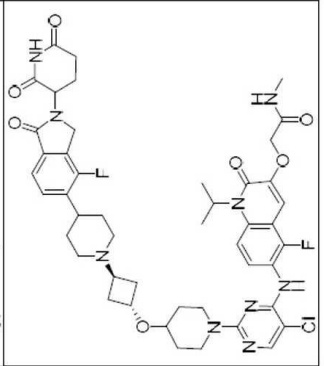
[1776]

166		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실]아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	40
167		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	41
168		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^{6}.1^{4}]도데칸-9-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	42

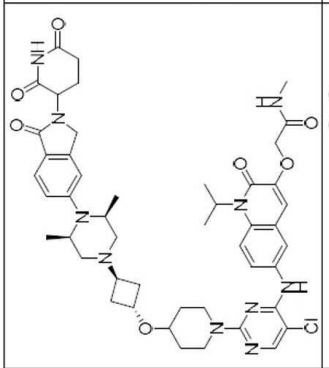
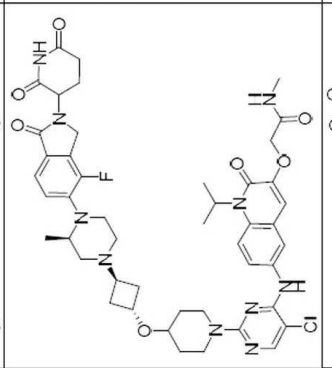
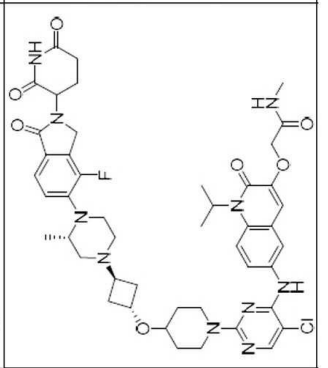
[1777]

169		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	35
170		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	55

[1778]

171		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	35
172		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	34, 35
173		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	34, 35

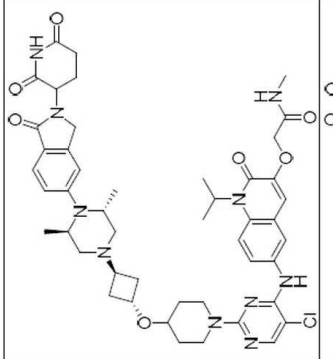
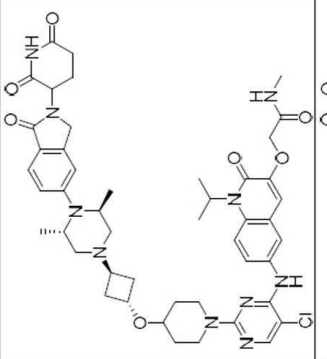
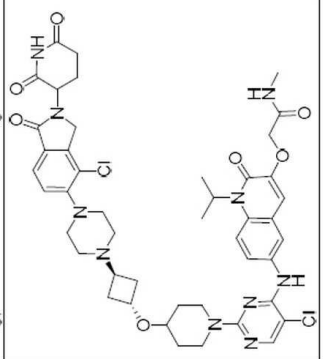
[1779]

174		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	43
175		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	38
176		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	38

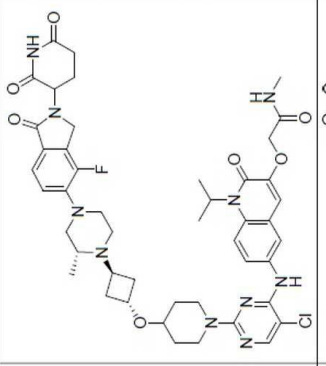
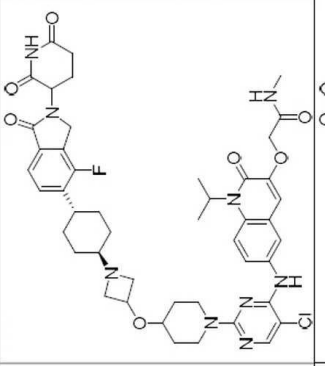
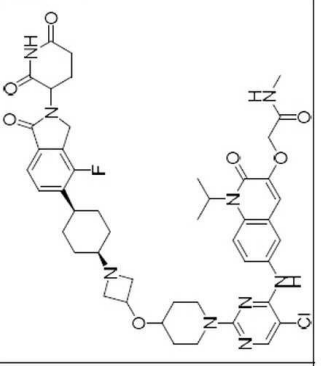
[1780]

177		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	44
178		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	38

[1781]

179		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	43
180		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R*,5R*)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	43
181		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피리미딘-4-일}아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	45

[1782]

182		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	38
183		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	39
184		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	40

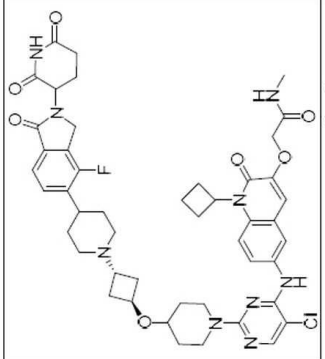
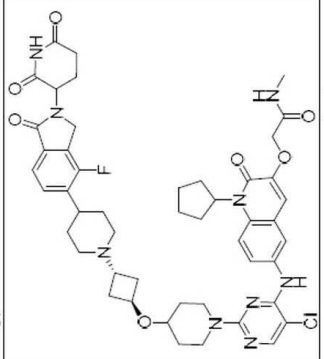
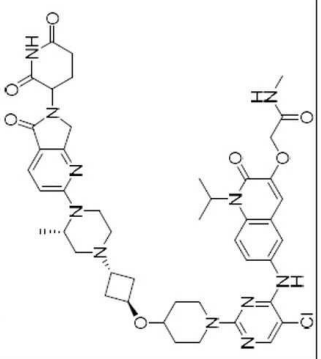
[1783]

185		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	39, 40
186		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1s,4s)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	40
187		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	46

[1784]

188		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-({2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4,7-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	47
189		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	48

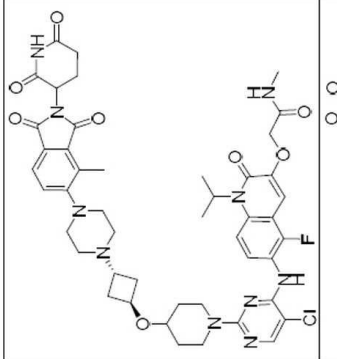
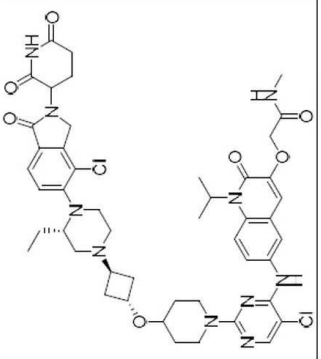
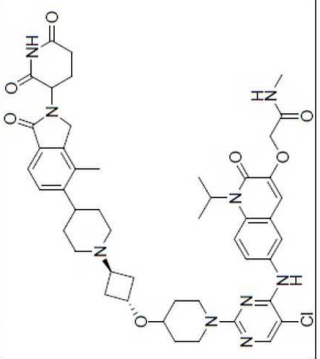
[1785]

190		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-시클로부틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	49
191		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-시클로펜틸-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	49
192		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	48

[1786]

193		2-({6-[(5-클로로-2-{(4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	51
194		2-({6-[(5-클로로-2-{(4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	44

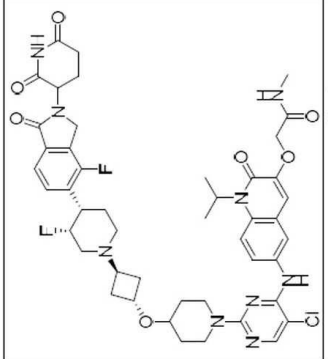
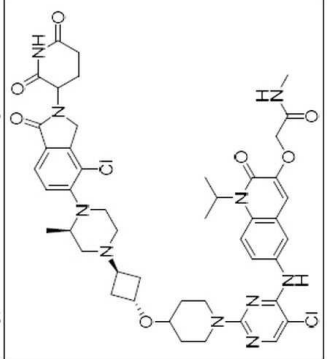
[1787]

195		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	44
196		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-에틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	45
197		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	47

[1788]

198		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	48
199		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	44
200		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-에틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	52

[1789]

201		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	53
202		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	45

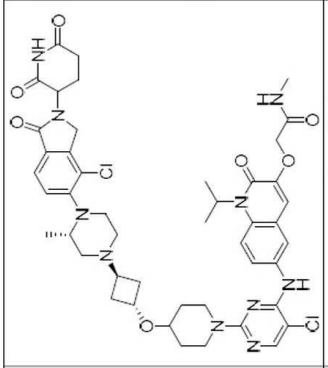
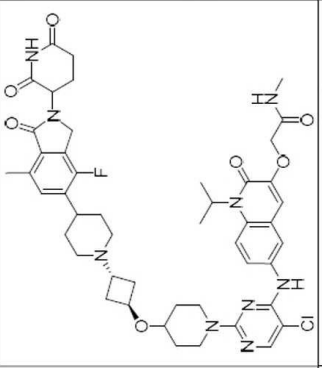
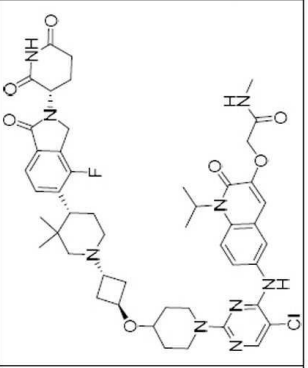
[1790]

203		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메틸-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	54
204		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메틸-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	54

[1791]

205		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-에틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	45
206		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	45

[1792]

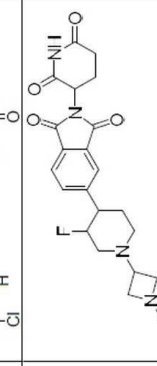
207		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,5R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	44
208		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	50
209		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3,3-디메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-	46

[1793]

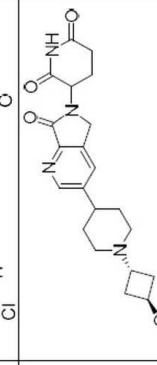
[표 3] 본 개시의 추가의 예시적인 이작용성 화합물

화합물 번호	부모 분자 구조	IUPAC 명칭
210		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3,3-디메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}-N-메틸아세트아미드	46
211		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3,3-디메틸피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}-N-메틸아세트아미드	55

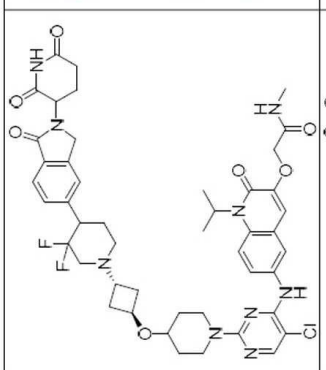
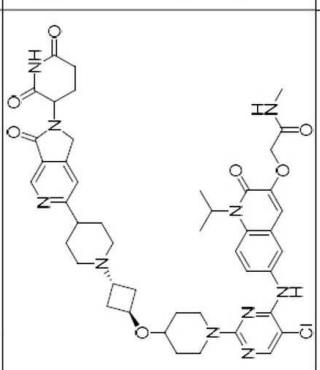
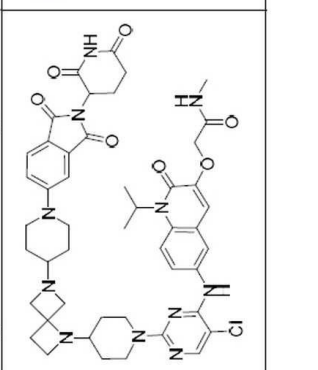
[1794]

212		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
213		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일}아제티딘-1-일)메틸]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
214		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

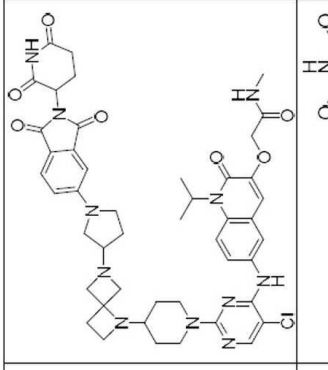
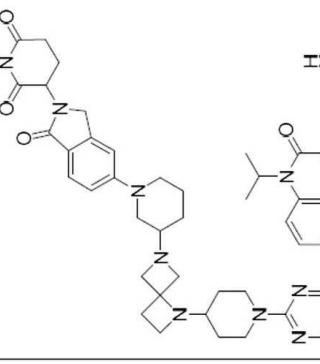
[1795]

215		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시]-N-메틸아세트아미드
216		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-3-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
217		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일}아제티딘-1-일)메틸]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

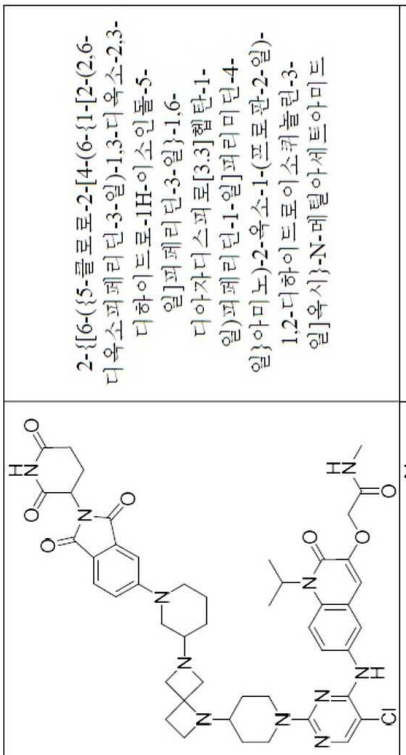
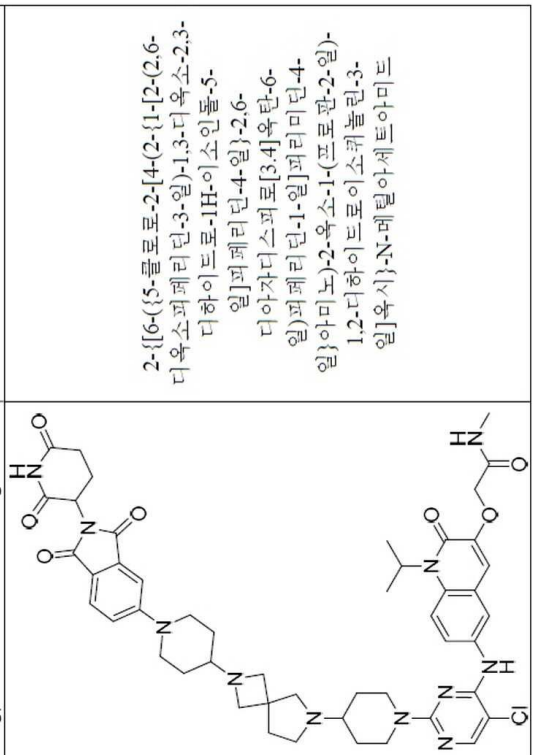
[1796]

218		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
219		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-1H,2H,3H-피롤로[3,4-c]피리딘-6-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
220		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

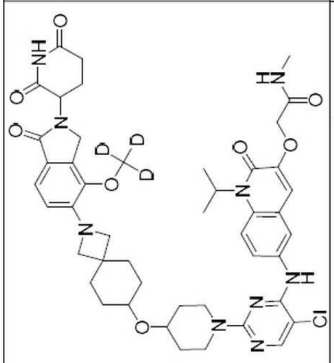
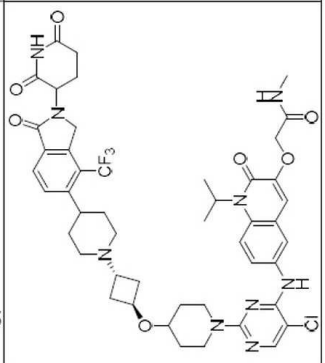
[1797]

221		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페롤리딘-3-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
222		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-3-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1798]

223		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-3-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
224		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1799]

225		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-($^2H_3$)메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
226		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-4-(트리플루오로메틸)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

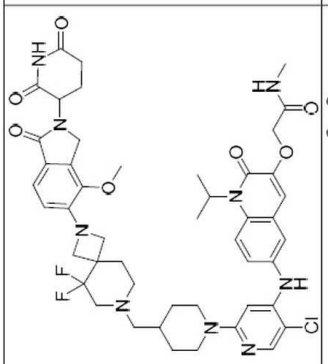
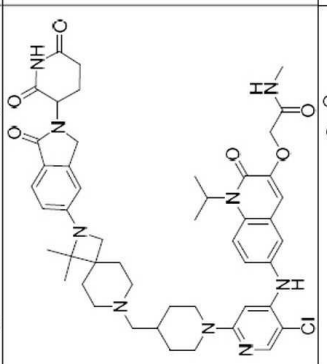
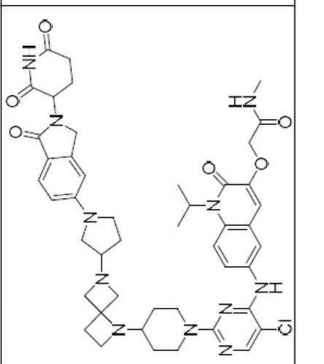
[1800]

227		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-(²H₃)메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
228		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일]피페리딘-1-일}피리미딘-2-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
229		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

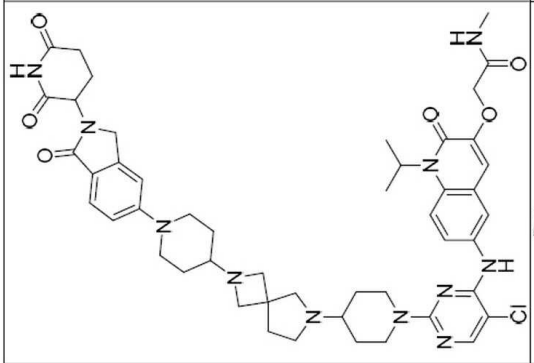
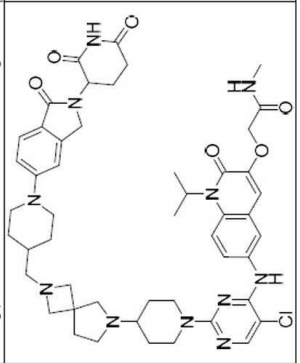
[1801]

230		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
231		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

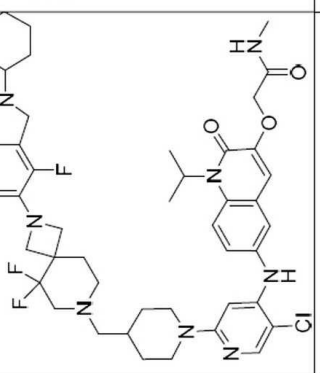
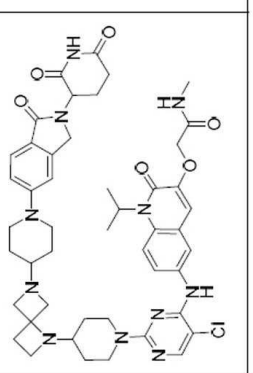
[1802]

232		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
233		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
234		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피롤리딘-3-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

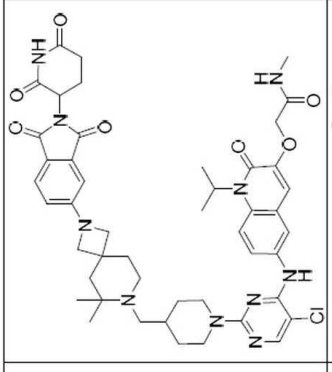
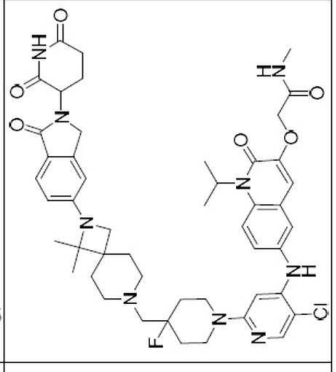
[1803]

235		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
236		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[2-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1804]

237		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
238		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(6-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-1-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1805]

239		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-6,6-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
240		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

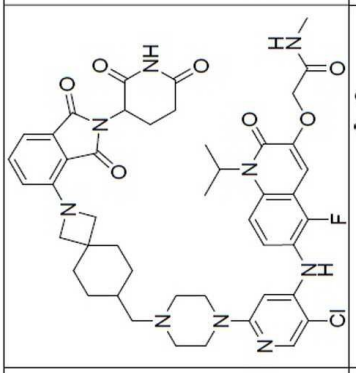
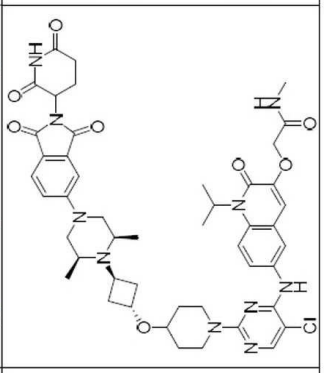
[1806]

241		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}아제티딘-1-일)메틸]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
242		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}아제티딘-1-일)메틸]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
243		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

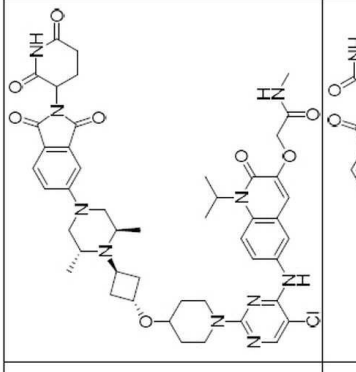
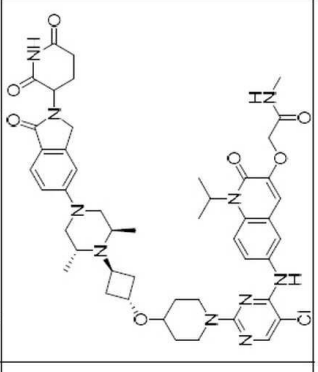
[1807]

244		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
245		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,5R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
246		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,5S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,5-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1808]

247		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
248		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1809]

249		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
250		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,6R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1810]

251		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
252		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1811]

253		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
254		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,6S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

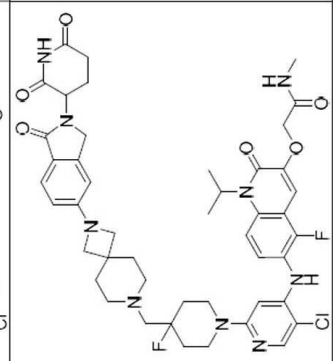
[1812]

255		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(6S,8S)-2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-6,8-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일]메틸}피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드
256		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피롤리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
257		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

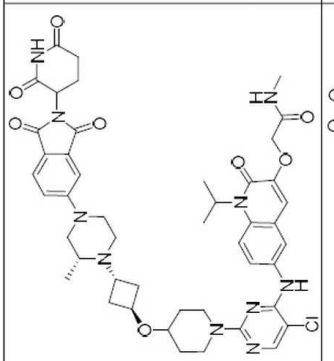
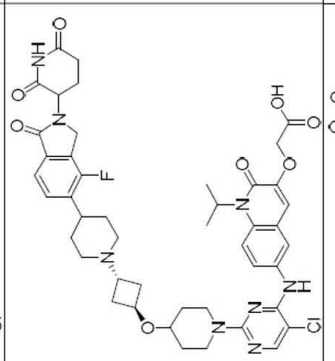
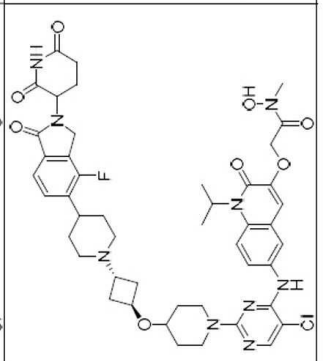
[1813]

258		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
259		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
260		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}아제티딘-3-일)옥시]피페리딘-4-일}피리미딘-2-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1814]

261		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
262		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드

[1815]

263		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
264		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)아세트산
265		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-하이드록시-N-메틸아세트아미드

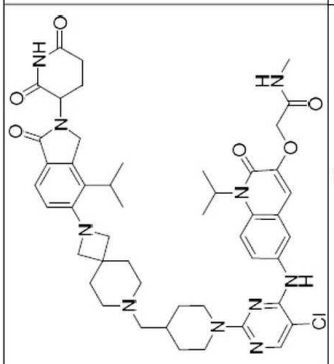
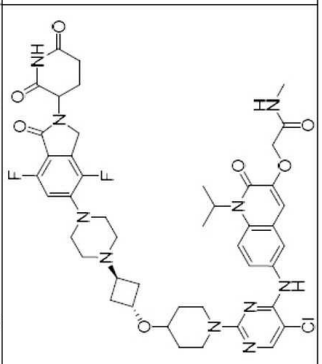
[1816]

266		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
267		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
268		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{4-클로로-2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

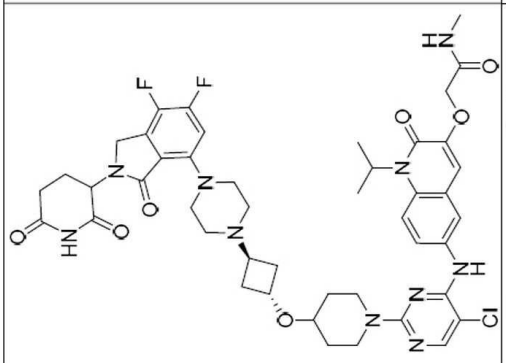
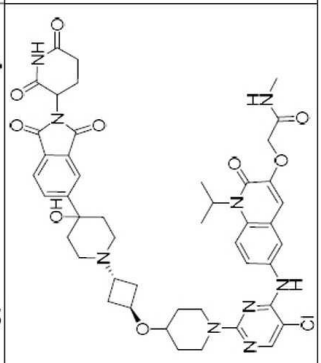
[1817]

269		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{6-클로로-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
270		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
271		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[(3S)-2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

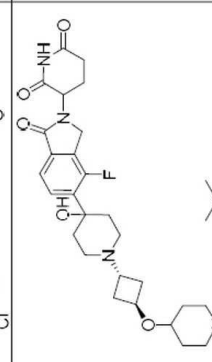
[1818]

272		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-4-(프로판-2-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드
273		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,7-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

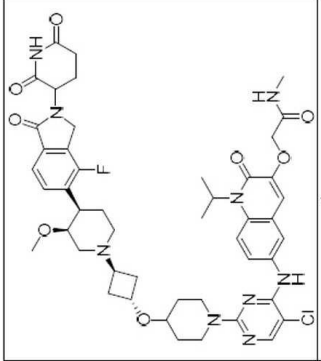
[1819]

274		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6,7-디플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
275		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1820]

276		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
277		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-4-하이드록시피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
278		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-4-플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1821]

279		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메톡시피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
280		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
281		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-플루오로피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

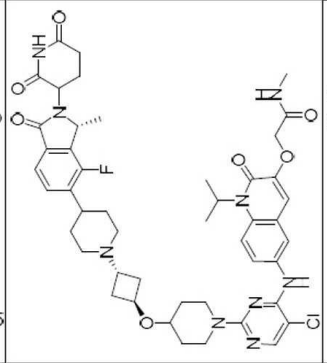
[1822]

282		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-하이드록시피페리딘-1-일]시클로부톡시}]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
283		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-아자바이시클로[4.1.0]헵탄-3-일}시클로부톡시]}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
284		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R,4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-하이드록시피페리딘-1-일]시클로부톡시}]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

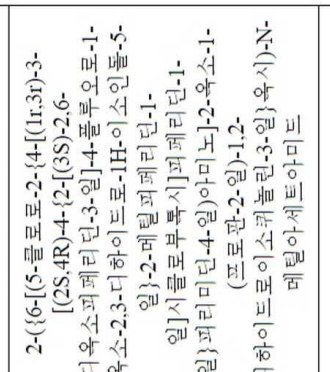
[1823]

285		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}아제티딘-1-일)메틸]-4-플루오로피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
286		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]시클로부톡시}]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
287		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-에틸피페라진-1-일]시클로부톡시}]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

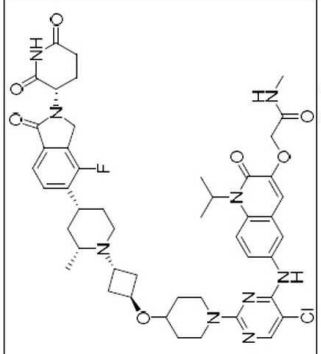
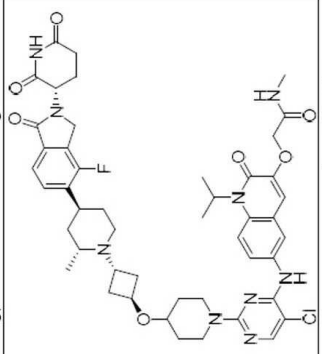
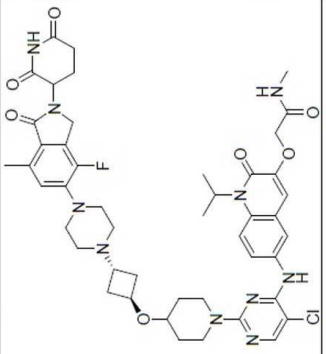
[1824]

288		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
289		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3R)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
290		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1825]

291		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[(3S)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-3-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
292		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
293		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2S,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1826]

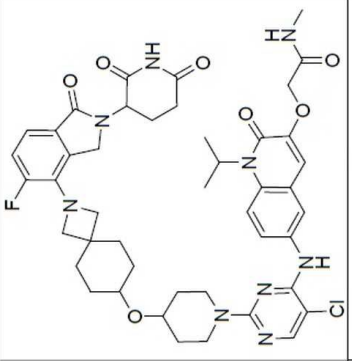
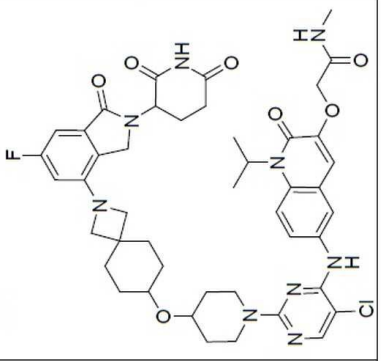
294		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4R)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
295		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(2R,4S)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-2-메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드
296		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-7-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드

[1827]

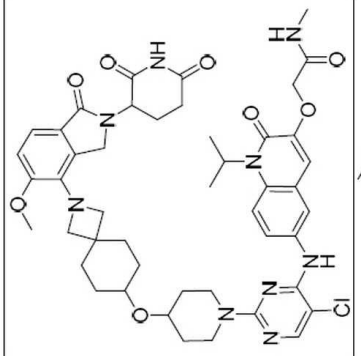
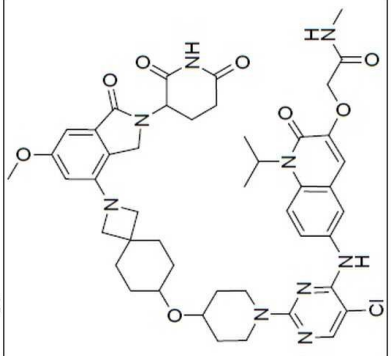
[표 4] 본 개시의 추가의 예시적인 이작용성 화합물

화합물 번호	부모 분자 구조	IUPAC 명칭	유사하게 제조된 화합물 번호
297		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]피페리딘-4-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	105

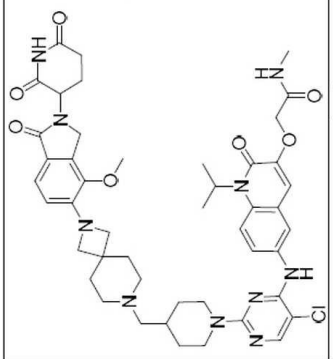
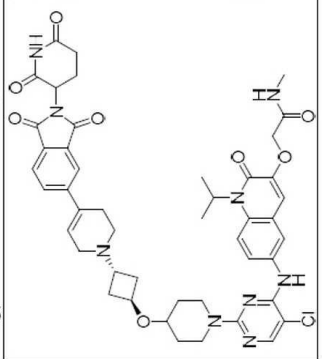
[1828]

298		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61
299		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61

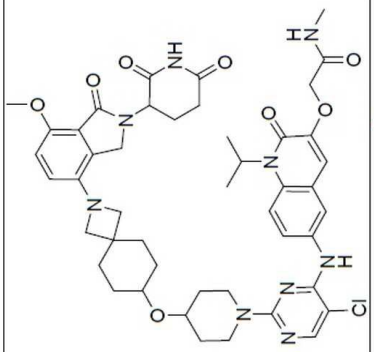
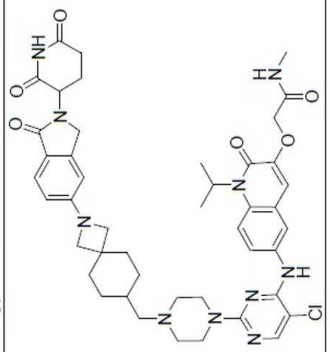
[1829]

300		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61
301		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61

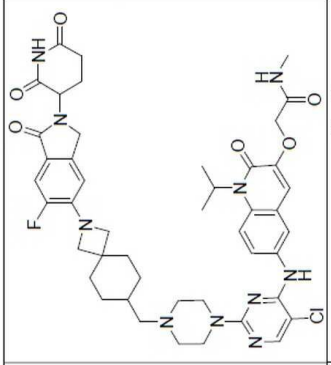
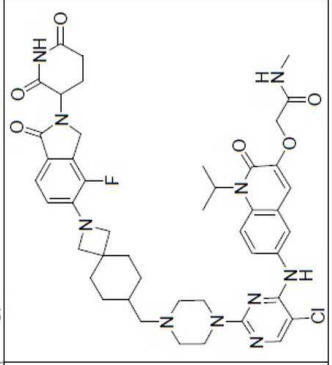
[1830]

302		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1
303		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	167

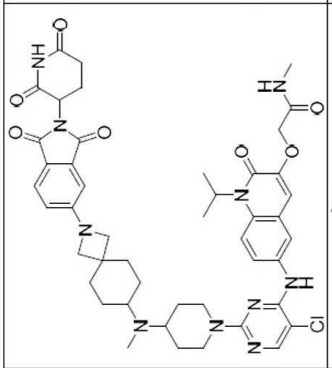
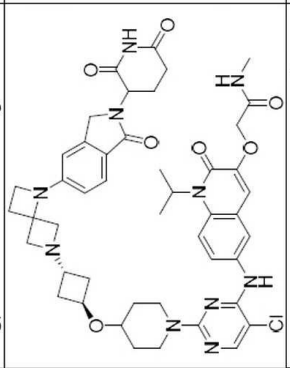
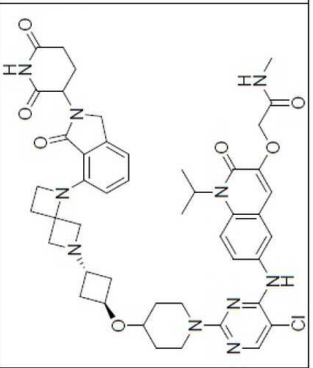
[1831]

304		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61
305		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

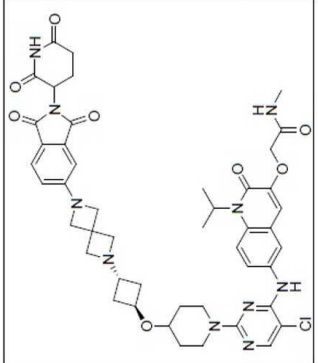
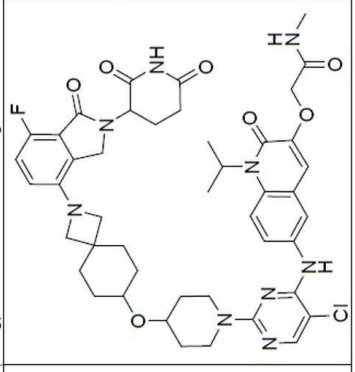
[1832]

306		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6
307		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

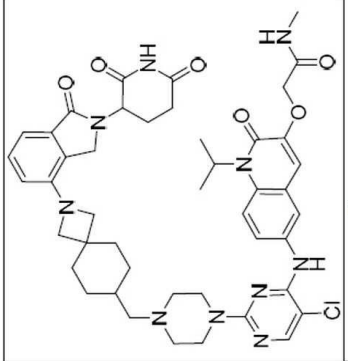
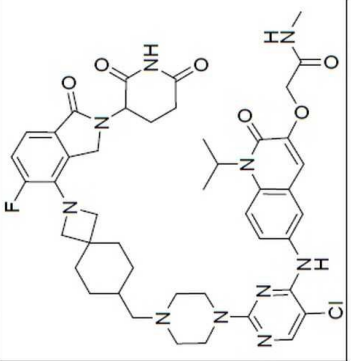
[1833]

308		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}(메틸)아미노)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6
309		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
310		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

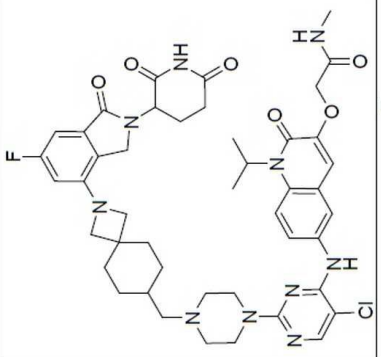
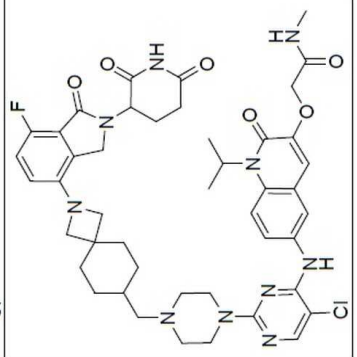
[1834]

311		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
312		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	61

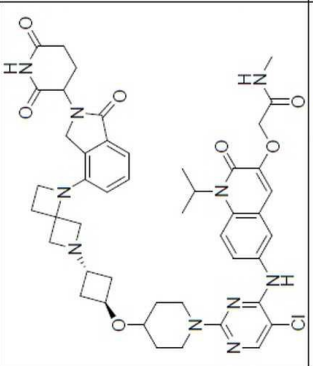
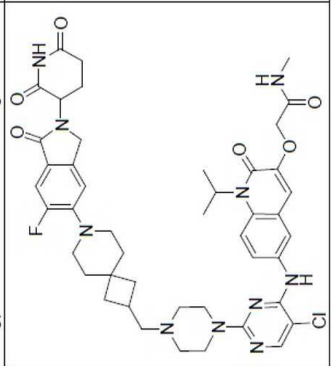
[1835]

313		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6
314		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

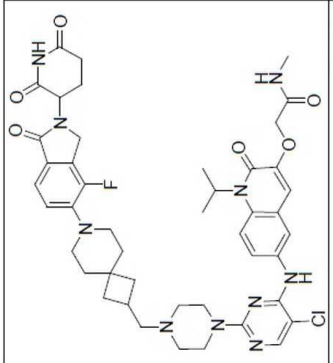
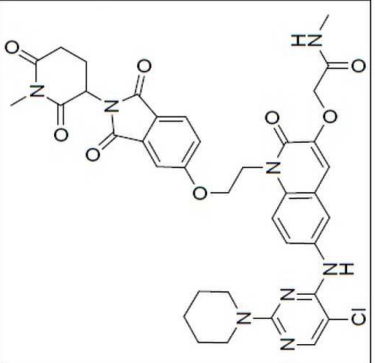
[1836]

315		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6
316		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

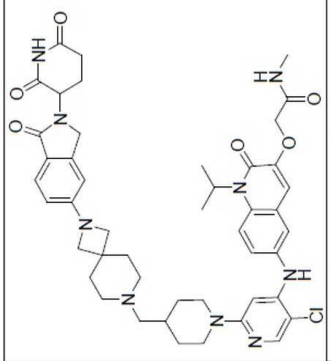
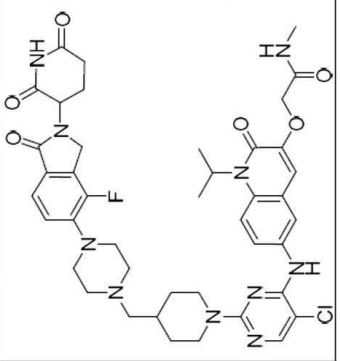
[1837]

317		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
318		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

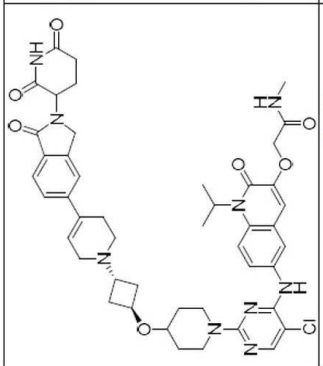
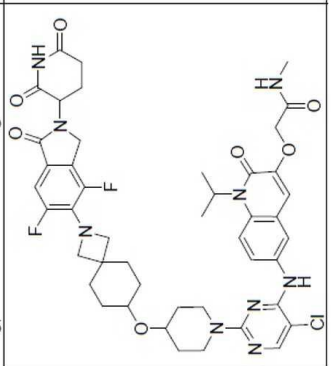
[1838]

319		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-7-아자스피로[3.5]노난-2-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6
320		2-[((6-{[5-클로로-2-(피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(2-{[2-(1-메틸-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]옥시}에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드	29

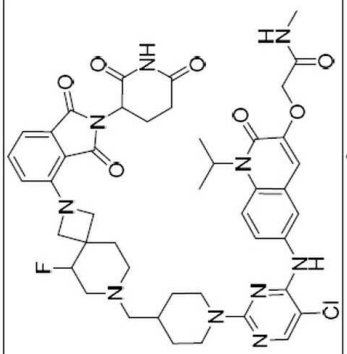
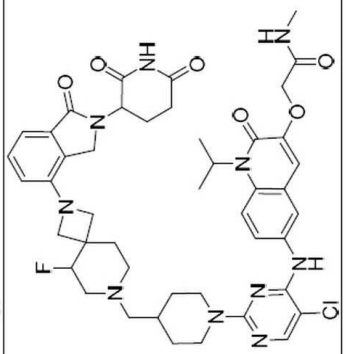
[1839]

321		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	215
322		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1

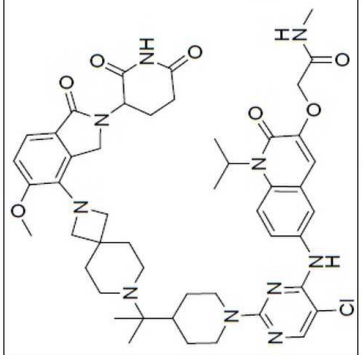
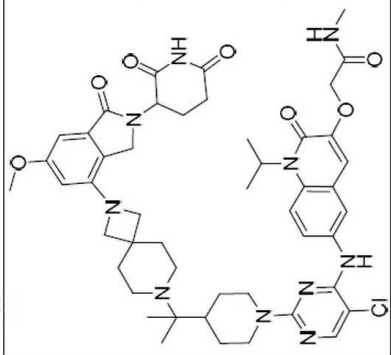
[1840]

323		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
324		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	49

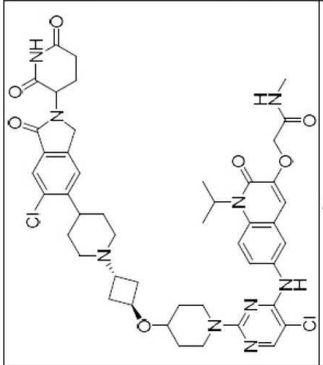
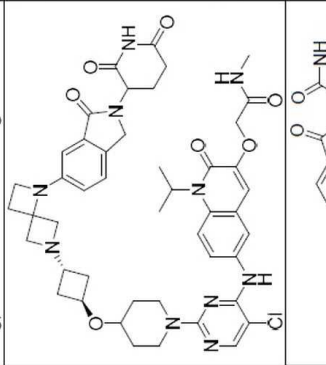
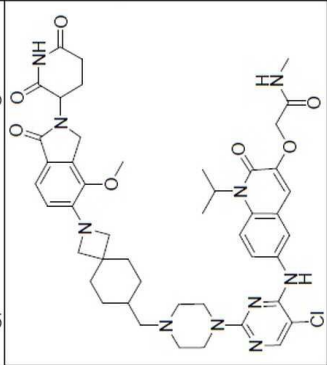
[1841]

325		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5-플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1
326		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-5-플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1

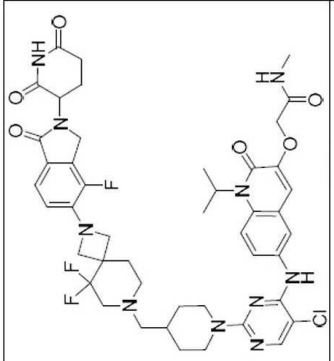
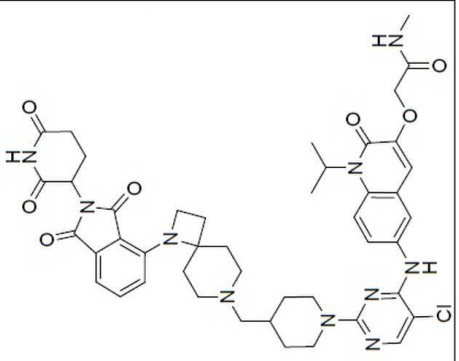
[1842]

327		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	8
328		2-{[6-({5-클로로-2-[4-(2-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}프로판-2-일)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	8

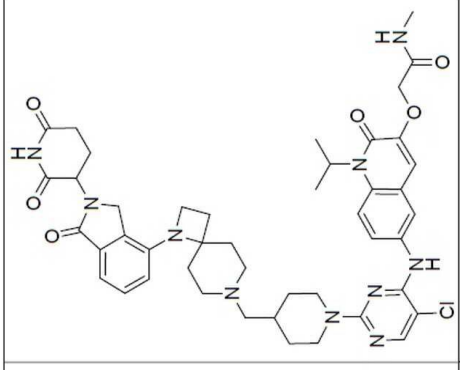
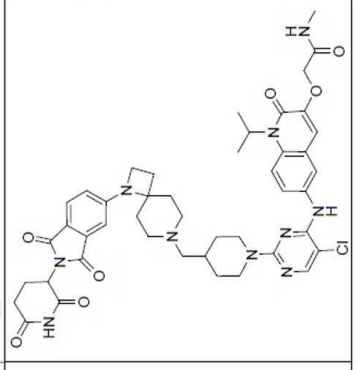
[1843]

329		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[6-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	163
330		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
331		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페라진-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	6

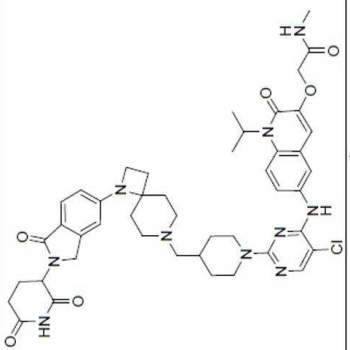
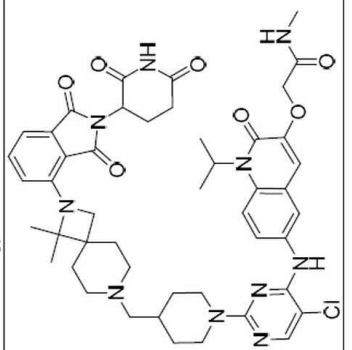
[1844]

332		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]-N-메틸아세트아미드	90
333		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-1,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]-N-메틸아세트아미드	38

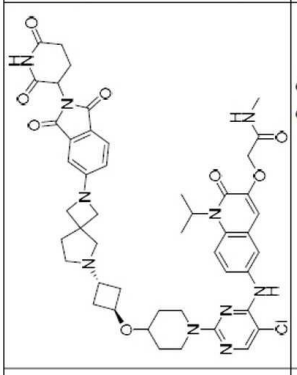
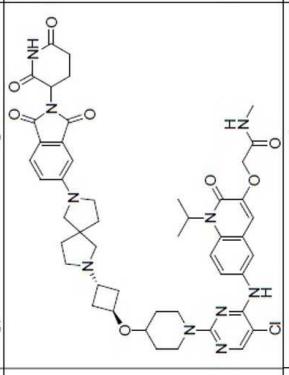
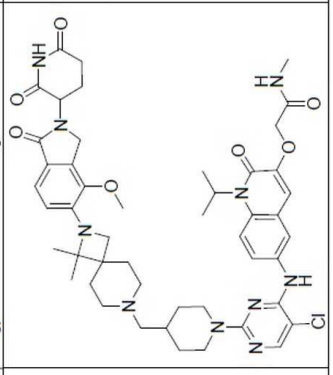
[1845]

334		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-1,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1
335		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38

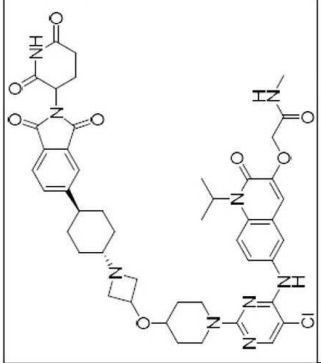
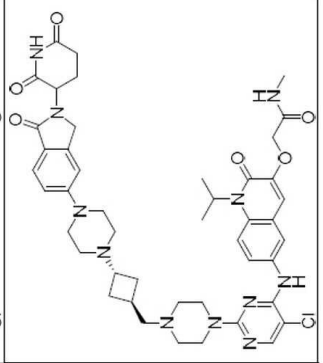
[1846]

336		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	1
337		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	162

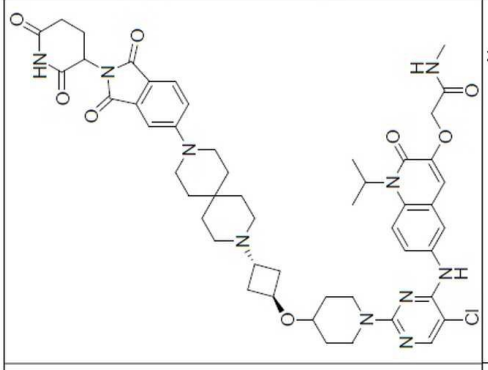
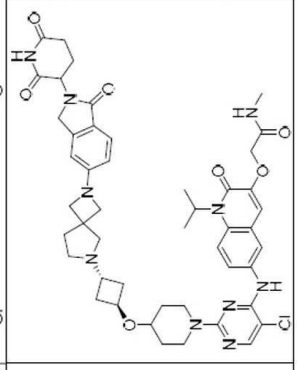
[1847]

338		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
339		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.4]노난-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
340		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	162

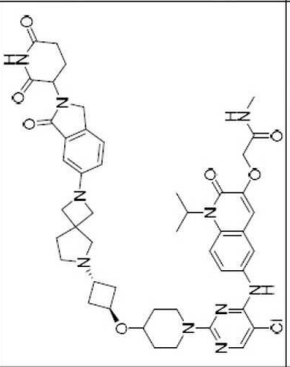
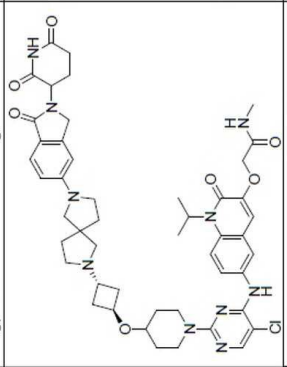
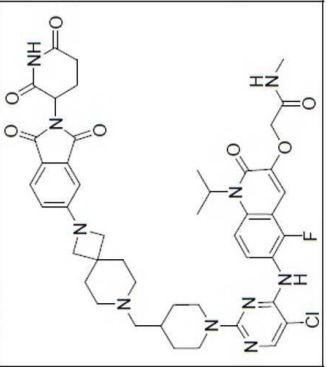
[1848]

341		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({1-[(1r,4r)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]시클로헥실}아제티딘-3-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	183
342		2-[(6-{[5-클로로-2-(4-{[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부틸]메틸}피페라진-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일)옥시]-N-메틸아세트아미드	40, 164

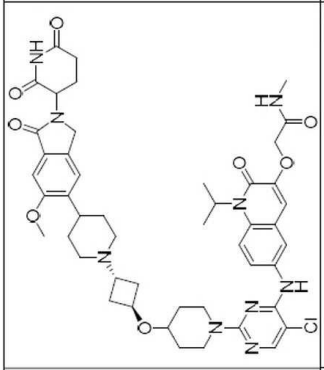
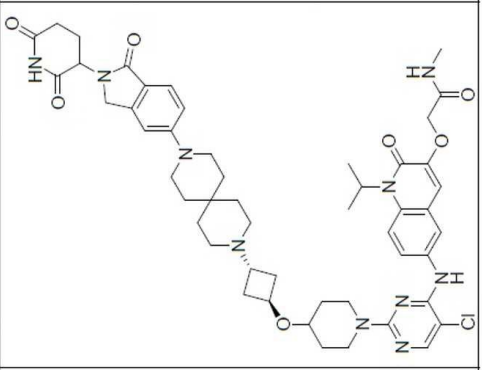
[1849]

343		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,9-디아자디스피로[5.5]운데칸-3-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
344		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

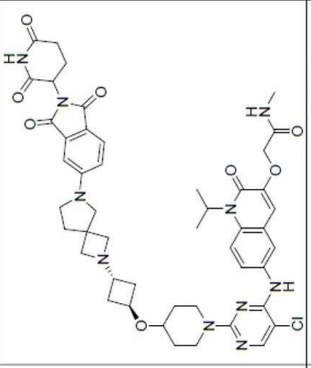
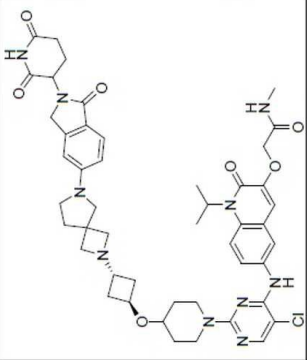
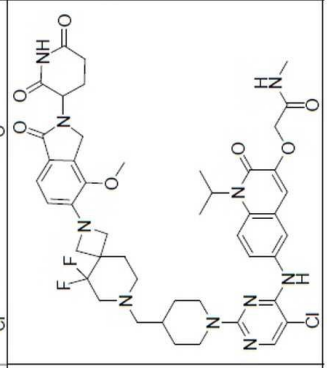
[1850]

345		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
346		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.4]노난-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
347		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	195

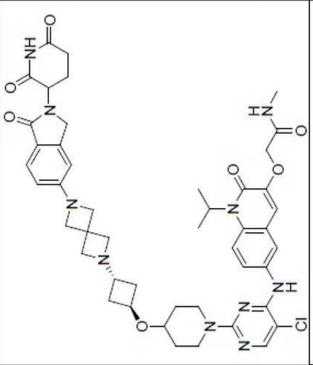
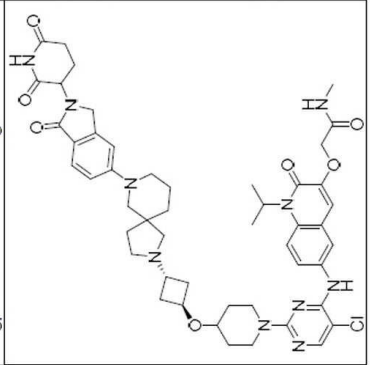
[1851]

348		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	103
349		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{9-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,9-디아자디스피로[5.5]운데칸-3-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

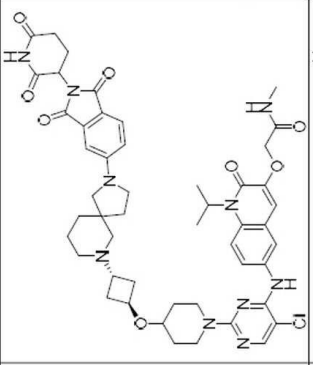
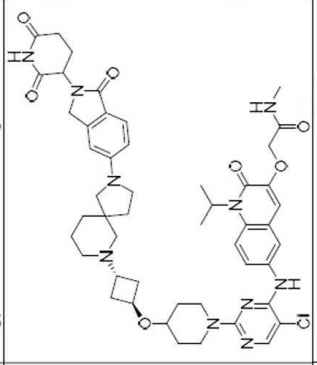
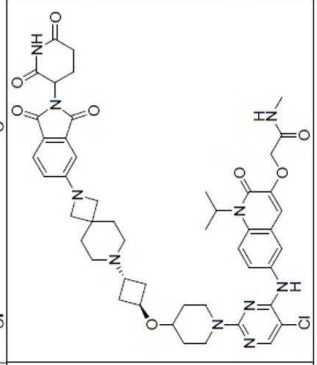
[1852]

350		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
351		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
352		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	162

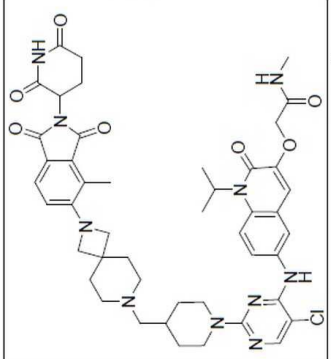
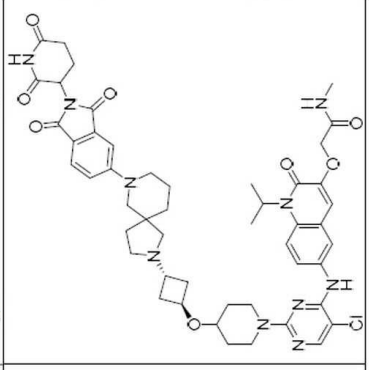
[1853]

353		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
354		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.5]데칸-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

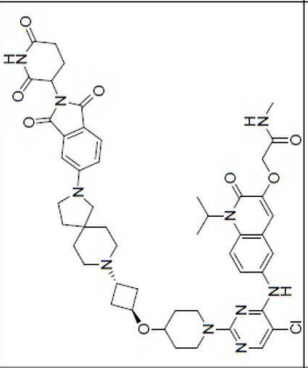
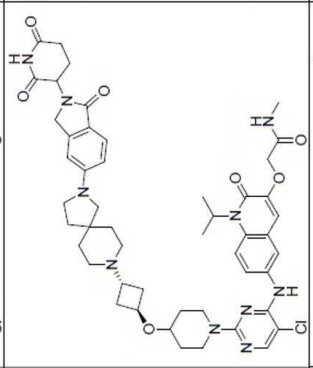
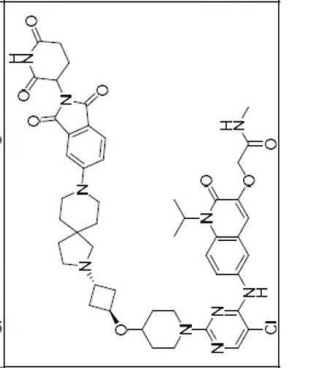
[1854]

355		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.5]데칸-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
356		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.5]데칸-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
357		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

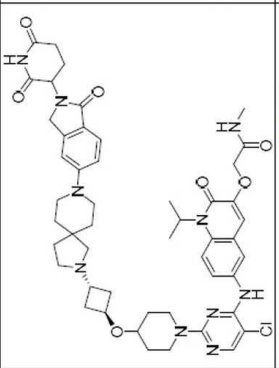
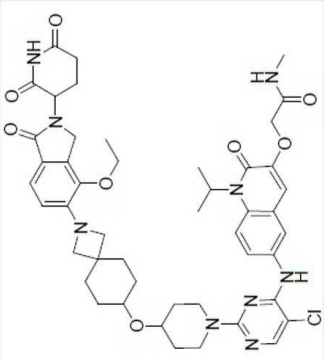
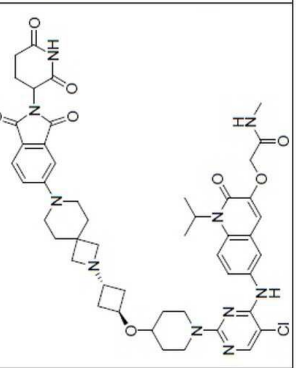
[1855]

358		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38
359		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.5]데칸-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

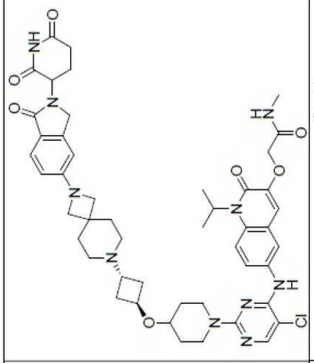
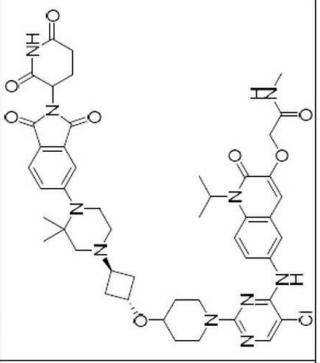
[1856]

360		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,8-디아자디스피로[4.5]데칸-8-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
361		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,8-디아자디스피로[4.5]데칸-8-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
362		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,8-디아자디스피로[4.5]데칸-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

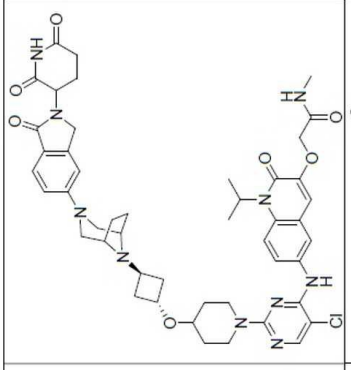
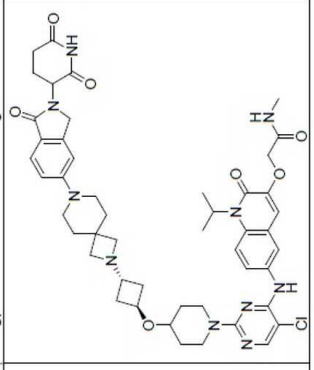
[1857]

363		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,8-디아자디스피로[4.5]데칸-2-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
364		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-ethoxy-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	49
365		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-2-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

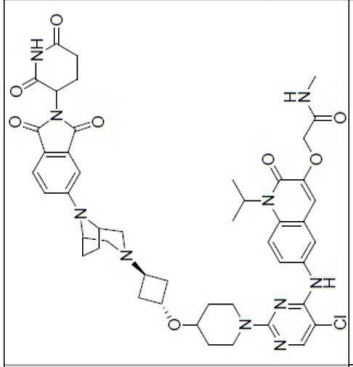
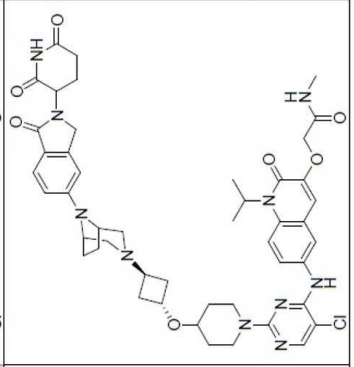
[1858]

366		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}시클로부투시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
367		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페라진-1-일}시클로부투시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

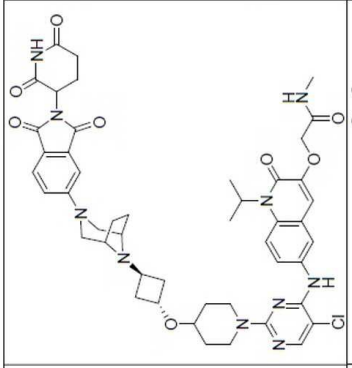
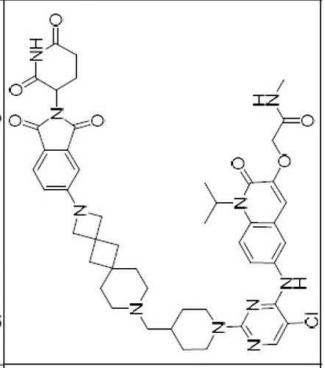
[1859]

368		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
369		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

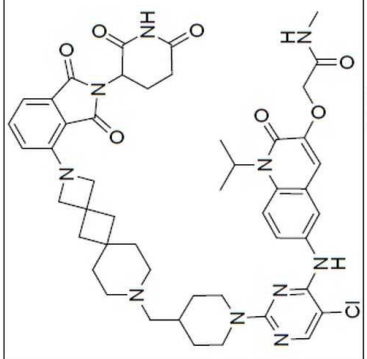
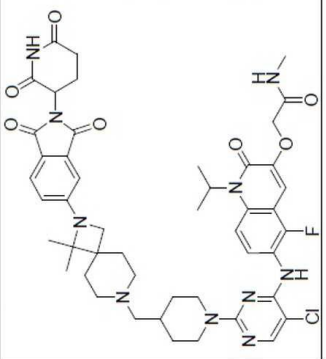
[1860]

370		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
371		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{8-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

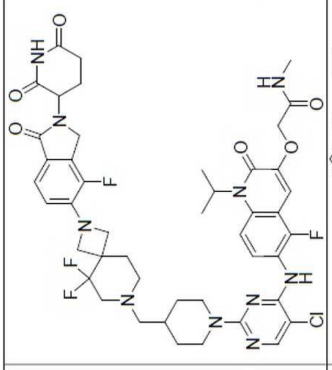
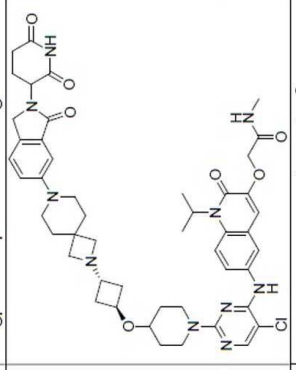
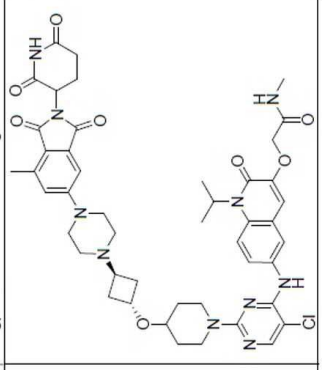
[1861]

372		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
373		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^{6}.1^{4}]도데칸-9-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38, 168

[1862]

374		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^{6}.1^{4}]도데칸-9-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38, 168
375		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	161, 162

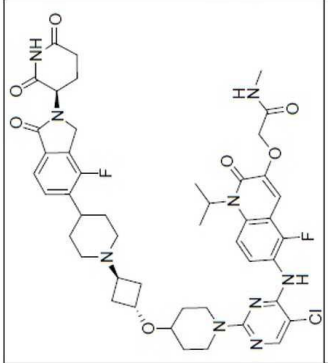
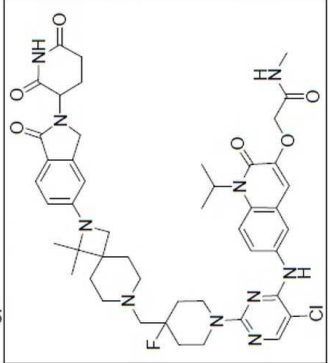
[1863]

376		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-5,5-디플루오로-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	171
377		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
378		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

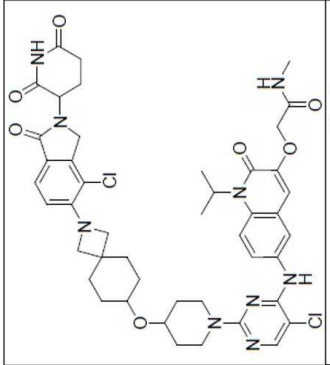
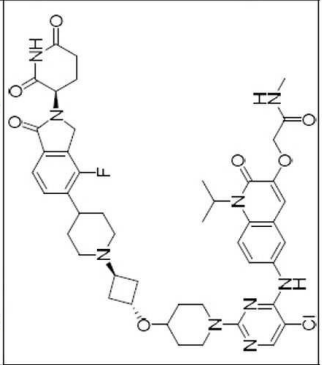
[1864]

379		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
380		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	173

[1865]

381		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	173
382		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,1-디메틸-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	51, 162

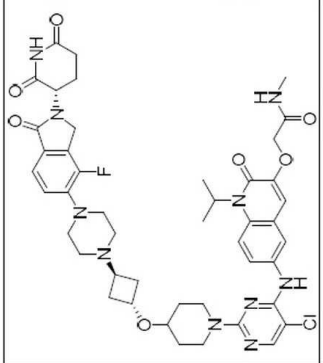
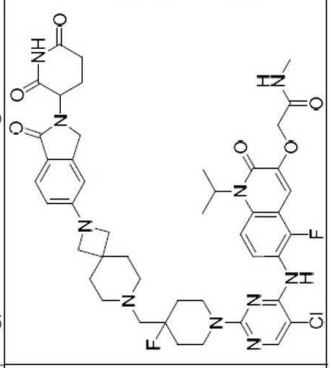
[1866]

383		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	49, 181
384		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81

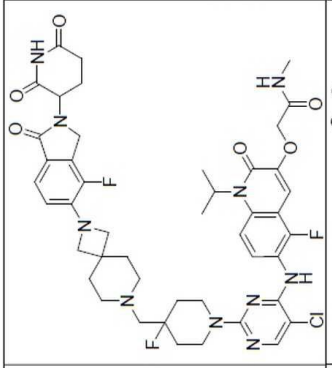
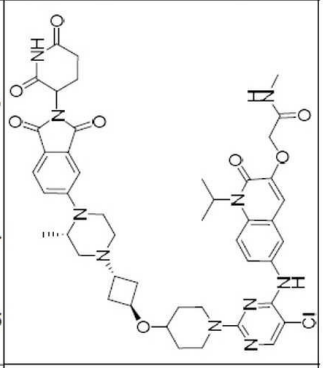
[1867]

385		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
386		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4,6-디플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	181
387		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

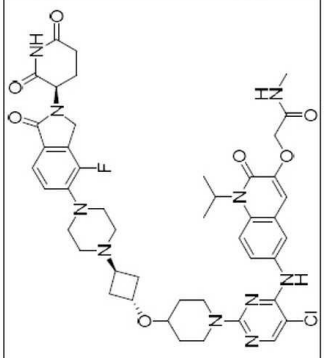
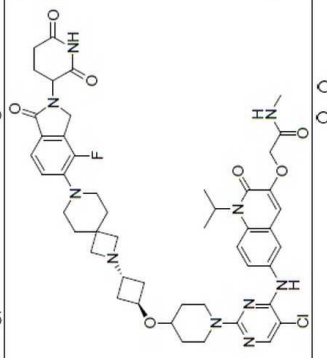
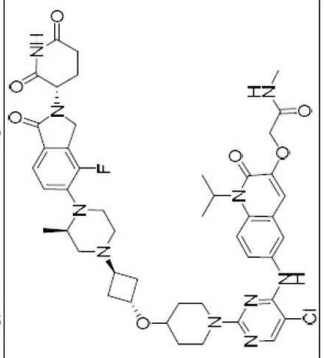
[1868]

388		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
389		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	51, 171

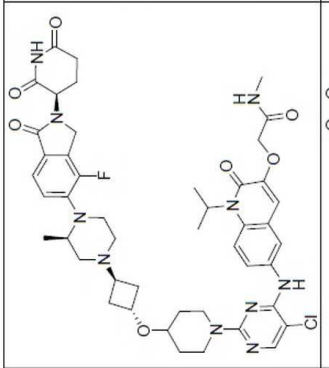
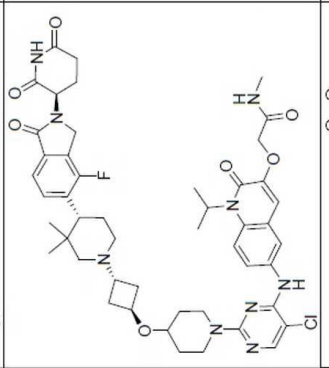
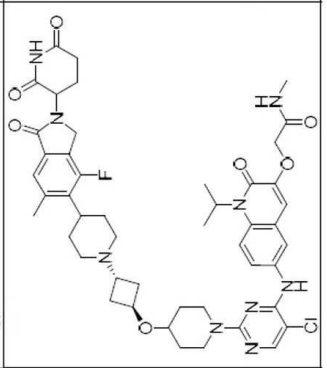
[1869]

390		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}메틸)-4-플루오로피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	51, 171
391		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

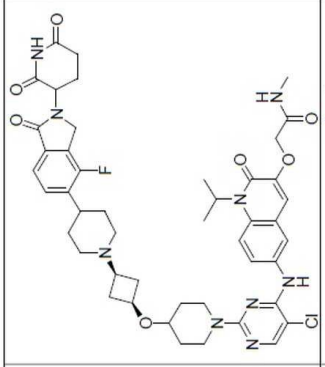
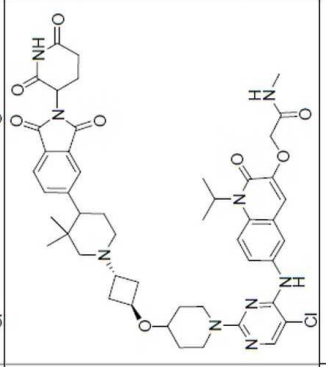
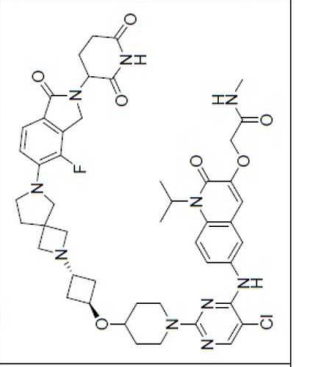
[1870]

392		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	175
393		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
394		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	175

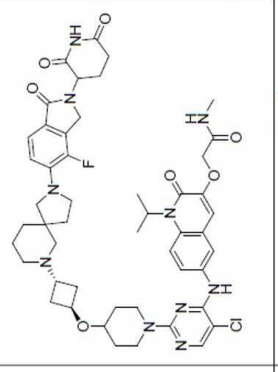
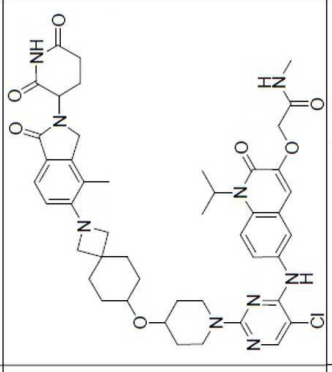
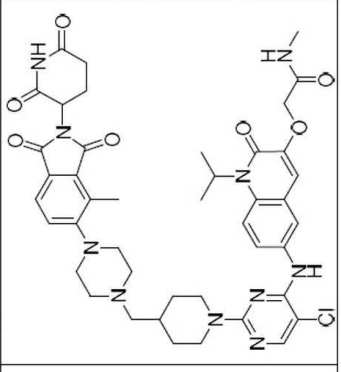
[1871]

395		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	175
396		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-{2-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}-3,3-디메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	209
397		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-6-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	208

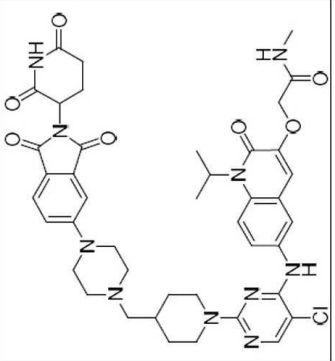
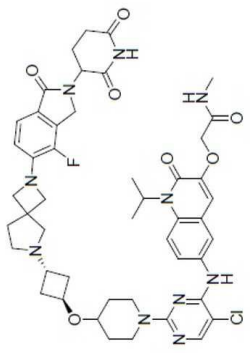
[1872]

398		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1s,3s)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
399		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	209
400		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-2-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

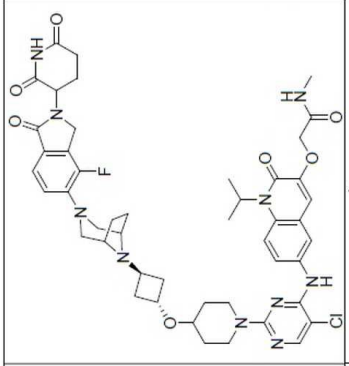
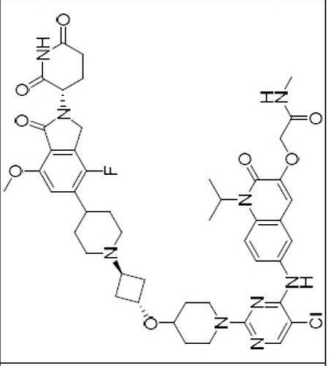
[1873]

401		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[4.5]데칸-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
402		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2-아자스피로[3.5]노난-7-일}옥시)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	49
403		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38

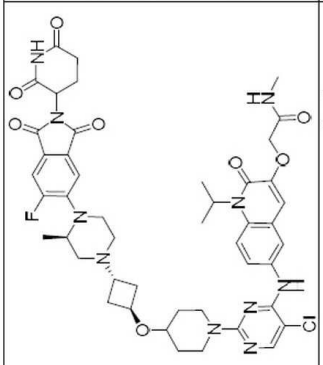
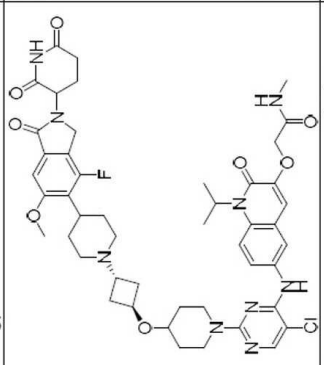
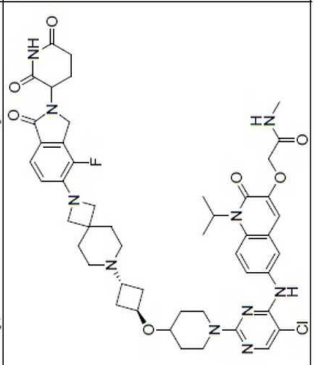
[1874]

404		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	38
405		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.4]옥탄-6-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

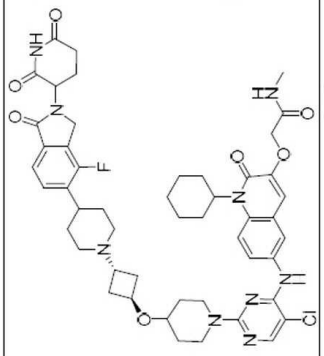
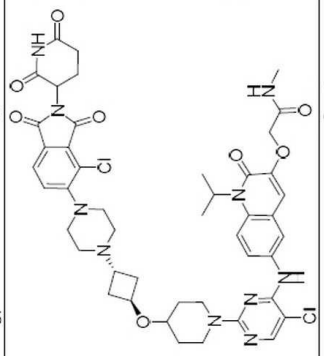
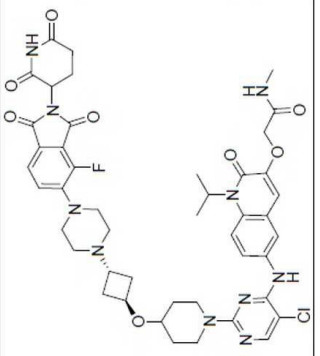
[1875]

406		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{3-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,8-디아자바이시클로[3.2.1]옥탄-8-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164
407		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{2-[(3S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-플루오로-7-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81

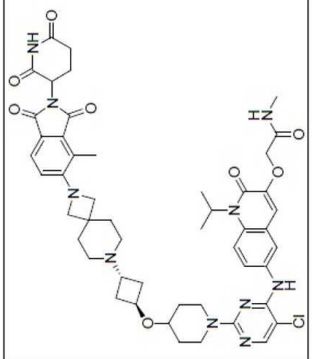
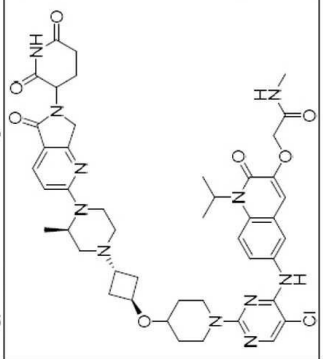
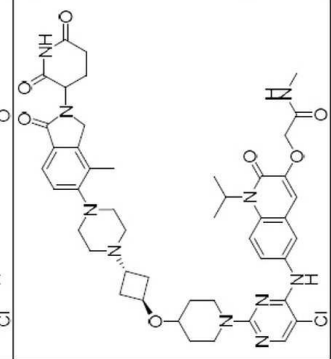
[1876]

408		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	199
409		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-6-메톡시-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
410		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

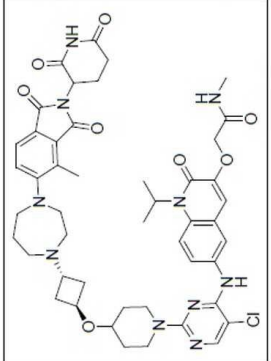
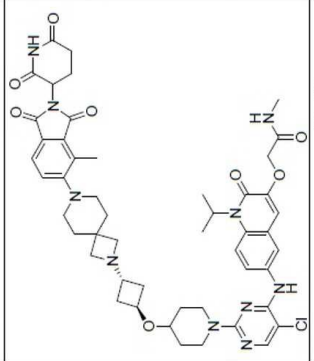
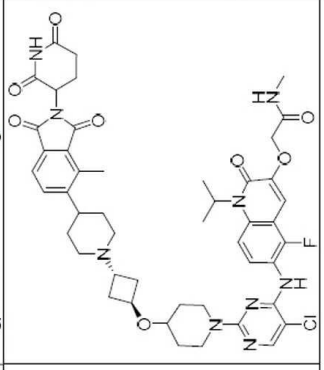
[1877]

411		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-시클로헥실-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	190
412		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
413		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177

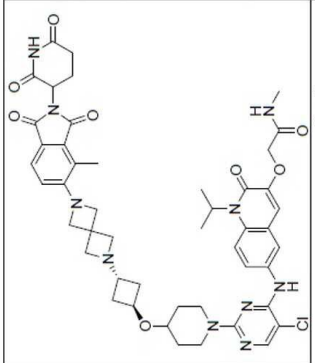
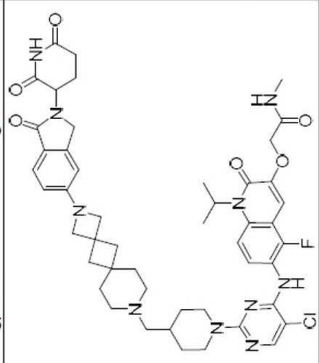
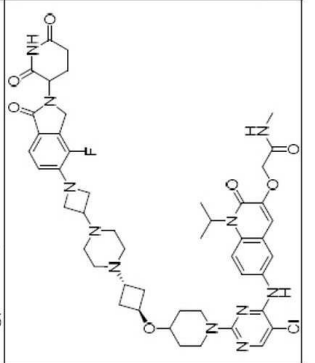
[1878]

414		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자디스피로[3.5]노난-7-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
415		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(3R)-4-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-옥소-5H,6H,7H-피롤로[3,4-b]피리딘-2-일]-3-메틸피페라진-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	192
416		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

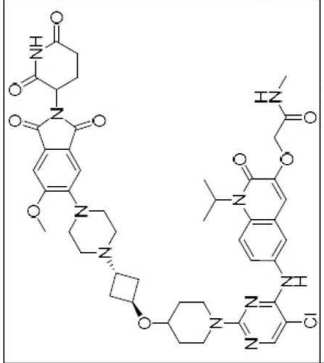
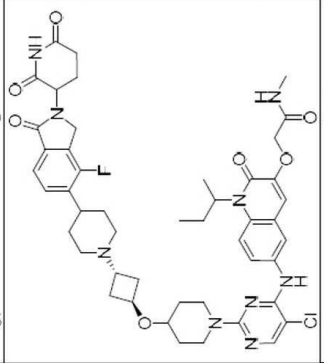
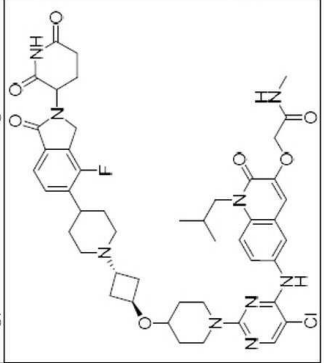
[1879]

417		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,4-디아제판-1-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
418		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{7-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
419		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부툭시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	172

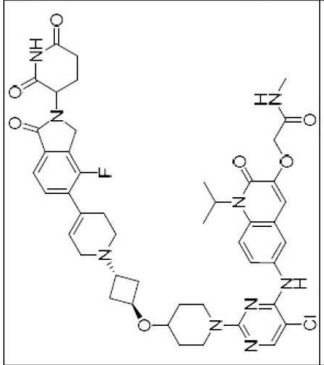
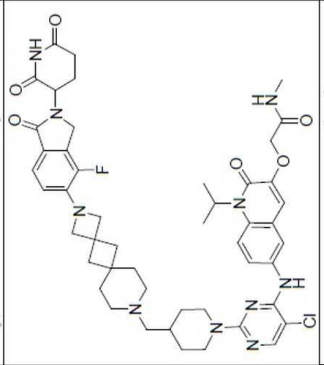
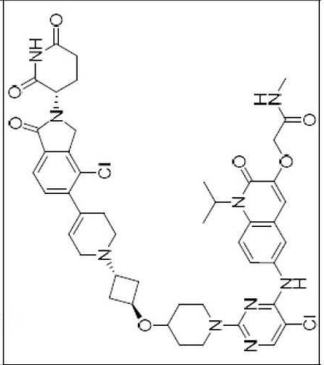
[1880]

420		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{6-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,6-디아자디스피로[3.3]헵탄-2-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
421		2-{[6-({5-클로로-2-[4-({2-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-2,9-디아자디스피로[3.1.5^{6}.1^{4}]도데칸-9-일}메틸)피페리딘-1-일]피리미딘-4-일}아미노)-5-플루오로-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	161, 168
422		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-(4-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]아제티딘-3-일}피페라진-1-일)시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	164

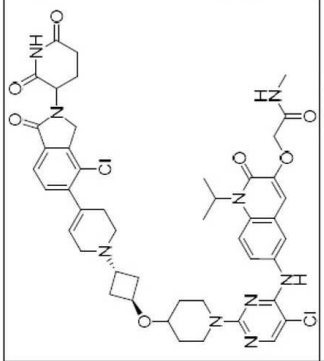
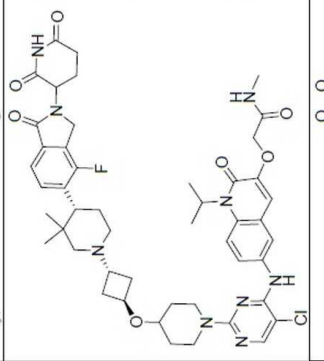
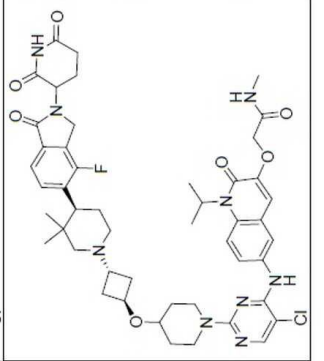
[1881]

423		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메톡시-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	177
424		2-{[1-(부탄-2-일)-6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일]옥시}-N-메틸아세트아미드	81
425		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-1-(2-메틸프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81

[1882]

426		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
427			168
428			81

[1883]

429		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-{4-[4-클로로-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일}시클로부톡시]피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	81
430		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4R)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	209
431		2-({6-[(5-클로로-2-{4-[(1r,3r)-3-[(4S)-4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-1-옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]-3,3-디메틸피페리딘-1-일]시클로부톡시}피페리딘-1-일}피리미딘-4-일)아미노]-2-옥소-1-(프로판-2-일)-1,2-디하이드로이소퀴놀린-3-일}옥시)-N-메틸아세트아미드	210

[1884]

[표 5] 본 개시의 예시적인 이작용성 화합물의 분해 및 특성 분석

화합물 #	분자량	관찰된 평균 분자량 **1** **[2]**	**NMR**	평균 **DC50 (nM)*** 범주	평균 **Dmax (%)**** 범주
1	865.43			A	B
2	865.43			A	A
3	865.43	865.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 5.04 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.50 (s, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (s, 5H), 1.65-1.57 (m, 6H), 1.15 (s, 2H).	A	B
4	879.42	879.36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11.07 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19-8.01 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.50-5.20 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.53 (s, 2H) 3.70-3.48 (m, 5H), 2.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 5H), 2.27 (s, 2H), 2.04-1.97 (m, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 8H), 1.13 (s, 3H).	B	C
5	880.40	880.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.25 - 3.22 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	A	A
6	865.43	865.4	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d$_6$) *δ:* 10.93 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 3H), 5.54 - 5.12 (m, 1H), 5.03 (dd, *J*=5.2,	A	B

[1885]

				13.2 Hz. 1H), 4.55 (s. 2H). 4.35 - 4.26 (m. 1H). 4.23 - 4.14 (m. 1H). 3.69 (s. 1H). 3.30 - 3.26 (m. 4H). 3.21 (s. 3H). 2.94 - 2.54 (m. 12H). 2.41 - 2.27 (m. 1H). 2.02 - 1.92 (m. 3H). 1.67 (s. 2H). 1.59 - 1.49 (m. 10H).		
7	865.43	865.4		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.93 (s. 1H). 8.92 (s. 1H). 8.14 (s. 1H). 8.09 (s. 1H). 7.97 (d. J=4.8 Hz. 1H). 7.93 (s. 1H). 7.69 (s. 2H). 7.49 (d. J=8.4 Hz. 1H). 7.07 - 7.00 (m. 3H). 5.54 - 5.12 (m. 1H). 5.03 (dd. J=5.2. 13.2 Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.35 - 4.26 (m. 1H). 4.23 - 4.14 (m. 1H). 3.69 (s. 1H). 3.30 - 3.26 (m. 4H). 3.21 (s. 3H). 2.94 - 2.54 (m. 12H). 2.41 - 2.27 (m. 1H). 2.02 - 1.92 (m. 3H). 1.67 (s. 2H). 1.59 - 1.49 (m. 10H).	A	A
8	893.49	893.7		^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 10.98 (s. 1H). 8.78 (s. 1H). 8.19 (s. 1H). 8.02 (s. 1H). 7.99 - 7.95 (m. 1H). 7.93 - 7.88 (m. 1H). 7.75 - 7.65 (m. 2H). 7.30 - 7.22 (m. 1H). 7.04 (s. 1H). 6.96 (d. J = 7.2 Hz. 1H). 6.65 (d. J = 8.0 Hz. 1H). 5.65 - 5.00 (m. 2H). 4.75 - 4.65 (m. 1H). 4.64 - 4.56 (m. 2H). 4.55 - 4.47 (m. 3H). 2.97 - 2.85 (m. 2H). 2.77 - 2.65 (m. 8H). 2.63 - 2.52 (m. 4H). 2.47 - 2.40 (m. 3H). 2.03 - 1.67 (m. 6H). 1.65 - 1.60 (m. 1H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.17 - 1.05 (m. 2H). 0.90 - 0.85 (m. 6H).	A	A
9	909.44	909.3		^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d6,ppm) δ: 11.03 (br d. J= 0.8 Hz. 1H). 8.84 (s. 1H). 8.04 (s. 1H). 7.99 (br d. J= 4.8 Hz. 1H). 7.94 (s. 1H). 7.69 (s. 2H). 7.12 - 7.08 (m. 1H). 7.06 - 7.01 (m. 2H). 5.82 - 5.05 (m. 1H). 4.99 (dd. J = 5.6. 12.8 Hz. 1H). 4.54 (s. 2H). 4.10 - 3.99 (m. 4H). 3.80 (s. 3H). 3.62 (br s. 4H). 2.91 - 2.78 (m. 1H). 2.66 (d. J = 4.8 Hz. 3H). 2.61 - 2.51 (m. 2H). 2.46 - 2.41 (m. 1H). 2.36 - 2.32 (m. 3H). 2.13 - 2.06 (m. 2H). 1.99 - 1.93 (m. 1H). 1.86 (br d. J = 12.0 Hz. 2H). 1.69 (br d. J = 11.6 Hz. 2H). 1.56 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.45 - 1.35 (m. 2H). 1.23 (s. 1H). 0.87 (br d. J = 12.8 Hz. 2H)	A	C
10	909.44	909.0		^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 8.85 (s. 1H). 8.34 (s. 1H). 8.05 (s. 1H). 8.02 - 7.93 (m. 2H). 7.74 - 7.67 (m. 2H). 7.04 (s. 1H). 6.68 (s. 1H). 6.10 (s. 1H). 5.30 (br s. 1H). 5.01 (dd. J=5.6. 12.8 Hz. 1H). 4.56 (s. 2H). 3.93 - 3.80 (m. 7H). 3.64(s. 3H). 2.94 - 2.81 (m. 1H). 2.68 (d. J=4.4 Hz. 3H). 2.63 - 2.54 (m. 2H). 2.50 - 2.42 (m. 1H). 2.37 (br s. 4H). 2.21 - 2.04 (m. 2H). 2.03 - 1.93 (m. 1H). 1.89 (br d. J=12.8 Hz. 2H). 1.77 - 1.67 (m. 2H). 1.62 - 1.40 (m. 9H). 1.01 - 0.84 (m. 2H)	B	B
11	879.42	879.4		^{1}H NMR (300 MHz. DMSO-d_6. ppm) 11.07 (s. 1H). 8.75 (s. 1H). 8.12-8.05 (m. 1H). 8.03 (s. 1H). 7.94-7.85 (m. 2H). 7.68-7.65 (m. 2H). 7.32-7.29 (s. 2H). 7.07 (m. 1H). 5.13-5.12 (m. 2H). 4.53 (s. 2H). 3.79-3.45 (m.7H). 2.87-2.83 (m. 3H). 2.65-2.61 (m. 6H). 2.51-2.50 (m. 2H). 2.08-1.55 (m. 8H).1.65-1.55 (m. 7H).1.11-1.35 (m. 3H).	B	A

[1886]

12	865.43	865.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.97 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 3H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.13-5.12 (m, 2H), 4.53-4.30 (m, 4H), 3.49-3.45 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 7H), 2.50-2.41 (m, 4H), 2.08-1.75 (m, 8H),1.65-1.55 (m, 9H),1.11-1.35 (m, 3H).	A	B
13	853.42			A	A
14	865.43	865.45	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.68 (s, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.46-4.25 (m, 2H), 3.62-3.53 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 5H),3.24-3.23 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 6H), 2.97-2.91 (m, 4H),2.06-2.00 (m, 4H), 1.79-1.37 (m,13H).	A	A
15	843.36	843.16 [845.16]	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 3H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.85-1.82 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.35-1.20 (m, 2H).	A	B
16				D	A
17	883.42	883.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10.94 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60-6.58 (m, 2H), 5.05-5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 4H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 11H), 1.98-1.94 (m, 6H),1.94-1.92 (m, 3H), 1.91-1.89 (m, 8H),1.76-1.75 (m,1H).	A	C
18	843.36	843.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.93 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.21 (m, 2H), 4.00-3.80 (m, 2H), 3.64 (s, 4H), 2.95-2.86 (m, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.38 (s, 5H), 2.17 (s, 2H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 7H), 1.35-1.20 (m, 2H).	A	B
19	878.43	878.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.17-5.11 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 4H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.08-2.72 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 6H), 2.00 (s, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.65-1.40 (m, 13H).	A	B
20	855.39	855.4	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm) 10.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.02	D	A

[1887]

			(s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.46-4.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 4H),3.3.56-3.53 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.62-2.60 (m, 2H), 2.59-2.54 (m,5H), 2.51-2.50 (m,2H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.74-1.73 (m, 1H),1.57-1.56 (m, 6H), 1.32-1.29 (m, 2H).		C
21	855.39	855.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm) δ 10.96 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.93–2.84 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.40 (s, 5H), 2.21 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.57 (m, 6H), 1.29 (m, 2H).	A	C
22	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm) δ 11.0 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75-3.60 (m, 6H), 3.36 (s, 4H), 2.95 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 2.88-2.80 (s, 2H), 2.66 (d, J= 4.6 Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.77 (s, 8H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz, 6H).	A	B
23	893.44	893.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 11.15 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (q, J= 4.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.93 - 4.67 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.60 (br s, 5H), 3.41 (s, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 2.66 (d, J= 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 6H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.72 (br s, 6H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.43 (br d, J= 5.6 Hz, 2H)	C	C
24	893.44	893.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6)δ: 11.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.12 (dd, J= 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 - 3.52 (m, 5H), 3.15 (s, 1H), 3.03 - 2.75 (m, 4H), 2.68 (d, J= 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 4H), 1.86 - 1.69 (m, 7H), 1.64 - 1.51 (m, 6H), 1.24 (s, 2H)	C	C
25	843.36	843.16 [845.16]		A	C
26	855.39	855.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm);δ 10.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.69 (d, J= 1.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.99 (d, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.29 (s, 1H), 2.99-2.86 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (d, J= 16.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (d, J= 12.4 Hz, 3H), 1.56 (d, J= 6.8	A	B

[1888]

			Hz, 6H), 1.25-1.14 (m, 2H).			
27	879.42	879.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm) 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 3H), 7.66 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 4H), 3.90-3.54 (m, 11H), 3.0.2-2.79 (m, 5H), 2.68-2.62 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 5H), 1.62-1.55 (m, 8H), 1.44-1.43 (m, 2H).	A	B
28	826.35	826.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.78–3.64 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.90 (m, 5H), 1.56 (m, 8H), 1.51 (m, 2H).	A	B
29	743.17	743.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.86-7.65 (m, 3H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.11 (dd, J= 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.83-4.68 (m, 2H), 4.62-4.45 (m, 4H), 3.64 (t, J= 5.3 Hz, 4H), 2.96-2.80 (m, 1H), 2.65 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 4H).	B	B
30	855.35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.11 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.67 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.82 (s, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.54 - 1.30 (m, 7H)	B	B
31	855.35		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.07 (dd, J=5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.67 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.57 - 2.53 (m, 2H),2.05 - 1.98 (m, 3H), 1.95 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.84 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.57 (d, J=7.2 Hz, 8H), 1.50 - 1.33 (m, 4H), 1.26 - 1.16 (m, 3H)	A	B
32	729.15	729.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.10 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.15-8.04 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.11 (dd, J= 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.82-4.72 (m, 2H), 4.62-4.38 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 5H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.70-	B	B

[1889]

			2.53 (m. 4H). 2.10-2.00 (m. 1H). 1.92 (s. 4H).			
33	773.20	773.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6. ppm): δ 11.12 (s. 1H). 8.93 (s. 1H). 8.08 (s. 1H). 7.98-7.90 (m. 2H). 7.83 (d. J = 8.3 Hz. 1H). 7.79-7.66 (m. 2H). 7.43 (d. J = 2.2 Hz. 1H). 7.30 (dd. J = 8.4. 2.3 Hz. 1H). 7.23 (s. 1H). 5.12 (dd. J = 12.9. 5.4 Hz. 1H). 4.81-4.72 (m. 2H). 4.63-4.49 (m. 4H). 4.33 (d. J = 12.8 Hz. 2H). 3.67-3.49 (s. 1H). 2.99-2.80 (m. 1H). 2.79-2.61 (m. 5H). 2.46 (s. 1H). 2.28 (s. 1H). 2.04 (d. J = 12.0 Hz. 1H). 1.11 (d. J = 6.1 Hz. 6H).	C	C
34	893.49	893.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-*d6* ppm) 10.98 (s. 1H). 8.80 (s. 1H). 8.02 (s. 1H). 7.97-7.94 (m. 2H). 7.69-7.68 (m. 2H). 7.43-7.41 (m. 1H). 7.40-7.39 (m. 1H). 7.12-7.10 (m. 1H). 7.00 (s. 1H). 5.14-5.10 (m. 2H). 4.55 (s. 2H). 4.55-4.45 (m. 1H). 4.30-4.25 (m. 1H). 3.64-3.54 (m. 4H). 2.99-2.91 (m. 5H). 2.68-2.60 (m. 9H). 2.57-2.54 (m. 1H). 1.99-1.96 (m. 1H). 1.79-1.77 (m. 2H). 1.74-1.61 (m. 10H). 1.57-1.56 (m. 2H). 0.95 (s. 6H).	A	B
35	829.29	829.35	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d6.ppm):δ 11.10 (s. 1H). 8.87 (s. 1H). 8.06 (s. 1H). 7.99 (s. 1H). 7.94 (m. 1H). 7.75 (m. 1H). 7.54-7.48 (m. 2H). 7.38 (m. 1H). 7.13 (s. 1H). 5.08 (m. 1H). 4.59 (s. 2H). 3.68 (s. 3H). 3.64 (s. 4H). 3.48 (m. 1H). 3.45 (s. 1H). 3.20 (s. 2H). 2.93-2.80 (m. 1H). 2.66 (m. 4H). 2.61 (s. 1H). 2.40 (s. 4H). 2.21 (s. 2H). 2.02 (m. 1H). 1.78 (m. 3H). 1.32 (m. 2H).	A	B
36	893.49		1H NMR (400 MHz. DMSO-d6. ppm):δ 10.98 (s. 1H). 8.82 (s. 1H). 8.03 (s. 1H). 7.98 (s. 1H). 7.90 (d. J = 2.4 Hz. 1H). 7.76-7.66 (m. 2H). 7.41 (d. J = 7.8 Hz. 1H). 7.28 (d. J = 7.4 Hz. 1H). 7.13 (d. J = 7.9 Hz. 1H). 7.03 (s. 1H). 5.11 (d. J = 13.2. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.43 (d. J = 17.4 Hz. 1H). 4.28 (d. J = 17.3 Hz. 1H). 3.61 (s. 4H). 3.43-3.30 (m. 3H). 2.93 (s. 5H). 2.71 (s. 3H). 2.61-2.52 (m. 3H). 1.99 (d. J = 12.6 Hz. 1H). 1.79 (d. J = 12.2 Hz. 2H). 1.64 (d. J = 5.4 Hz. 4H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.32-1.20 (m. 4H). 0.83 (s. 6H).	A	A
37	895.42			A	B
38	915.40			A	B
39	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6. ppm): δ 10.89 (s. 1H). 8.78 (s. 1H). 8.03 (s. 1H). 7.97-7.85 (m. 3H). 7.81-7.75 (m. 1H). 7.71 (m. 3H). 7.02 (s. 1H). 5.33 (s. 1H). 5.10 (dd. J = 13.4. 5.1 Hz. 1H). 4.79-4.57 (m. 3H). 4.56-4.23 (m. 3H). 3.85 (s. 2H). 2.89-2.80 (m. 3H). 2.70-2.61 (m. 8H). 2.47-2.31 (m. 2H). 2.31-2.29 (m. 2H). 2.06-1.96 (m. 1H). 1.95-1.82 (m. 2H). 1.80-1.69 (m. 3H). 1.62-1.56 (m. 6H). 1.30-1.12 (m. 1H). 1.04 (d. J = 12.0 Hz. 2H).	A	B

[1890]

40	893.44	893.5	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d6) δ: 11.13 (s. 1H), 8.85 (s. 1H), 8.19 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 7.94 (s. 2H), 7.86 - 7.81 (m. 1H), 7.78 (s. 2H), 7.69 (s. 2H), 7.03 (s. 1H), 5.74 - 5.16 (m. 1H), 5.13 (dd, J= 5.6, 12.8 Hz. 1H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 2.91 (br d, J= 11.6 Hz. 3H), 2.80 - 2.69 (m. 1H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.59 (br d, J= 14.4 Hz. 1H), 2.40 - 2.28 (m. 7H), 2.18 (br d, J= 4.8 Hz. 4H), 2.08 - 2.00 (m. 1H), 1.89 - 1.75 (m. 4H), 1.72 - 1.61 (m. 2H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz. 6H), 1.49 - 1.38 (m. 2H)	B	B
41	893.44	893.4	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d6) δ: 11.11 (s. 1H), 8.83 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 7.99 - 7.92 (m. 2H), 7.87 - 7.82 (m. 1H), 7.80 - 7.74 (m. 2H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s. 1H), 5.50 - 5.19 (m. 1H), 5.13 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz. 1H), 4.54 (s, 2H), 3.62 (br s, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.67 (d, J= 4.4 Hz. 4H), 2.61 (br d, J= 3.2 Hz. 2H), 2.43 (br s, 6H), 2.09 - 1.91 (m. 4H), 1.80 (br d, J= 1.6 Hz. 5H), 1.72 - 1.63 (m. 2H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz. 6H), 1.23 (s. 2H)	C	A
42	908.45			B	B
43	897.41		^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d6,ppm):δ 11.07 (s, 1H), 8.85 (s. 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m. 2H), 7.70 (m. 2H), 7.55 (m. 1H), 7.09 (m. 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (m. 1H), 5.04 (m. 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (m. 2H), 3.89 (s. 4H), 3.21 (m, 2H), 2.93-2.81 (m. 1H), 2.67 (m. 3H), 2.57 (m. 2H), 2.46 (s. 6H), 2.03-1.95 (m. 1H), 1.87 (m. 2H), 1.72 (s. 5H), 1.57 (m. 8H).	B	B
44	897.41	897.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm):δ 11.07 (s, 1H), 8.85 (s. 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m. 2H), 7.70 (m. 2H), 7.55 (m. 1H), 7.09 (m. 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (m. 1H), 5.04 (m. 1H), 4.54 (s, 2H), 4.24 (m. 2H), 3.89 (s. 4H), 3.21 (m, 2H), 2.93-2.81 (m. 1H), 2.67 (m. 3H), 2.57 (m. 2H), 2.46 (s. 6H), 2.03-1.95 (m. 1H), 1.87 (m. 2H), 1.72 (s. 5H), 1.57 (m. 8H).	A	A
45	907.47	907.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.08 (s, 1H), 8.78 (s. 1H), 8.02 (s. 1H), 7.99 (q, J= 4.8 Hz. 1H), 7.93 (d, J=2.3 Hz. 1H), 7.74 (dd, J=9.3, 2.4 Hz. 1H), 7.69 (d, J=9.4 Hz. 1H), 7.62 (d, J=8.2 Hz. 1H), 7.05 (s, 1H), 6.76 (d, J=2.1 Hz. 1H), 6.63 (dd, J=8.4, 2.1 Hz. 1H), 5.33 (s. 1H), 5.05 (dd, J=12.8, 5.5 Hz. 1H), 4.61 (d, J=12.3 Hz. 2H), 4.53 (s. 2H), 3.71 (s. 4H), 2.95–2.81 (m. 1H), 2.79–2.65 (m. 5H), 2.62–2.51 (m. 2H), 2.43 (s. 4H), 2.00 (d, J= 12.4 Hz. 1H),1.71 (s. 7H), 1.57 (d, J=6.8 Hz. 6H), 1.12–1.04 (m. 2H), 0.84 (s. 6H).	A	B
46	907.47	907.39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 11.07 (s, 1H), 8.78 (s. 1H), 8.02 (s. 1H), 7.95 (dd, J= 15.5, 3.6 Hz, 2H), 7.77–7.66 (m. 2H), 7.54 (dd, J=8.5, 7.0 Hz, 1H), 7.12–7.02 (m. 2H), 6.76 (d, J=8.6 Hz. 1H), 5.29 (s. 1H), 5.04 (dd, J=12.8,5.4 Hz. 1H), 4.61 (d, J=12.4 Hz. 2H), 4.53 (s. 2H), 3.87 (s.	A	A

[1891]

			4H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.73 (t, J=12.5 Hz, 5H), 2.67 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.99 (d, J=12.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 7H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.09 (s, 2H), 0.84 (s, 6H).			
47	879.42	879.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.91 (s, 1H), 8.83 (d, J= 3.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 2.9 Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.01 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.64 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 5.03 (dd, J= 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.61-4.41 (m, 4H), 4.39-4.11 (m, 2H), 3.78-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.48-3.40 (m, 3H), 3.01-2.83 (m, 3H), 2.81-2.63 (m, 5H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.36 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 2.11-1.81 (m, 6H), 1.79-1.31 (m, 11H).	A	B
48	879.42	879.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.98 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01-1.90 (m, 3H), 7.83 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.11 (dd, J= 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.98-2.71 (m, 5H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 3H), 2.25-1.93 (m, 6H), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.59 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.25 (s, 1H), 1.06 (d, J= 12.3 Hz, 2H).	A	B
49	866.42	866.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.86 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.47 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 - 6.39 (m, 2H), 5.48 - 5.11 (m, 1H), 5.02 (dd, J= 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.61 (d, J= 9.6 Hz, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.82 (m, 1H), 2.68 - 2.67 (m, 3H), 2.33 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 8H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz, 9H), 1.44 - 1.31 (m, 4H)	A	B
50	877.40			A	B
51	883.42			A	B
52	883.42			A	A
53	893.49	893.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.47 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.65-6.55 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.03 (dd, J= 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.70-4.41 (m, 4H), 4.29 (d, J= 16.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, J= 16.7, 5.7 Hz, 1H), 3.22 (d, J= 9.7 Hz, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 8H), 2.60-2.51 (m, 5H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 7H), 1.18-1.08 (m, 2H), 0.88 (d, J= 3.2 Hz, 6H).	A	B
54	879.42	879.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J= 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.62-4.41 (m, 4H), 4.31	A	C

[1892]

			(d, J = 16.7 Hz. 1H), 4.19 (d, J = 16.8 Hz. 1H), 3.46-3.33 (m. 6H), 3.18-3.03 (m. 2H), 2.98-2.80 (m. 3H), 2.67 (d, J = 4.7 Hz. 3H), 2.42-2.38 (m. 3H), 2.10-1.80 (m. 5H), 1.70-1.50 (m. 9H), 1.15-1.04 (m. 2H).			
55	893.44			D		A
56	893.44			D		A
57	862.96	862.39	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-*d6*, ppm) 11.06 (s. 1H), 9.34 (s. 1H), 8.02-8.00 (m. 2H), 7.99-7.95 (m. 1H), 7.75-7.74 (m. 1H), 7.70-7.68 (m. 1H), 7.64-7.62 (m. 1H), 6.99 (s. 1H), 6.78-6.77 (m. 1H), 6.66-6.63 (m. 1H), 5.05-5.04 (m. 1H), 4.54-4.51 (m. 2H), 4.50-4.48 (m. 2H), 3.74 (s. 4H), 2.87-2.84 (m. 3H), 2.68-2.67 (m. 3H), 2.54-2.52 (m. 2H), 2.50-2.49 (m. 1H), 2.33-2.32 (m. 4H), 2.12-2.11 (m. 2H), 2.10-2.01 (m. 1H), 1.77-1.76 (m. 7H), 1.57-1.56 (m. 6H), 1.15-1.01 (m. 2H).	B	B	B
58	893.49	893.35	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm)δ: 10.97 (s. 1H), 8.78 (s. 1H), 8.03 (s. 1H), 7.94 (d. J = 5.5 Hz. 2H), 7.76-7.66 (m. 2H), 7.30 (s. 1H), 7.07-6.99 (m. 2H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz. 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz. 1H), 4.61 (s. 2H), 4.53 (s. 2H), 4.46 (d. J = 17.0 Hz. 1H), 4.31 (s. 1H), 3.75-3.65 (m. 4H), 3.23 (s. 1H), 2.97-2.85 (m. 1H), 2.80 (s. 2H), 2.70 (s. 3H), 2.60 (s. 2H), 2.44 (s. 4H), 1.97 (s. 1H), 1.72 (s. 7H), 1.57 (s. 6H), 1.11 (s. 2H), 0.85 (s. 6H).	A	A	A
59	893.49	893.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.92 (s. 1H), 8.77 (s. 1H), 8.03 (s. 1H), 7.97-7.91 (m. 2H), 7.70 (s. 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz. 1H), 7.05 (s, 1H), 6.54-6.44 (m. 2H), 5.03 (d, J = 13.4. 1H), 4.61 (d, J = 12.6 Hz. 2H), 4.53 (s. 2H), 4.29 (d. J = 16.8 Hz. 1H), 4.17 (d. J = 16.8 Hz. 1H), 3.61 (s. 4H), 2.90 (s. 1H), 2.74 (d, J = 12.6 Hz. 2H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz. 4H), 2.60 (s. 2H). 2.44 (s. 4H), 1.95 (s. 1H), 1.72 (s. 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz. 6H), 1.09 (d, J = 13.2 Hz. 2H), 0.85 (s. 6H).	A	B	B
60	879.42	879.3	^{1}H NMR (300 MHz. DMSO-d_6, ppm): δ 10.80 (s. 1H), 8.70 (s. 1H), 7.92 (s. 1H), 7.84 (s. 2H), 7.57 (s. 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz. 1H), 6.90 (s. 1H), 6.70-6.53 (m. 2H), 5.20 (s. 1H), 4.92 (dd, J = 13.1, 5.0 Hz. 1H), 4.59-4.45 (m. 4H), 4.34-4.13 (m. 2H). 3.51-3.43 (m. 2H) 3.41-3.37 (m. 3H), 3.18-3.09 (m. 2H), 2.97-2.80 (m. 3H), 2.63-2.55 (m. 2H), 2.41-2.28 (m. 2H), 2.15-1.90 (m. 7H), 1.70-1.54 (m. 9H), 1.18-0.98 (m. 2H).	A	B	B
61	866.42	866.6	^{1}H NMR (300 MHz. DMSO-d_6, ppm): δ: 10.97 (s. 1H), 8.82 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 7.95 (s. 2H), 7.69 (s. 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz. 1H), 7.02 (t, J = 3.6 Hz. 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz. 1H), 5.54 - 5.17 (m. 1H), 5.10 (dd. J = 5.2, 13.2 Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.49 - 4.41 (m. 1H). 4.29 (d. J = 17.2 Hz. 1H).	A	B	B

[1893]

			4.15 - 4.01 (m, 2H). 3.75 - 3.62 (m, 5H). 3.50 (br t, J = 8.0 Hz, 1H). 3.30 - 3.25 (m, 2H). 2.99 - 2.87 (m, 1H). 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H). 2.63 - 2.55 (m, 1H). 2.47 - 2.39 (m, 1H). 2.03 - 1.86 (m, 3H). 1.85 - 1.70 (m, 4H). 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 8H). 1.36 (br dd, J = 9.2, 12.4 Hz, 4H)		
62	925.46	925.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.09 (br s, 1H). 8.85 (s, 1H). 8.07 (s, 1H). 8.00 - 7.90 (m, 2H). 7.79 - 7.61 (m, 3H). 7.41 - 7.25 (m, 2H). 7.04 (s, 1H). 5.55 - 5.18 (m, 1H). 5.09 (dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H). 4.55 (s, 2H). 4.32 - 4.17 (m, 2H). 3.31 (br s, 2H). 3.29 - 3.16 (m, 6H). 2.94 - 2.81 (m, 1H). 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H). 2.64 - 2.54 (m, 6H). 2.09 - 1.96 (m, 1H). 1.94 - 1.80 (m, 2H). 1.58 (br d, J = 6.8 Hz, 12H). 1.53 - 1.44 (m, 4H)	A	A
63	925.46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H). 8.79 (s, 1H). 8.03 (s, 1H). 7.98 – 7.90 (m, 2H). 7.75 – 7.65 (m, 3H). 7.42 – 7.32 (m, 2H). 7.00 (s, 1H). 5.45 – 5.05 (m, 2H). 4.54 (s, 2H). 3.73 – 3.60 (m, 4H). 3.57 – 3.47 (m, 2H). 3.31 – 3.29 (m, 2H). 3.17 – 3.06 (m, 2H). 2.95 – 2.81 (m, 1H). 2.71 – 2.64 (m, 4H). 2.63 – 2.56 (m, 4H). 2.10 – 1.75 (m, 6H). 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 1.50 – 1.37 (m, 8H).	B	B
64	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.97 (s, 1H). 8.82 (s, 1H). 8.24 (s, 1H). 8.04 (s, 1H). 8.01 - 7.93 (m, 2H). 7.75 - 7.66 (m, 2H). 7.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H). 7.02 (s, 1H). 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H). 5.97 - 5.10 (m, 1H). 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H). 4.54 (s, 2H). 4.53 - 4.45 (m, 2H). 4.32 - 4.26 (m, 1H). 4.21 - 4.13 (m, 1H). 3.77 - 3.73 (m, 4H). 2.97 - 2.79 (m, 3H). 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H). 2.61 - 2.54 (m, 1H). 2.40 - 2.21 (m, 5H). 2.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H). 2.00 - 1.92 (m, 1H). 1.81 - 1.68 (m, 7H). 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 1.05 - 0.95 (m, 2H).	A	B
65	893.40	893.45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ 11.12 (s, 1H). 8.79 (s, 1H). 8.03 (s, 1H). 7.96-7.92 (m, 3H). 7.76-7.70 (m, 4H). 7.02 (s, 1H). 5.16-5.14 (m, 1H). 4.54-4.51 (m, 4H). 3.71 (s, 2H). 2.88-2.84 (m, 2H). 2.73-2.70 (m, 6H). 2.68-2.66 (m,1H). 2.33-2.32 (m, 4H). 2.16-2.15 (m, 2H). 1.88-1.78 (m, 4H). 1.77-1.74 (m, 3H). 1.58-1.56 (m, 7H). 1.04-1.01 (m, 2H).	D	A
66	879.42	879.25	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10.92 (s, 1H). 8.89 (s, 1H). 8.08 (s, 1H). 7.95 (s, 2H). 7.70 (s, 2H). 7.47 (dd, J=9.1, 3.8 Hz, 1H). 7.08 (d, J=3.8 Hz, 1H). 6.59 (s, 2H). 5.03 (ddd, J=13.2, 4.9, 3.0 Hz, 1H). 4.55 (d, J=2.6 Hz, 2H). 4.30 (d, J=16.8 Hz, 1H). 4.22–4.13 (m, 1H). 3.70 (m, 9H). 3.66 (s, 1H). 3.61 (s, 4H). 2.90 (t, J=15.1 Hz, 1H). 2.67 (dd, J=6.6, 4.6 Hz, 3H). 2.58 (d, J=16.0 Hz, 1H). 2.40 (s, 1H). 1.90-2.01 (s, 4H). 1.98–1.81 (m, 3H). 1.72 (s, 2H). 1.70–1.54 (m, 6H).	A	C

[1894]

67	797.31	797.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.94 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.68-3.64 (m, 7H), 2.85 (m, 3H), 2.70-2.50 (m, 4H), 2.39-2.38 (m, 5H), 2.18 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.19 (m, 2H).	A	B
68	871.41	871.35	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6, ppm):δ 10.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.79-7.65 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.62-3.54 (s, 6H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 7H), 2.55 (s, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.58 (m, 6H), 1.40 (m, 3H), 0.91 (m, 7H).	A	B
69	866.42	866.6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.75 - 6.62 (m, 2H), 5.67 - 5.20 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.55 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 6H), 1.57 (d, J = 7.2 Hz, 8H), 1.44 - 1.29 (m, 4H)	A	B
70	866.42	866.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.93 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.62 - 5.09 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (br dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.70 (m, 6H), 1.60 - 1.47 (m, 8H), 1.44 - 1.27 (m, 4H)	B	B
71	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.69 - 8.69 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.54 - 5.06 (m, 1H), 5.06 - 4.90 (m, 1H), 4.60 - 4.46 (m, 4H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 3.02 - 2.79 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 5H), 2.15 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.11 - 0.97 (m, 2H).	A	B
72	910.47	910.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.9 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m,	A	B

[1895]

			1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.54 (br s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.16 (br s, 2H), 2.04 - 19.6 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.72 - 1.66 (m, 3H), 1.58 (d, J = 7.2Hz, 6H), 1.43 - 1.33 (m, 2H)	A	B
73	929.47					
74	893.49	893.42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95 (t, J=2.9 Hz, 2H), 7.76–7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J=6.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.22–4.13 (m, 1H), 3.58 (s, 4H), 3.20 (d, J=6.5 Hz, 2H), 2.90 (t, J=14.6 Hz, 1H), 2.66 (t, J=4.4 Hz, 3H), 2.55 (d, J=6.3 Hz, 7H), 1.98–1.85 (m, 4H), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 13H), 1.43 (q, J=12.1, 11.6 Hz, 1H), 0.92 (dd, J=8.0, 3.1 Hz, 6H).	A	C
75	865.43	865.25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, ppm): δ 10.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J=6.5 Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.03 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.30 (d, J=16.7 Hz, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.3 (s, 1H), 3.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 2.94–2.82 (m, 1H), 2.67 (dd, J=4.7, 2.3 Hz, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.41 (s, 9H), 1.86 (ddd, J=20.9, 12.6, 6.6 Hz, 5H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 8H), 1.34 (d, J=8.7 Hz, 3H).	A	B
76	871.41	871.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm): δ 10.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.60-2.54 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.57 (m, 6H), 1.25 (m, 2H), 0.88 (s, 6H).	A	B
77	883.45	883.35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6,ppm)δ: 10.89 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79-3.61 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 2.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.40-1.21 (m, 2H), 0.95 (s, 6H).	A	B
78	883.45	883.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32-	A	C

[1896]

			4.28 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 6H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 5H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 4H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.98-1.98 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H) 1.58-1.56 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 6H).			
79	898.43	898.3	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.64 - 5.18 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 4H), 1.77 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).	A	B
80	883.42	883.4	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d^1) δ: 10.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.20 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 1H) 4.98 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.51 – 4.45 (m, 2H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.20 – 4.12 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.95 – 2.75 (m, 3H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.38 – 2.50 (m, 5H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 7H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.10 – 0.90 (m, 2H).	A	B
81	898.43	748.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.58 - 5.15 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 3H), 4.37 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.06 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.24 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 3H), 1.87 - 1.79 (m, 4H), 1.78 - 1.69 (m, 4H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.34 (m, 2H).	A	B
82	911.48	911.5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 10.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.14 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.09 - 2.81 (m, 5H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.53 (br s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 12H), 1.48 (br s, 4H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)	A	A
83	909.44	909.19		A	B

			[911.19]			
84	883.42	883.20 [885.20]			A	A
85	895.46	895.22 [897.22]			A	B
86	883.42	883.20 [885.20]			A	B
87	883.42	883.20 [885.20]			A	B
88	895.46	895.22 [897.22]			A	C
89	871.41	871.20 [873.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 6H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.66-2.61 (m,4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 3H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 6H).	A	B
90	901.41	901.19 [903.19]			A	B
91	915.40	915.16 [917.16]			A	B
92	898.43	898.19 [900.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, J= 11.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 5.06 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H) 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.93 – 2.75 (m, 2H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 2H), 2.03 – 1.95 (m, 3H), 1.85 – 1.72 (m, 6H), 1.70 – 1.62 (m, 2H).1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 1.43 – 1.30 (m, 2H).	A	A
93	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.0, 13.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd, J=3.6, 8.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 3H), 4.38 (br d, J=10.0 Hz, 2H). 3.66 - 3.60 (m, 2H). 3.57 - 3.48 (m, 4H). 2.89 (s, 3H). 2.84 - 2.80	D	A

[1897]

[1898]

			(m, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 6H), 1.97 - 1.81 (m, 6H), 1.72 (d, *J*=6.8 Hz, 8H), 1.33 (br d, *J*=17.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J*=7.2 Hz, 2H)			
94	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.51 - 5.15 (m, 1H), 5.07 (dd, *J*= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 3H), 3.32 (s, 5H), 3.21 (br t, *J*= 11.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 5H), 2.67 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 2.56 (br d, *J*= 0.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.57 (br d, *J*= 6.8 Hz, 8H), 1.50 (br d, *J*= 1.6 Hz, 6H).	A	B
95	911.48	911.23 [913.22]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.60 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (br s, 5H), 3.45 (br s, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 4H), 3.08 - 2.82 (m, 4H), 2.67 (d, *J*= 4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.05 - 1.68 (m, 6H), 1.57 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 8H)	A	B
96	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.77 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.59 - 5.16 (m, 1H), 5.11 (dd, *J*= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.27 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 1H), 2.68 (d, *J*= 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.02 - 1.69 (m, 5H), 1.58 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H), 1.54 - 1.46 (m, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 4H)	A	B
97	911.43	911.19 [913.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 2H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.56 - 5.18 (m, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.24 - 3.13 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 4H), 2.80 (br d, *J*= 10.0 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 4H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 6H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.58 (d, *J*= 7.2 Hz, 6H)	A	B
98	866.42	866.18 [868.18]		A	C
99	883.42	883.18 [885.18]		A	B
100	919.40	919.16		A	B

[1899]

			[921.16]			
101	931.44		931.17 [933.17]		A	B
102	901.41		901.17 [903.17]		A	B
103	910.47		910.20 [912.20]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6, ppm) δ: 10.95 (s. 1H). 8.85 (s. 1H). 8.05 (s. 1H). 7.96 (s. 2H). 7.70 (s. 2H). 7.02 (d. J= 9.6 Hz. 2H). 6.92 (s. 1H). 5.56 – 5.52 (m. 1H). 5.02 (dd. J= 5.2. 13.2 Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.37 - 4.29 (m. 1H). 4.25 - 4.08 (m. 4H). 3.90 - 3.84 (m. 3H). 3.59 - 3.40 (m. 1H). 3.29 - 3.16 (m. 2H). 3.07 (br d. J= 8.8 Hz. 2H). 3.01 - 2.84 (m. 2H). 2.71 - 2.53 (m. 4H). 2.48 - 2.35 (m. 1H). 2.33 - 2.32 (m. 1H). 2.23 – 2.10 (m. 2H). 2.04 (br s. 2H). 2.00 - 1.89 (m. 2H). 1.89 - 1.68 (m. 7H). 1.58 (d. J= 6.8 Hz. 6H). 1.45 – 1.37 (m. 2H).	A	B
104	853.42		853.21 [855.21]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm):δ 10.97 (s. 1H). 8.80 (s. 1H). 8.05 (s. 1H). 7.96 (d. J= 8.7Hz. 2H). 7.77-7.68 (m. 2H). 7.44 (d. J= 7.6 Hz. 1H). 7.29 (d. J= 7.4 Hz. 1H). 7.14 (d. J= 8.0 Hz. 1H). 7.05 (s. 1H). 5.12 (d. J= 13.2Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.44 (d. J= 17.4 Hz. 1H). 4.29 (d. J= 17.4 Hz. 1H). 3.45 (d. J= 12.6 Hz. 4H). 3.31 (s. 2H). 2.94-2.85 (m. 1H). 2.77-2.63 (m. 6H). 2.61 (s. 4H). 2.55 (s. 2H). 1.99 (d. J= 12.4 Hz. 1H). 1.78 (d. J= 11.8 Hz. 2H). 1.62 (s. 1H). 1.57 (d. J= 6.9 Hz. 6H). 1.38 (d. J= 12.9 Hz. 2H). 0.92 (s. 6H).	A	B
105	843.36		843.17 [845.17]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm): δ 10.98 (s. 1H). 8.84 (s. 1H). 8.06 (s. 1H). 7.98-7.91 (m. 2H). 7.70 (d. J= 2.2 Hz. 2H). 7.04 (s. 1H). 6.99 (d. J = 7.2. 1H). 6.94 (d. J= 12.2. 1H). 5.11 (d. J= 13.2. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.43 (d. J= 17.4 Hz. 1H). 4.29 (d. J= 17.2 Hz. 1H). 3.65 (s. 4H). 3.45 (d. J= 11.4 Hz. 2H). 2.91 (s. 1H). 2.77 (d. J= 10.8. 2H). 2.67 (d. J= 4.6 Hz. 3H). 2.59-2.47 (m. 2H). 2.41 (s. 5H). 2.21 (d. J= 6.8 Hz. 2H). 1.99 (d. J= 12.6 Hz. 1H). 1.83-1.77 (m. 3H). 1.57 (d. J= 6.8 Hz. 6H). 1.25 (d. J= 13.2 Hz. 2H).	A	B
106	901.41		901.19 [903.19]		A	B
107	923.47		923.19 [925.19]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6, ppm) δ: 11.06 (s. 1H). 8.82 (s. 1H). 8.5 (s. 1H). 7.96 (s. 2H). 7.73 - 7.67 (m. 2H). 7.67 - 7.62 (m. 1H). 7.03 (s. 1H). 6.79 (d. J= 2.0 Hz. 1H). 6.71 - 6.59 (m. 1H). 5.64 - 5.17 (m. 1H). 5.06 (dd. J= 5.2. 12.4 Hz. 1H). 4.55 (br s. 2H). 4.15 - 4.02 (m. 4H). 3.93 - 3.76 (m.	A	B

[1900]

			3H), 3.74 - 3.59 (m. 1H), 3.30 (s. 3H), 2.95 - 2.81 (m. 1H), 2.69 - 2.67 (m. 3H), 2.64 - 2.58 (m. 2H), 2.16 (br s. 3H), 2.04 - 1.94 (m. 3H), 1.86 - 1.78 (m. 2H), 1.68 - 1.61 (m. 2H), 1.61 - 1.55 (m. 6H), 1.41 - 1.14 (m. 7H)		
108	923.47	923.20 [925.19]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm δ: 11.06 (s. 1H), 8.81 (s. 1H), 8.03 (s. 1H), 7.94 (br s. 2H), 7.69 (br s. 2H), 7.62 - 7.44 (m. 1H), 7.11 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.02 (s. 1H), 6.80 (d, J= 8.8 Hz. 1H), 5.54 - 5.14 (m. 1H), 5.09 - 4.99 (m. 1H), 4.54 (br s. 2H), 4.35 - 4.20 (m. 2H), 4.15 - 4.02 (m. 2H), 3.98 - 3.84 (m. 2H), 3.79 - 3.59 (m. 2H), 3.29 (s. 3H), 2.94 - 2.76 (m. 1H), 2.68 - 2.66 (m. 3H), 2.63 - 2.56 (m. 2H), 2.13 (s. 3H), 2.02 - 1.93 (m. 3H), 1.86 - 1.76 (m. 2H), 1.68 - 1.60 (m. 2H), 1.59 - 1.54 (m. 6H), 1.40 - 1.16 (m. 7H)	A	B
109	929.47	929.20 [931.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s. 1H), 8.78 (s. 1H), 8.03 (s. 1H), 7.98 – 7.92 (m. 2H), 7.75 – 7.65 (m. 2H), 7.04 – 6.97 (m. 3H), 5.67 – 5.24 (m. 1H), 5.12 (dd, J= 13.2, 5.2 Hz. 1H), 4.54 (s. 2H), 4.47 – 4.37 (m. 1H), 4.32 – 4.22 (m. 1H), 3.67 – 3.60 (m. 4H), 3.30 – 3.20 (m. 3H), 3.07 – 2.80 (m. 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m. 2H), 2.47 – 2.40 (m. 2H), 2.05 – 1.90 (m. 3H), 1.89 – 1.70 (m. 3H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz. 6H), 1.50 – 1.40 (m. 9H).	A	B
110	922.48	922.20 [924.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s. 1H), 8.81 (s. 1H), 8.02 (s. 1H), 7.94 (br s, 2H), 7.88 - 7.80 (m. 1H), 7.78 - 7.71 (m. 2H), 7.67 (s. 2H), 7.00 (s. 1H), 5.62 - 5.17 (m. 1H), 5.12 (dd, J= 5.3, 13.1 Hz. 1H), 4.52 (s. 2H), 4.19 - 3.90 (m. 2H), 3.75 - 3.49 (m. 2H), 3.12 - 2.78 (m. 3H), 2.65 (d, J= 4.4 Hz, 4H), 2.62 - 2.51 (m. 2H), 2.27 - 2.14 (m. 2H), 2.08 - 1.98 (m. 2H), 1.95 (br s. 8H), 1.71 - 1.59 (m. 3H), 1.55 (d, J= 6.8 Hz. 8H), 1.46 - 1.31 (m. 5H)	D	A
111	897.41	897.16 [899.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6, ppm*) 11.05 (s. 1H), 8.90 (s. 1H), 8.06 (s. 1H), 7.93-7.92 (m. 1H), 7.76-7.72 (m. 2H), 7.63-7.61 (m. 1H), 6.99-6.98 (m. 1H), 6.78-6.77 (m. 1H), 6.65-6.63 (m. 1H), 5.06-5.02 (m. 2H), 4.55-4.53 (m. 2H), 4.51-4.48 (m. 2H), 3.74 (s. 4H), 2.91-2.84 (m. 3H), 2.67-2.60 (m. 3H), 2.55-2.50 (m. 2H), 2.50-2.34 (m. 4H), 2.33-2.32 (m. 2H), 2.12-2.10 (m.1H).1.76-1.57 (m. 7H). 1.57-1.56 (m. 6H). 1.04-1.01 (m. 2H).	A	B
112	883.45	883.21 [885.21]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, ppm) δ 10.94 (s. 1H), 8.80 (s. 1H), 8.05 (s. 1H), 7.98-7.91 (m. 2H), 7.71 (m. 2H), 7.16 (s. 1H), 7.06 (m. 2H), 5.07 (m. 1H), 4.55 (s. 2H), 4.30 (m. 1H), 4.18 (m. 1H), 3.85 (s. 3H), 3.61-3.55 (m. 6H), 2.90 (m. 1H), 2.66 (m. 4H), 2.55 (s. 6H), 2.40 (s. 1H), 1.97 (s. 1H), 1.80-1.72 (m. 3H), 1.57 (m. 7H), 1.40 (m. 2H), 1.24 (s. 1H), 0.92 (s. 5H).	A	B

[1901]

113	843.36	843.16 [845.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 3H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.64-3.33 (m, 5H), 3.18-3.13 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 3H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 7H), 2.33-2.32 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H).	A	B
114	843.36	843.16 [845.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*, *ppm*) 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.64-3.63 (m, 4H), 3.31-3.30 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 3H), 2.67-2.62 (m, 5H), 2.55-2.50 (m, 7H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.57-1.55 (m, 6H).	A	B
115	895.46	895.21 [897.20]	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6,ppm):δ 10.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.70 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.96 (d, J= 13.1Hz, 1H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 2.86-2.50 (m, 9H), 2.60 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.91 (d, J= 11.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz, 7H), 1.24 (s, 1H).	A	B
116	916.42	916.17 [918.17]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.45 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.72 - 5.17 (m, 1H), 5.12 (dd, J= 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.43 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.01 (m, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.07 - 2.76 (m, 5H), 2.70 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 5H), 1.88 - 1.66 (m, 6H), 1.58 (d, J= 7.2 Hz, 6H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)	A	B
117	922.48	922.20 [924.20]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 - 3.97 (m, 2H), 3.65 (br d, J= 3.2 Hz, 1H), 3.23 (br s, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 3H), 2.76 - 2.57 (m, 5H), 2.35 - 2.22 (m, 4H), 2.15 - 1.91 (m, 4H), 1.79 (br d, J= 6.4 Hz, 6H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.43 - 1.08 (m, 7H)	A	B
118	912.42	912.16 [914.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.29 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.91 – 7.88 (m, 1H), 7.87 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 2H), 5.00 – 4.70 (m, 1H) 4.54 (s, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 3H), 3.60 – 3.45 (m, 1H), 3.25 – 3.20 (m, 1H), 3.05 – 2.80 (m, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.25 – 2.13 (m,	B	B

[1902]

			2H). 2.10 – 1.96 (m. 4H). 1.92 – 1.69 (m. 7H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.42 – 1.31 (m. 2H).			
119	855.39	855.25 [857.25]		A	B	
120	843.36	843.24 [845.24]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6. ppm) δ 10.98 (s. 1H). 8.83 (m. 1H). 8.05 (s. 1H). 7.95 (m. 2H). 7.70 (m. 2H). 7.19 (m. 2H). 7.04 (s. 1H). 5.33 (s. 1H). 5.08 (m. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.41 (m. 1H). 4.33-4.21 (m. 1H). 3.64 (s. 4H). 3.25 (s. 2H). 2.98-2.84 (m. 1H). 2.67-2.62 (m. 6H). 2.48-2.36 (m. 5H). 2.20 (m. 2H). 2.00 (m. 1H). 1.82 (m. 2H). 1.71 (s. 1H). 1.57 (m. 6H). 1.29-1.24 (m. 2H).	A	B	
121	855.39	855.26 [857.25]		A	B	
122	883.42	883.26 [885.26]		A	B	
123	884.41	884.31 [886.30]		A	A	
124	915.40	915.29 [917.29]		A	B	
125	901.41	901.31 [903.31]		A	B	
126	931.40	931.28 [933.28]		A	C	
127	887.34	887.26 [889.26]		A	C	
128	928.46	928.33 [930.33]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 11.01 (s. 1H). 8.84 (s. 1H). 8.25 (s. 1H). 8.05 (s. 1H). 8.00 - 7.89 (m. 2H). 7.70 (s. 2H). 7.21 (br d. J=10.4 Hz. 1H). 7.03 (s. 1H). 5.33 (br s. 1H). 5.07 (br dd. J=4.8. 13.2 Hz. 1H). 4.64 - 4.51 (m. 3H). 4.42 (br d. J=17.6 Hz. 1H). 4.23 - 4.06 (m. 3H). 3.84 (s. 3H). 3.54 (br s. 1H). 3.29 - 3.24 (m. 1H). 3.04 - 2.80 (m. 6H). 2.69 (d. J=4.8 Hz. 3H). 2.62 (br s. 2H). 2.40 (br s. 1H). 2.21 - 2.10 (m. 2H). 2.01 (br d. J=7.2 Hz. 3H). 1.89 - 1.77 (m. 3H). 1.73 - 1.65 (m. 4H). 1.58 (d. J=6.8 Hz. 6H). 1.46 - 1.36 (m. 2H).	A	B	
129	929.47	929.34 [931.34]	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 11.01 (s. 1H). 8.80 (s. 1H). 8.04 (s. 1H). 8.01 - 7.93 (m. 2H). 7.71 (br s. 2H). 7.32 - 7.15 (m. 2H). 7.01 (s. 1H). 5.64 - 5.16 (m. 1H). 5.10 (dd. J= 5.6. 13.2 Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.49 - 4.38 (m.	A	B	

[1903]

			1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.64 (br s, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.09 (br dd, J = 4.0, 18.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.02 - 1.72 (m, 5H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.49 (br s, 4H), 1.43 (br s, 4H)		
130	929.47	929.34 [931.34]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.74 - 5.09 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.30 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.65 (br s, 4H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.03 - 2.80 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 5H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.50 (br s, 4H), 1.43 (br s, 4H)	D	A
131	898.43	898.32 [900.32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 10.98 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.57 – 5.25 (m, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.80(m, 5H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).	A	B
132	898.43	898.32 [900.32]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 2H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.65 – 7.45 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.57 – 5.25 (m, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.22 – 4.07 (m, 3H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.18 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (s, 4H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.80(m, 5H), 1.77 – 1.67 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).	A	B
133	907.47			A	B
134	897.41			A	C
135	915.40			A	B
136	901.41			A	B
137	930.41		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ: 11.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 3H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.70 – 5.23 (m, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 – 4.05 (m, 3H), 3.60 – 3.40 (m, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 5H).	D	A

[1904]

			2.08 – 1.96 (m. 4H), 1.91 – 1.77 (m. 3H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz. 6H), 1.45 – 1.31 (m. 2H).			
138	897.41	897.8	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 11.07 (s. 1H), 8.79 (s. 1H), 8.17 (s. 1H), 8.02 (s. 1H), 7.97 - 7.89 (m. 2H), 7.74 - 7.65 (m. 2H), 7.00 (s. 1H), 6.95 (br d, J= 6.4 Hz. 1H), 6.88 - 6.81 (m. 1H), 5.51 - 5.14 (m. 1H), 5.13 - 4.96 (m. 1H), 4.58 - 4.43 (m. 4H), 3.59 - 3.45 (m. 4H), 2.94 - 2.75 (m. 3H), 2.65 (d, J= 4.4 Hz. 3H), 2.61 - 2.52 (m. 4H), 2.46 - 2.42 (m. 2H), 2.27 (br d, J= 6.4 Hz. 2H), 2.06 - 1.86 (m. 3H), 1.81 - 1.67 (m. 5H), 1.56 (d, J= 7.2 Hz. 6H), 1.10 - 0.92 (m. 2H).	A	B
139	897.41		^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 11.08 (s. 1H), 8.79 (s. 1H), 8.19 (s. 1H), 8.02 (s. 1H), 7.98 - 7.88 (m. 2H), 7.75 - 7.64 (m. 2H), 7.44 (dd, J= 7.6, 15.2 Hz. 1H), 7.17 (dd, J= 3.6, 7.6 Hz. 1H), 7.00 (s. 1H), 5.29 (br s. 1H), 5.06 (dd, J= 5.6, 12.8 Hz. 1H), 4.62 - 4.39 (m. 4H), 3.76 (br s. 2H), 3.68 - 3.55 (m. 2H), 2.94 - 2.76 (m. 3H), 2.68 - 2.63 (m. 3H), 2.61 - 2.53 (m. 4H), 2.47 - 2.43 (m. 2H), 2.28 (br d, J= 6.4 Hz. 2H), 2.06 - 1.96 (m. 1H), 1.95 - 1.82 (m. 2H), 1.80 - 1.63 (m. 5H), 1.56 (d, J= 7.2 Hz. 6H), 1.10 - 0.94 (m. 2H).	A	B
140	880.40	880.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6) δ: 11.10 (s. 1H), 8.84 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 8.00 - 7.97 (m. 1H), 7.96 - 7.94 (m. 1H), 7.85 – 7.77 (m. 2H), 7.76 - 7.70 (m. 2H), 7.52 (d, J= 9.2 Hz. 1H), 7.09 (s. 1H), 5.12 (dd, J= 12.8, 5.2 Hz. 1H), 4.57 (s. 2H), 4.32 (q, J= 6.8 Hz. 2H), 4.21 - 4.06 (m. 3H), 3.65 - 3.47 (m. 2H), 3.27 - 3.17 (m. 2H), 3.05 - 2.97 (m. 2H), 2.91 - 2.77 (m. 2H), 2.67 (d, J= 4.8 Hz. 3H), 2.63 - 2.53 (m. 2H), 2.19 - 2.11 (m. 2H), 2.07 - 1.92 (m. 3H), 1.85 - 1.69 (m. 8H), 1.43 - 1.30 (m. 2H), 1.24 (t, J= 7.2 Hz. 3H).	C	A
141	800.27	800.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm) δ 11.10 (s. 1H), 8.85 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 7.94 (s. 2H), 7.76 (d, J= 10.0, 5.2 Hz. 2H), 7.45 (s. 3H), 7.12 (s. 1H), 5.07 (s. 1H), 4.51 (s. 3H), 4.38 (s. 3H), 4.15 (s. 1H), 4.06 (s. 1H), 3.30 (s. 2H), 3.02-2.88 (m. 2H), 2.88-2.80 (m. 1H), 2.66 (d, J= 4.6 Hz. 4H), 2.58 (s. 2H), 2.29 (s. 5H), 2.00 (s. 3H).1.73 (s. 1H). 1.48 (s. 2H).	D	
142	881.39	881.5	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm) δ: 11.09 (s. 1H), 8.98 (br s. 1H), 8.12 (br d, J= 6.4 Hz. 1H), 7.98 (br d, J= 4.0 Hz. 2H), 7.73 - 7.60 (m. 3H), 7.41 - 6.96 (m. 3H), 5.99 - 5.13 (m. 1H), 5.10 - 4.98 (m. 1H), 4.53 (s. 2H), 4.32 - 3.80 (m. 6H), 3.76 - 3.47 (m. 6H), 3.24 - 3.09 (m. 1H), 3.02 - 2.76 (m. 4H), 2.66 (d, J= 4.8 Hz. 3H), 2.63 - 2.55 (m. 3H), 2.07 - 1.93 (m. 1H), 1.78 - 1.61 (m. 2H), 1.57 (br d, J= 6.8 Hz. 6H), 1.33 - 0.98 (m. 2H)	D	
143	881.39	881.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm) δ: 11.10 (s. 1H), 8.99 (s. 1H), 8.18 -	D		

[1905]

			8.08 (m. 1H), 8.03 (br d, *J*=4.0 Hz. 2H), 7.76 - 7.62 (m. 3H), 7.39 - 7.30 (m. 2H), 7.14 (br s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz. 1H), 4.54 (s. 2H), 3.88 (br s. 2H), 3.74 - 3.58 (m. 6H), 3.34 - 3.18 (m. 5H), 3.00 - 2.73 (m. 4H), 2.67 (d, *J*=4.8 Hz. 3H), 2.62 (br s, 1H), 2.58 (br s. 2H), 2.50 - 2.45 (m. 1H), 2.09 - 1.95 (m. 1H), 1.57 (d, *J*=6.8 Hz. 8H), 1.33 (br d, *J*=2.0 Hz. 2H)		A
144	895.42	896.3	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm) δ: 11.09 (br s, 1H), 8.93 (s. 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 - 7.97 (m. 1H), 7.76 - 7.63 (m. 3H), 7.32 (d, *J*=7.2 Hz. 1H), 7.29 - 7.10 (m. 2H), 5.33 (s. 1H), 5.08 (dd, *J*=5.6, 12.8 Hz. 1H), 4.51 (s, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.70 - 3.54 (m. 6H), 3.36 - 3.27 (m. 5H), 2.96 - 2.81 (m. 1H), 2.76 (br d, *J*=7.2 Hz. 2H), 2.68 (d, *J*=4.4 Hz. 4H), 2.64 - 2.56 (m. 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.03 (br dd, *J*=4.8, 10.4 Hz. 1H), 1.72 - 1.62 (m. 1H), 1.55 (br d, *J*=6.8 Hz. 6H), 1.46 - 1.21 (m. 6H)	D	A
145	895.42	895.5	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6,ppm) δ: 11.10 (s, 1H), 8.94 (s. 1H), 8.22 (s. 1H), 8.11 (s. 2H), 7.97 (br d, *J*= 4.4 Hz. 1H), 7.77 - 7.62 (m. 3H), 7.30 - 7.15 (m. 3H), 5.62 - 5.14 (m. 1H), 5.13 - 5.02 (m. 1H), 4.54 (s, 2H), 4.06 - 3.91 (m. 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.70 - 3.56 (m. 5H), 3.34 (br s, 2H), 2.98 - 2.84 (m. 2H), 2.83 - 2.74 (m. 3H), 2.73 - 2.68 (m. 3H), 2.66 - 2.59 (m. 1H), 2.49 - 2.43 (m. 2H), 2.13 - 2.00 (m. 1H), 1.74 - 1.63 (m. 2H), 1.61 - 1.49 (m. 7H), 1.27 - 1.04 (m. 4H)	A	
146	660.04			A	
147	674.07			A	
148	908.45	908.2	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6, ppm)δ: 11.13 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m. 2H), 7.87 - 7.73 (m. 3H), 7.69 (s, 2H), 7.02 (s. 1H), 5.64 - 5.19 (m. 1H), 5.18 - 5.06 (m. 1H), 4.55 (s, 2H), 4.19 - 4.00 (m. 3H), 3.58 (s, 2H), 3.28 - 3.20 (m. 2H), 3.05 (s, 2H), 2.95 - 2.81 (m. 1H), 2.68 (d, *J* = 4.4 Hz. 3H), 2.60 - 2.54 (m. 2H), 2.27 - 2.13 (m. 1H), 2.11 - 1.94 (m. 4H), 1.93 - 1.60 (m. 10H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz. 6H), 1.43 - 1.30 (m. 3H)	C	C
149	726.10					
150	878.43	878.37	^{1}H NMR (400 MHz. DMSO-d_6, ppm) δ 11.11 (s, 1H), 8.79 (s. 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (dd, *J*=10.0, 3.5 Hz. 2H), 7.84 (d, *J*=7.7 Hz. 1H), 7.80–7.65 (m. 4H), 7.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.52 (d, *J*=13.7 Hz. 4H), 3.70 (t, *J*=9.0 Hz. 1H), 3.2-3.3(s.2H), 2.85 (t, *J*=15.9 Hz. 3H), 2.67 (d, *J*=4.6 Hz. 5H), 2.65–2.52 (m. 1H), 2.32–2.23 (m. 3H), 2.17 (s. 2H), 2.10–2.01 (m. 2H), 1.87 (t, *J* =10.4 Hz, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.57 (d, *J*=6.9 Hz, 9H), 1.02 (d, *J*=12.5 Hz, 2H).	B	B

[1906]

151	929.47	929.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.98 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 3H), 4.40 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.22 (br s, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.68 (d, J=4.4 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.00 (br s, 1H), 1.86 (br s, 2H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.55 - 1.45 (m, 8H), 1.24 (br s, 2H)	A	B
152	929.47	929.21 [931.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 10.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.55 - 5.10 (m, 1H), 5.05 (dd, J= 3.6, 14.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 - 4.17 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.31 (br s, 6H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 5H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.60 - 1.56 (m, 6H), 1.53 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 4H)	B	
153	894.43	894.17 [896.16]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.87 - 7.73 (m, 3H), 7.69 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.37 – 5.27 (m, 1H), 5.14 (dd, J= 5.2, 12.8 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.07 - 2.80 (m, 3H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.68 (d, J= 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 6H), 1.75 - 1.64 (m, 4H), 1.57 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.38 (br d, J= 9.2 Hz, 2H).	C	C
154	892.50	892.31		D	B
155	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.63 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (br d, J= 7.6 Hz, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.05 (br dd, J = 5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.69 (br d, J= 10.4 Hz, 4H), 3.44 (br d, J = 8.4 Hz, 4H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.60 (m, 7H), 2.54 (br s, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.71 (br s, 2H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 0.81 (br s, 1H).	A	C
156	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.57 (dd, J= 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.50 - 5.14 (m, 1H), 5.06 (dd, J= 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.70 (br s, 3H), 3.51 (br d, J= 6.8 Hz, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 2H), 2.67 (br s, 7H), 2.57 - 2.51 (m, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.56 (d, J= 6.8 Hz, 6H), 0.85 (br s, 1H).	A	
157	837.34	837.21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21	B	C

		[839.21]	(s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 9.2, 11.2 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.06 (dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (br d, J = 9.2 Hz, 3H), 3.52 (br s, 4H), 2.96 - 2.80 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 7H), 2.32 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.65 - 1.45 (m, 8H), 0.75 - 0.63 (m, 1H).			
158	837.34	837.21 [839.21]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, ppm) δ: 11.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (br dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.38 - 7.21 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.49 - 5.19 (m, 1H), 5.08 (br dd, J = 5.6, 12.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 2H), 3.47 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 7H), 2.56 (br s, 4H), 2.39 - 2.27 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.64 - 1.47 (m, 8H), 0.76 - 0.63 (m, 1H).	B	C
159	998.52		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.59 - 5.19 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.18 – 4.13 (m, 3H), 3.55 – 3.43 (m, 1H), 3.26 – 3.23 (m, 2H), 3.02 (d, J=10.4Hz, 2H), 2.94 – 2.84 (m, 3H), 2.69 (d, J=8.4Hz, 3H), 2.62 – 3.57 (m, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 3H), 1.93 – 1.76 (m, 6H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.42 – 1.37 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	A	A
160	924.44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 - 7.88 (m, 3H), 7.76 - 7.60 (m, 3H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.49 - 5.23 (m, 1H), 5.12 (br dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 2H), 4.24 - 4.09 (m, 3H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.09 - 2.77 (m, 5H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.25 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.64 (m, 7H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H)	A	A
161	883.41		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.09 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50-6.48 (m, 2H), 5.06-5.04 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33-4.19 (m, 4H), 3.61 (s, 4H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 5H), 2.50-2.49 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 5H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.73-1.70 (m, 5H), 1.67-1.60 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 6H), 0.98-0.88 (m, 2H).	A	A
162	911.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.95 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (s,	A	A

[1907]

[1908]

			1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.42-5.10 (m, 1H), 5.04 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 4.26 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.83-2.70 (s, 5H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.58 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.10 (s, 2H), 1.88-1.71 (m, 7H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.23 (s, 1H), 1.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H).		
163	937.89		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 2H), 7.70 – 7.68 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.50 – 5.24 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 5.2 Hz, 13.6Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 (d, J =17.6Hz, 1H), 4.32 (d, J =17.6 Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 3.05 – 3.03 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 2H), 2.69 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.62 – 2.58 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.17 (m, 2H), 2.02 – 2.00 (m, 3H), 1.85 – 1.66 (m, 8H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.43 – 1.35 (m, 2H).	A	A
164	945.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 3H), 4.31 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.07 (m, 3H), 3.24 (br d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.14 (br s, 4H), 2.97 - 2.80 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.48 - 2.32 (m, 5H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 1.98 (br dd, J = 4.8, 7.6 Hz, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.30 (m, 2H)	A	A
165	903.94		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.50 – 5.20 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 3H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.86 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.44 (m, 3H), 1.42 – 1.32 (m, 2H).	A	B
166	926.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.53 – 5.14 (m, 1H), 5.13 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 – 4.37 (m, 1H), 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 2H), 3.62 – 3.59 (m, 1H), 3.21 – 3.17 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz,	A	B

[1909]

			3H). 2.64 – 2.56 (m. 3H). 2.45 – 2.30 (m. 2H). 2.12 – 2.02 (m. 1H). 2.00 – 1.95 (m. 1H). 1.87 – 1.75 (m. 6H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.52 – 1.42 (m. 2H). 1.40 – 1.30 (m. 2H). 1.10 – 0.97 (m. 2H).			
167	931.95		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 11.11 (s. 1H). 8.83 (s. 1H). 8.04 (s. 1H). 8.00 - 7.89 (m. 2H). 7.77 - 7.61 (m. 4H). 7.02 (s. 1H). 5.65 - 5.21 (m. 1H). 5.11 (dd. J = 5.2. 12.8 Hz. 1H). 4.54 (s. 2H). 4.24 - 4.04 (m. 3H). 3.59 - 3.45 (m. 1H). 3.22 (br t. J = 10.4 Hz. 2H). 2.99 (br d. J = 10.4 Hz. 2H). 2.94 - 2.77 (m. 3H). 2.70 - 2.63 (m. 6H). 2.61 (br s. 1H). 2.56 (br d. J = 9.2 Hz. 1H). 2.20 - 2.10 (m. 2H). 2.07 - 1.93 (m. 3H). 1.81 (br t. J = 10.0 Hz. 4H). 1.75 - 1.61 (m. 4H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.43 - 1.28 (m. 2H)	A	A
168	905.48		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.92 (s. 1H). 8.79 (s. 1H). 8.03 (s. 1H). 7.94 (d. J =10.5 Hz. 2H). 7.76-7.65 (m. 2H). 7.47 (d. J = 8.2 Hz. 1H). 7.02 (s. 1H). 6.49-6.40 (m. 2H). 5.02 (d. J = 13.6 Hz. 1H). 4.53 (s. 2H). 4.48 (d. J = 12.8 Hz. 2H). 4.29 (d. J = 17.0 Hz. 1H). 4.16 (d. J = 17.0 Hz. 1H). 3.89 (s. 4H). 2.85 (d. J = 12.4 Hz. 3H). 2.67 (d. J = 4.6 Hz. 3H). 2.58 (d. J = 16.8 Hz. 1H). 2.40 (s. 1H). 2.23 (s. 3H). 2.07 (s. 2H). 2.01 (s. 4H). 1.94 (s. 1H). 1.72 (d. J = 12.9 Hz. 3H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 7H). 1.48 (s. 4H). 1.24 (s. 1H). 1.00 (d. J = 8.5 Hz. 2H).	A	B
169	897.39		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 11.07 (s. 1H). 8.76 (s. 1H). 8.03 (s. 2H). 7.61 – 7.49 (m. 3H). 7.14 – 7.05 (m. 2H). 6.76 (d. J = 8.6 Hz. 1H). 5.03 (dd. J = 12.6. 5.5 Hz. 1H). 4.61 (s. 2H). 3.89 (s. 2H). 3.83 (s. 2H). 3.48 (s. 4H). 2.93 – 2.81 (m. 1H). 2.67 (d. J = 4.6 Hz. 4H). 2.26 (s. 3H). 2.07 (d. J = 7.1 Hz. 2H). 1.87 (d. J = 12.6 Hz. 2H). 1.58 (d. J = 6.9 Hz. 7H). 1.49 – 1.39 (m. 4H). 0.89 (d. J = 12.8 Hz. 2H).	A	A
170	909.47		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.96 (s. 1H). 8.83 (s. 1H). 8.06 - 7.97 (m. 2H). 7.95 (s. 1H). 7.68 (br s. 2H). 7.62 - 7.54 (m. 1H). 7.29 (s. 1H). 7.23 - 7.16 (m. 1H). 7.03 (s. 1H). 5.56 - 5.12 (m. 1H). 5.08 (br dd. J = 5.2. 13.6 Hz. 1H). 4.53 (s. 2H). 4.44 - 4.34 (m. 1H). 4.30 - 4.22 (m. 1H). 4.21 - 4.17 (m. 1H). 4.16 - 4.06 (m. 2H). 3.57 - 3.49 (m. 1H). 3.26 - 3.19 (m. 2H). 3.17 - 3.08 (m. 2H). 2.95 - 2.85 (m. 1H). 2.82 - 2.73 (m. 1H). 2.68 (d. J = 4.8 Hz. 3H). 2.63 - 2.56 (m. 1H). 2.45 - 2.34 (m. 3H). 2.25 - 2.12 (m. 4H). 2.04 - 1.93 (m. 3H). 1.88 - 1.77 (m. 2H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.45 - 1.30 (m. 2H). 1.06 (s. 6H)	A	A
171	919.39		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 8.69 (s. 1H). 8.01 (d. J = 7.2 Hz. 2H). 7.69–7.33 (m. 3H). 7.12 (s. 1H). 6.68–6.37 (m. 2H). 5.04 (dd. J = 13.3. 5.1 Hz. 1H). 4.60 (s. 2H). 4.38–4.13 (m. 4H). 4.01–3.89 (m. 2H). 3.71 (d. J =	A	A

[1910]

			8.1 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.45–2.30 (m, 3H), 2.18 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.84–1.69 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 8H), 1.23 (s, 1H), 1.04–0.81 (m, 2H).			
172	912.40		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.49 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 12.9, 5.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.99 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.71 – 2.54 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.80 (s, 8H), 1.71 (q, J = 13.1, 12.4 Hz, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 2H).	A	A
173	917.42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.01 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 5.62-5.05 (m, 2H), 4.68-4.50 (m, 3H), 4.36 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.05-3.80 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 7H), 2.67 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 12.1, 6.2 Hz, 2H), 2.03-1.90 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 7H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.33-1.19 (m, 3H).	A	A
174	909.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 5.59 - 5.13 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br s, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.24 - 2.08 (m, 5H), 2.07 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A
175	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59-4.57(m,2H), 4.51 (d, J = 27.4 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.12 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.82-3.77(s,1H), 3.71 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.24 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 2.03-1.92 (s, 3H), 1.91-1.83 (m,2H), 1.76-1.63 (m,6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	A	A
176	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.04-7.95 (m, 3H), 8.05 (s,2H), 7.69 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.26-7.12(m, 1H), 7.04 (s, 1H).	A	B

[1911]

			5.50-5.20 (m, 1H), 5.18-4.98 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 3H), 4.38-4.00 (m, 3H), 3.90–3.65 (m, 1H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.30–3.20 (m, 4H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.70-2.69 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.50-2.10(m, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.95-1.70 (s, 2H), 1.69-1.45 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.20-0.82 (m, 3H).		
177	909.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.20-4.12 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.70 (s, 1H), 2.59 (m, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.57 (m, 6H), 1.38 (m, 2H).	A	A
178	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.99-2.72 (m, 3H), 2.70-2.65 (m, 3H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.22-2.03 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H),1.45-1.29 (m, 2H) 1.00 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	A	A
179	932.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 4H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.66 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A
180	909.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 5.51 - 5.13 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.07 (m, 4H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.68 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.11 (m, 4H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 6H)	A	A
181	915.86		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.04-8.01 (m, 2H), 8.00-	A	A

[1912]

			7.94 (m. 1H), 7.67-7.64 (m. 3H), 7.29-7.26 (m. 1H), 7.03 (s. 1H), 5.45-5.23 (m. 1H), 5.23-5.02 (m. 1H) 4.54-4.50 (m. 3H), 4.48-4.44 (m. 2H), 4.41-4.39 (m. 1H), 4.28-4.10 (m. 4H), 3.90-3.85 (m. 1H), 3.67-3.64 (m. 1H), 3.19-3.08 (m. 3H), 2.94-2.86 (m. 4H), 2.68-2.61 (m. 4H),2.50–2.42 (m. 3H), 2.19–1.99 (m. 2H), 1.79-1.55 (m. 5H), 1.38-1.36 (m. 5H), 1.23-1.20 (m. 2H), 1.18-1.16 (m. 5H), 1.08-1.00 (s. 1H), 0.85 (s. 1H).		
182	913.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.98 (s. 1H), 8.83 (s. 1H), 8.05 (s. 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 15.1 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.22 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.95 – 2.84 (m, 2H), 2.78 (s, 5H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.41 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 3H), 2.17-1.99 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H),1.45-1.27(m,3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	A	A
183	898.42		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s. 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m. 1H), 7.94 (s. 1H), 7.68 (s, 2H), 7.55 – 7.42 (m. 2H), 7.02(s, 1H), 5.65 – 5.20 (m. 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m. 3H), 4.38 – 4.31 (m. 1H), 4.20 – 4.05 (m. 3H), 3.60 – 3.55 (m. 1H), 3.25 – 3.15 (m. 1H), 2.95 – 2.75 (m. 5H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m. 2H), 2.10 – 1.95 (m. 2H), 1.88 – 1.75 (m. 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m. 2H).	A	A
184	944.44		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s. 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s. 1H), 8.00 – 7.91 (m. 2H), 7.68 (s. 2H), 7.58 – 7.52 (m. 1H), 7.48 – 7.41 (m. 1H), 7.02(s. 1H), 5.60 – 5.20 (m. 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m. 3H), 4.39 – 4.31 (m. 1H), 4.25 – 4.17 (m. 1H), 4.15 – 4.06 (m. 2H), 3.63 – 3.61 (m. 1H), 3.24 – 3.15 (m. 1H), 2.98 – 2.84 (m. 2H), 2.74 – 2.69 (m. 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.55 (m. 2H), 2.44 – 2.30 (m. 3H), 2.03 – 1.95 (m. 1H), 1.88 – 1.77 (m. 4H), 1.74 – 1.66 (m. 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.50 – 1.30 (m. 7H).	A	A
185	960.90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s. 1H), 8.83 (s. 1H), 8.19 (s. 1H), 8.04 (s. 1H), 8.01 – 7.95 (m. 1H), 7.94 (s. 1H), 7.70 – 7.64 (m. 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz. 1H), 7.02 (s. 1H), 5.55 – 5.20 (m. 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s. 2H), 4.48 – 4.42 (m. 1H), 4.32 – 4.25 (m. 1H), 4.14 – 4.05 (m. 2H), 3.62 – 3.55 (m. 1H), 3.35 – 3.15 (m. 2H), 3.02 – 2.86 (m.	A	B

[1913]

			3H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.44 – 2.37 (m, 1H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.75 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.15 – 1.00 (m, 2H)			
186	960.90		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.54 – 5.19 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.65 – 3.58 (m, 1H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 2H), 2.67 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.87 – 1.70 (m, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.52 – 1.43 (m, 4H), 1.41 – 1.33 (m, 2H)	A	C
187	926.47		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 3H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.22-2.68 (m, 4H), 2.67-2.63 (m, 4H), 2.56–2.50 (m, 3H), 2.46–2.44 (m, 2H), 2.21–2.16 (m, 5H),1.99-1.81 (m, 3H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 4H), 0.89-0.88 (m, 3H), 0.72-0.71 (m, 3H)	A	A
188	962.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.34 (dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.52-5.18 (m, 1H), 5.16-5.01 (m, 1H), 4.66-4.50 (m, 3H), 4.38 (br d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25-4.03 (m, 4H), 3.57-3.50 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.04-2.82 (m, 5H), 2.69 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.60 (br d, J = 16.4 Hz, 2H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.87-1.70 (m, 8H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45-1.32 (m, 2H)	A	A
189	918.87		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.94 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.19 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 3H), 3.64 (br s, 4H), 3.52 (br dd, J = 4.0, 7.6 Hz, 2H), 3.22 (br t, J = 10.0 Hz, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.36 (br d, J = 4.4 Hz, 5H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H)	A	B
190	910.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.90 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.11	A	A

[1914]

			(m, 2H), 4.58-4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.87 (m, 3H), 2.76-2.65 (m, 5H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 9H), 1.36 (m, 2H), 1.22 (s, 1H)		
191	924.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.44 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.59 – 4.51 (m, 3H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.64-3.51(s,1H), 3.23 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.60 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.42 (td, J = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 6H), 1.94-1.70 (t, J = 5.7 Hz, 11H), 1.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H)	A	A
192	942.46		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.14 - 10.81 (m, 2H), 9.46 - 9.18 (m, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 8.02 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 - 5.16 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 3H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 4.15 (dd, J = 2.0, 17.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 4H), 3.30 (br d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.11 - 3.04 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.68 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.60 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 5H)	A	A
193	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.47(m,1H), 3.35(m,1H), 3.23 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 6H), 2.62 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.20 - 2.01 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 1.94(m,2H), 1.84 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.84 (d, J = 6.0 Hz, 3H)	A	A
194	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 8.83 (s, 1H), 8.03-7.95 (m, 3H), 7.71-7.64 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13 (d, J=13.6 Hz, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.22 (m, 3H), 2.95 (d, J=8.4 Hz, 4H), 2.94-2.82 (m, 3H), 2.76 (d, J=13.0 Hz, 3H), 2.68 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.17-1.92 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8 Hz, 5H), 1.41-1.35 (m, 3H), 1.03 (d, J=5.6 Hz, 3H)	A	A

[1915]

195	927.42		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 11.09 (s. 1H). 8.76 (s. 1H). 8.03 (s. 1H). 8.10-7.99 (m. 2H). 7.61-7.49 (m. 2H). 7.35 (d. J = 8.2 Hz. 1H). 7.12 (s. 1H). 5.27 (s. 1H). 5.09 (dd. J = 12.8. 5.4 Hz. 1H). 4.61 (s. 2H). 4.17-4.12 (m. 1H). 3.96 (s. 2H). 3.51-3.43 (m. 1H) 3.11-3.03 (m. 2H). 2.97 (s. 4H). 2.90-2.80 (m. 2H). 2.67 (d. J = 4.6 Hz. 3H). 2.63-2.55 (m. 2H). 2.53 (s. 3H). 2.49-2.40 (m. 3H). 2.20-2.12 (m. 2H). 2.05-1.90 (m. 3H). 1.72 (d. J = 12.3 Hz. 2H). 1.58 (d. J = 6.9 Hz. 7H). 1.35-1.21 (m. 2H).	A	A
196	989.94		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.99 (br s. 1H). 8.83 (s. 1H). 8.24 (s. 1H). 8.04 (s. 1H). 8.00 - 7.86 (m. 2H). 7.72 - 7.58 (m. 3H). 7.33 (d. J = 8.0 Hz. 1H). 7.03 (s. 1H). 5.63 - 5.16 (m. 1H). 5.10 (dd. J = 5.2. 13.2 Hz. 1H). 4.54 (s. 2H). 4.42 (d. J = 17.6 Hz. 1H). 4.30 - 4.22 (m. 1H). 4.21 - 4.07 (m. 3H). 3.56 - 3.51 (m. 2H). 3.44 (br s. 2H). 3.35 - 3.16 (m. 4H). 2.97 - 2.85 (m. 1H). 2.80 (br dd. J = 5.2. 7.3 Hz. 2H). 2.68 (d. J = 4.8 Hz. 3H). 2.62 - 2.55 (m. 1H). 2.46 - 2.41 (m. 1H). 2.39 - 2.28 (m. 2H). 2.24 - 2.10 (m. 2H). 2.03 - 1.92 (m. 3H). 1.88 - 1.76 (m. 2H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.46 - 1.33 (m. 2H). 1.30 - 1.21 (m. 1H). 0.70 (t. J = 7.2 Hz. 3H)	A	A
197	940.48		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.99 (s. 1H). 8.83 (s. 1H). 8.19 (s. 1H). 8.04 (s. 1H). 8.01 - 7.88 (m. 2H). 7.69 (s. 2H). 7.53 (d. J = 8.0 Hz. 1H). 7.39 (d. J = 8.0 Hz. 1H). 7.03 (s. 1H). 5.66 - 5.21 (m. 1H). 5.12 (dd. J = 5.2. 13.2 Hz. 1H). 4.55 (s. 2H). 4.45 - 4.35 (m. 1H). 4.26 (s. 1H). 4.23 - 4.18 (m. 1H). 4.16 - 4.06 (m. 2H). 3.25 - 3.18 (m. 2H). 3.03 (br d. J = 10.4 Hz. 2H). 2.95 - 2.78 (m. 3H). 2.68 (d. J = 4.8 Hz. 3H). 2.65 - 2.57 (m. 1H). 2.45 - 2.30 (m. 2H). 2.27 (s. 3H). 2.19 (td. J = 5.6. 11.0 Hz. 2H). 2.07 - 1.95 (m. 3H). 1.93 - 1.79 (m. 4H). 1.74 - 1.63 (m. 4H). 1.57 (d. J = 6.8 Hz. 6H). 1.45 - 1.30 (m. 2H)	A	A
198	942.46		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 10.95 (br s. 1H). 8.84 (s. 1H). 8.27 (s. 1H). 8.05 (s. 1H). 8.02 - 7.97 (m. 1H). 7.95 (s. 1H). 7.77 (d. J = 8.8 Hz. 1H). 7.69 (s. 2H). 7.03 (s. 1H). 6.85 (d. J = 9.2 Hz. 1H). 5.51 - 5.12 (m. 1H). 5.07 (dd. J = 5.2. 13.2 Hz. 1H). 4.68 - 4.49 (m. 3H). 4.31 - 4.17 (m. 3H). 4.17 - 4.05 (m. 3H). 3.57 - 3.52 (m. 1H). 3.27 - 3.17 (m. 4H). 3.10 - 3.02 (m. 1H). 2.99 - 2.85 (m. 2H). 2.83 - 2.73 (m. 2H). 2.68 (d. J = 4.8 Hz. 3H). 2.63 - 2.56 (m. 1H). 2.42 - 2.30 (m. 2H). 2.24 - 2.11 (m. 2H). 2.02 - 1.91 (m. 4H). 1.87 - 1.72 (m. 3H). 1.57 (d. J = 7.2 Hz. 6H). 1.46 - 1.32 (m. 2H). 1.18 (d. J = 6.8 Hz. 3H)	A	A
199	941.44		^{1}H NMR (400MHz. DMSO-d_6) δ: 11.09 (s. 1H). 8.77 (s. 1H). 8.03 (s. 1H). 8.01 (d. J = 5.0 Hz. 1H). 7.71 (d. J = 7.9 Hz. 1H). 7.61 – 7.47 (m. 3H). 7.12	A	A

[1916]

			(s, 1H), 5.33 - 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.95 (s, 2H),3.5(s,2H), 3.06 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.64 – 2.56 (m, 5H), 2.55 (s, 4H), 2.20 – 2.15 (m, 3H), 1.97 (s, 4H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.1 Hz, 3H)		
200	923.45		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.74 – 7.67 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25-4.05 (m, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.23 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.62-1.53 (d, J = 6.9 Hz, 7H), 1.44-1.35 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 4H).	B	A
201	962.43		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.08 - 10.95 (m, 1 H), 8.89 - 8.80 (m, 1 H), 8.29 - 8.21 (m, 1 H), 8.07 - 8.04 (m, 1 H), 8.02 – 7.94 (m, 2 H), 7.72 - 7.65 (m, 3 H), 7.60 - 7.53 (m, 1 H), 7.06 - 7.01 (m, 1 H), 5.57 - 5.20 (m, 1 H), 5.16 - 5.08 (m, 1 H), 4.92 - 4.72 (m, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 3 H), 4.44 - 4.35 (m, 1 H), 4.22 - 4.09 (m, 3 H), 3.54 (br dd, J=8.0, 4.2 Hz, 3 H), 2.95 – 2.84 (m, 3 H), 2.71 - 2.67 (m, 3 H), 2.65 - 2.62 (m, 1 H), 2.55 (s, 1 H), 2.47 - 2.33 (m, 2 H), 2.27 - 2.10 (m, 3 H), 2.07 – 1.96 (m, 4 H), 1.89 - 1.79 (m, 4 H), 1.58 (d, J=6.8 Hz, 6 H), 1.45 - 1.34 (m, 2 H)	A	A
202	975.91		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.60-5.19 (m, 1H), 5.11 (br dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.36-4.06 (m, 5H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.96-2.79 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 7H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.47-1..32 (m, 2H), 0.89 (br d, J = 4.4 Hz, 3H)	A	A
203	956.48		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (dt, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.17 (m, 1H), 4.71 (br dd, J = 5.2 12.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.43 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.24 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.69 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (br dd, J = 6.8, 14.4 Hz, 5H), 1.19 (dd, J = 3.2, 6.4 Hz, 3H)	A	A

[1917]

204	956.48			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.75 - 7.66 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 5.73 - 4.99 (m, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.68 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 2.06 - 1.90 (m, 5H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.39 (br dd, J = 7.2, 14.0 Hz, 5H), 1.18 (dd, J = 2.8, 6.4 Hz, 3H)	A	A
205	989.94			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 10.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.53 - 5.17 (m, 1H), 5.11 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.18 - 4.09 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 2.97 - 2.76 (m, 3H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 3H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.22 (m, 3H), 0.72 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	A	A
206	975.91			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.00 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 3H), 7.50-7.35 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.65-5.18 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.23 (br t, J = 10.0 Hz, 6H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.73-2.54 (m, 8H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.38 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 0.94-0.85 (m, 3H)	A	A
207	937.48			^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ: 11.10 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.75 – 7.67 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.21 (d, J = 11.0 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.69 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 2.62 (s, 5H), 2.57 (s, 2H), 2.37 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 2.12 (s, 3H) , 1.84 (s, 2H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.40 (s, 2H), 0.95 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 5.9 Hz, 3H)	A	A
208	912.44	911.95			A	A
209	926.47	925.52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.02 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.69 (d, J=1.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.28-5.12 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.03 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.82 (d, J=14.2 Hz, 2H), 2.68 (d, J=4.7 Hz, 3H), 2.62-	A	A

210	926.47	924.30		2.58 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.19 (d, J=11.6 Hz, 3H), 2.10 (m, 3H), 1.83 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.9 Hz, 7H), 1.38 (m, 3H), 0.88 (d, J=4.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J=2.6 Hz, 3H)	A
				^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.72 (m, 3H), 4.41 (m, 1H), 4.12(m, 3H), 3.51(m, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.01(m, 1H), 2.81 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.42 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.81(m, 3H)	A	A

*DC_{50} (nM) 범위: A<10; 10<=B<50; 50<=C<100; D>=100

**D_{MAX} (%) 범위: A>=70; 50<=B<70; C<50

[1918]

표 5

[1919]

본 개시의 예시적인 이작용성 화합물의 분해 및 특성 분석				
화합물#	분자량	관찰된 평균 분자량 1 [2]	평균 DC50 (nM)* 범주	평균 Dmax (%)** 범주
211	909.47	909.30	A	A
212	948.43		A	B
213	911.42		B	B
214	881.42		A	B
215	878.41		B	B
216	881.42		A	B
217	897.43		A	B
218	916.41		A	A
219	881.42		A	B
220	920.45		B	B

221	906.43		A	B
222	906.47		A	B
223	920.45		B	B
224	934.48		B	A
225	899.45		A	A
226	948.43		A	A
227	926.51		A	B
228	948.51		B	B
229	910.47		A	A
230	922.51		A	
231	900.41		A	B
232	930.44		A	
233	892.48		A	B
234	892.44		A	B
235	920.49		A	B
236	934.52		A	B
237	918.40		A	B
238	906.47		A	B
239	907.45		A	A
240	910.47		A	A
241	894.41		B	A
242	880.43		A	A
243	893.42		B	C
244	923.45		B	A
245	923.45		B	A
246	923.45		A	B
247	896.40		A	A
248	923.45		A	B
249	923.45		B	C
250	909.47		A	B
251	918.40		A	A
252	936.39		A	B
253	923.45		B	A
254	909.47		A	A
255	907.45		A	B
256	880.39		B	B
257	928.46		A	B
258	897.43		A	B
259	918.40		A	B
260	899.41		A	B
261	909.43		B	B
262	900.41		A	B
263	909.43		A	B
264	885.38	885.30	A	A
265	914.42	457.70	A	A
266	939.45	939.53	A	A
267	929.89	929.40	A	B
268	929.89	929.35	A	A
269	929.89	931.60	A	A
270	927.46	927.35		
271	927.46	927.30		
272	907.50		A	B
273	917.40		A	B
274	917.40		B	C
275	910.41		A	A
276	912.40		B	B
277	914.42		A	B
278	916.41		A	A

279	928.44		A	A
280	906.42		A	A
281	916.41		B	C
282	914.42		A	B
283	910.43		A	A
284	914.42		A	B
285	915.42		A	A
286	996.56		A	B
287	937.48	937.75	A	A
288	912.44	912.30	B	C
289	912.44	912.35	A	A
290	912.44	910.50	A	A
291	912.44	910.45	A	A
292	912.44	912.35	A	A
293	912.44	912.35	A	B
294	912.44	910.50	A	A
295	912.44	910.45	A	A
296	913.43	912.38		
297	843.34		A	B
298	884.39		A	B
299	884.39		A	B
300	896.43		A	B
301	896.43		A	B
302	895.44		A	B
303	892.40		C	B
304	896.43		A	B
305	865.42		A	B
306	883.41		A	B
307	883.41		A	B
308	893.43		A	B
309	893.43		A	B
310	893.43		A	B
311	907.41		A	B
312	884.39		A	B
313	865.42		A	B
314	883.41		A	B
315	883.41		A	B
316	883.41		A	B
317	893.43		A	B
318	883.41		A	B
319	883.41		A	B
320	757.19		A	
321	864.43		A	B
322	843.34		A	B
323	878.41		A	B
324	902.38		A	B
325	897.39		A	B
326	883.41		A	A
327	923.50		A	A
328	923.50		A	B
329	914.87		A	B
330	893.43		B	C
331	895.44		B	B
332	919.39		A	A
333	879.40		A	A
334	865.42		A	B
335	879.40		A	A
336	865.42		A	A

337	907.45		A	B
338	921.44		B	A
339	935.46		A	B
340	923.50		B	
341	894.41		B	B
342	880.43		A	A
343	963.52		A	B
344	907.45		A	C
345	907.45		A	A
346	921.48		A	A
347	897.39		A	A
348	910.45		A	A
349	949.53		A	A
350	921.44		A	A
351	907.45		A	A
352	931.42		B	C
353	893.43		A	A
354	935.51		A	B
355	949.49		A	A
356	935.51		A	A
357	935.46		A	A
358	893.43		A	B
359	949.49		B	B
360	949.49		A	B
361	935.51		A	B
362	949.49		B	A
363	935.51		A	A
364	910.45		A	B
365	935.46		A	B
366	921.48		A	A
367	923.45		B	A
368	907.45		A	B
369	921.48		A	A
370	921.44		B	C
371	907.45		A	C
372	921.44		A	B
373	919.46		A	A
374	919.46		A	A
375	925.44		A	A
376	937.38		A	A
377	921.48		C	A
378	909.43		B	B
379	925.43		A	B
380	916.41		A	B
381	916.41		A	A
382	911.46		A	A
383	900.85		A	A
384	898.42	898.300 [900.30]	A	B
385	898.42	898.300 [900.30]	A	B
386	917.40		A	B
387	909.43		A	B
388	899.41		A	B
389	901.40		A	A
390	919.39		A	A
391	909.43		A	A
392	899.41		A	A

393	939.47		A	A
394	913.43	913.450	A	A
395	913.43	913.450	A	A
396	926.47	926.550	A	A
397	912.44	912.450	A	A
398	898.42	898.200		
399	922.46		B	A
400	925.44		A	A
401	953.50		A	A
402	880.43		A	A
403	853.36		A	B
404	839.34		B	B
405	925.44		A	A
406	925.44		A	B
407	928.44		A	A
408	927.42		C	B
409	928.44		A	A
410	939.47		A	A
411	938.48		A	A
412	929.84		B	B
413	913.39		B	C
414	949.49		A	A
415	896.43		A	A
416	895.44		A	A
417	923.45		A	A
418	949.49		A	A
419	926.43		A	A
420	921.44		A	A
421	923.47		A	A
422	954.48		A	A
423	925.43		A	A
424	912.44	910.200	A	A
425	912.44	912.500	A	A
426	896.40	894.400	A	A
427	923.47	523.300	A	A
428	912.86	912.250	A	A
429	912.86	910.400	A	A
430	926.47	924.450	A	A
431	926.47	924.250	A	A

*DC_{50} (nM) 범위: A<10; 10<=B<50; 50<=C<100; D>=100

**D_{MAX} (%) 범위: A>=70; 50<=B<70; C<50

[1920] BCL6 동원 모이어티 및 E3 리가아제 동원 모이어티를 함유하는 신규한 이작용성 분자가 기술된다. 본 개시의 이작용성 분자는 BCL6을 능동적으로 분해하여, 세포 증식을 강력하게 억제하고 세포자멸사를 유도한다. 본 개시의 이작용성 화합물에 의해 매개되는 단백질 분해는 전통적인 접근법에 의해 “치료되지 않는” 병리학적 단백질을 표적화하는 데 유망한 전략을 제공한다.

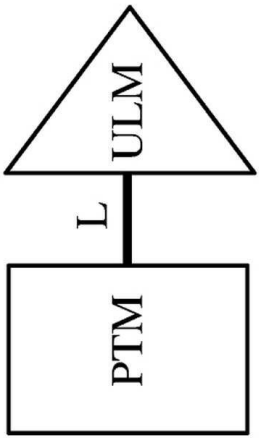
[1921] 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참조, 특허, 출원 중인 특허 출원 및 공개된 특허의 내용물을 본원에 명백하게 참조로서 포함된다.

[1922] 당업자는 본원에 기술된 본 발명의 특정 구현예와 많은 등가물을 통상적인 실험을 사용하여 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다. 본원에서 기술되는 상세한 실시예 및 구현예는 설명의 목적을 위한 예시로서 주어지며, 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 이에 대한 다양한 변형 또는 변경은 당업자에게 제안될 것이고, 이는 본 출원의 사상 및 범위 내에 포함되며 첨부된 청구범위의 범위 내에서 고려될 것이다. 예를 들어, 성분의 상대적인 양은 목적하는 효과를 최적화하기 위해 변경될 수 있고, 부가 성분이 첨가될 수 있고/있거나 유사한 성분들은 기술된 성분 중 하나

이상을 대체할 수 있다. 본 발명의 시스템, 방법 및 절차와 관련된 부가적인 유리한 특징 및 기능은 첨부된 청구범위들로부터 명백해질 것이다. 또한, 당업자는 본원에 기술된 본 발명의 특정 구현예와 많은 등가물을 통상적인 실험을 사용하여 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구범위에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1a



도면1b

