



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0101406
(43) 공개일자 2019년08월30일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7021538</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년12월22일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년07월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/068308</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/119441
국제공개일자 2018년06월28일</p> <p>(30) 우선권주장
62/438,901 2016년12월23일 미국(US)
62/563,494 2017년09월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
아비나스 오퍼레이션, 인코포레이티드
미국 코네티컷 뉴헤이븐 사이언스 파크 5 (우:
06511)</p> <p>에일 유니버시티
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 투 휘트니 애비
뉴</p> <p>(72) 발명자
크루, 앤드류, 피.
미국, 코네티컷 06437, 길퍼드, 윈터베리 로드 2
짐머만, 커트
미국, 코네티컷 06422, 더럼, 스케필드 포인트 로
드 5
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인씨엔에스</p> |
|--|--|

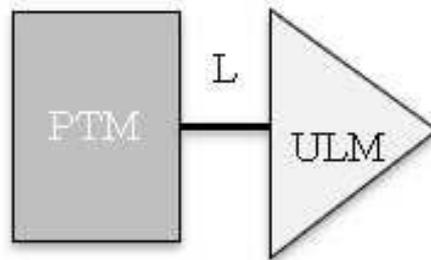
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 EGFR 단백질분해 표적화 키메라 분자 및 관련 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 수용체 티로신 키아아제(RTK) 단백질의 조절제로서 유용성을 갖는 이작용성 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 일 단부 상에 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합되는 리간드를 함유하고, 다른 단부 상에는 표적 단백질에 결합하는 잔기를 함유하는 이작용성 화합물에 관한 것으로서, 표적 단백질은 유비퀴틴 리가아제의 근접에 위치하여 유비퀴틴화를 일으키고, 결과적으로 표적 단백질의 분해(및 억제)를 일으킨다. 본 발명은 표적 단백질의 분해/억제와 관련된 광범위한 약리학적 활성을 보여준다. 표적 단백질의 응집 또는 축적으로부터 기인하는 질환 또는 장애는 본 발명의 화합물 및 조성물로 치료 또는 예방된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 403/14 (2013.01)

C07D 417/04 (2013.01)

(72) 발명자

왕, 징

미국, 코네티컷 06460, 밀퍼드, 엘름 스트리트 25

벨린, 미카엘

미국, 뉴저지 08822, 플레밍턴, 헨드릭 로드 14

동, 한칭

미국, 코네티컷 06443, 메디슨, 오프닝 힐 로드,
248

이센코, 알렉세이

미국, 메사추세츠 02081, 윌폴, 센터 레인 303

치안, 이민

미국, 뉴저지 08536, 플레인스보로, 캐머스 코트 5

크루즈, 크레이그, 엠.

미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 리빙스톤 스트리트 286

제이미-피게로아, 사울

미국, 뉴저지 07950, 모리스 플레인스, 게더링 힐
코트 45

버슬렘, 조지

영국, 켄트 시티13 0알이, 샌드위치, 헤이스팅스
플레이스 2

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학 구조식을 갖는 이작용성 화합물:

PTM-연결기-ULM

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

여기에서, ULM은 폰 히켈-린도우, 세레블론, 마우스 이중-분 동족체2, 또는 IAP로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고;

PTM은 EAI045, 아파티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 다코미티닙, 엘로티닙, 포어티닙, 게페티닙, 이코티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 모데사닙, 네라티닙, 오시머티닙, 파조파닙, 순티닙, 티반티닙, 반데타닙, INCB28060, AMG-458, PF-04217903, PF-02341066, E7050, MK-2461, MBS-777607, JNJ-38877605, ARQ197, GSK/1363089/XL880, XL184, 이들의 유사체, 유도체, 다형체 또는 용매화물로부터 선택되는 소분자 수용체 티로신 키나아제(RTK) 단백질 표적화 잔기이고;

연결기(L)은 결합 또는 PTM 및 ULM을 공유 결합시키는 화학적 연결 잔기임.

청구항 2

하기 화학 구조식을 갖는 이작용성 화합물:

PTM-연결기-ULM

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

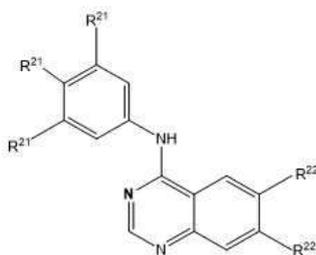
여기에서, ULM은 폰 히켈-린도우, 세레블론, 마우스 이중-분 동족체2, 또는 IAP로부터 선택되는 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고;

PTM은 잔기를 표적화하는 소분자 수용체 티로신 키나아제(RTK) 단백질이고;

연결기(L)은 결합 또는 PTM 및 ULM을 공유 결합시키는 화학적 연결 잔기임.

청구항 3

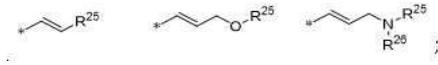
제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 I을 포함하는 조성물.



여기에서, 각각의 R²¹은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 알키닐, 알콕시, 아릴메틸옥시 및 헤테로아릴메틸옥시로부터 독립적으로 선택되고(상기 아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

각각의 R²²은 H, N, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 메톡시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 푸란, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(상기 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노, 또는 R⁹⁹SO₂(CH₂)_nNHCH₂-

(R^{99} 는 알킬이고, s 는 0과 3 사이의 정수임), $-OR^{23}$ 또는 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{23} 은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않는 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있고, R^{24} 는 다음의 기로부터 선택됨):

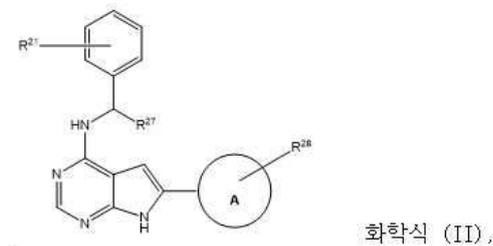


R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 4

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 II를 포함하는 조성물.



여기에서, R^{21} 은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시 및 헤테로아릴알킬옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기이고(상기 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

R^{27} 은 H, 알킬, 히드록시알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

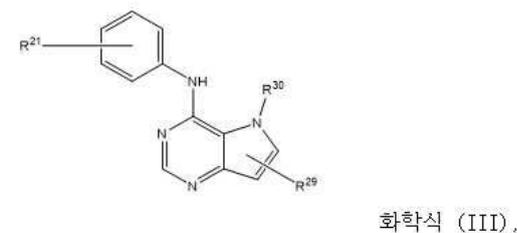
A는 아릴, 페닐, 또는 헤테로아릴이고;

R^{28} 은 H, O, N, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 5

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 III를 포함하는 조성물.



여기에서, R^{21} 은 H, 할로젠, Cl, F, C1-C6 알킬, 할로알킬, 알키닐, 알콕시, 아릴메틸옥시, 시아노, 및 헤테로아릴메틸옥시로부터 선택되고(상기 아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

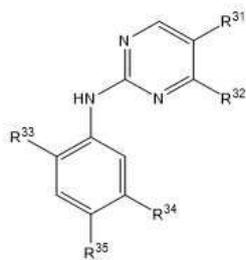
R²⁹는 H, 할로젠, 아릴 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기이고;

R³⁰은 H, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고(상기 알킬은 선택적으로 -NHC(O)- 또는 -C(O)NH-기에 의해 차단될 수 있고, 2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않음),

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 6

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 IV를 포함하는 조성물.



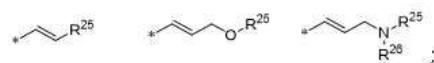
화학식 (IV)

여기에서, R³¹은 H, 할로젠, Cl, 알킬, 할로알킬, CF₃, 알콕시, 히드록실, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 인돌, 피라졸, 이미다졸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 선택되고(상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

R³²는 H, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴, 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴, 및 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬에 추가로 선택적으로 융합된 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 또는 할로알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨);

R³³은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

R³⁴는 H, O, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 아미노, 아미도, C2-C6 알킨, 알콕시, 시아노 또는 -NHC(O)R²⁴(R²⁴는 아래의 기로부터 선택됨)로부터 선택되고:



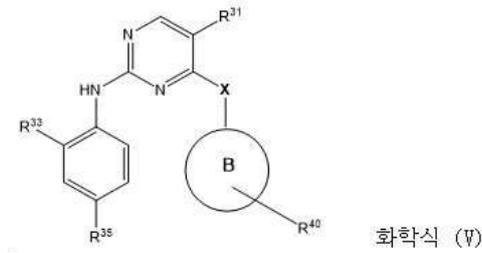
R²⁵ 및 R²⁶은 H, N, N(CH₂)₁₋₃, 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고(R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 선택적으로 헤테로시클로알킬을 형성함);

R³⁵는 -OR³⁶ 및 -NR^{37,38}로부터 선택되고(R³⁶은 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되며, 2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않고, R³⁷ 및 R³⁸은 H, 알킬, -NR^{37,38}로부터 독립적으로 선택되거나, -NR^{37,38}은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리를 나타냄),

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 7

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 V를 포함하는 조성물.



여기에서, R³¹은 H, 할로젠, Cl, 알킬, 할로알킬, CF₃, 알콕시, 히드록실, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 인돌, 피라졸, 이미다졸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 선택되고(상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

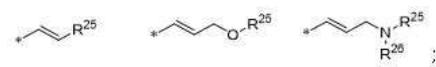
R³³은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

R³⁵는 -NR³⁷R³⁸(R³⁷ 및 R³⁸은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택됨)이거나, -NR³⁷R³⁸은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 -C(O)R³⁹(R³⁹는 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고(후자의 경우 상기 헤테로시클로알킬의 헤테로원자는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 X로부터 분리됨);

X는 O, S 또는 NH이고;

R⁴⁰은, B의 고리 질소에 부착될 경우, -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴이고(R²⁴는 다음의 기로부터 선택됨):

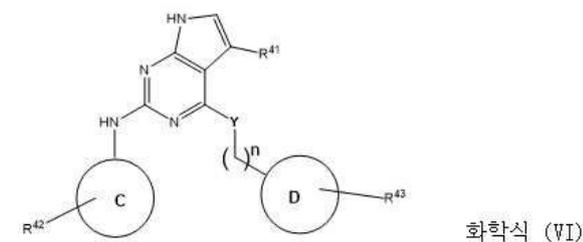


R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 8

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 VI를 포함하는 조성물.



여기에서 R⁴¹은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시 및 시아노로부터 선택되고;

R⁴²는 H, 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 이미다졸, 피라졸, 피롤, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시

아노로부터 선택되는 1 내지 2 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

C는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

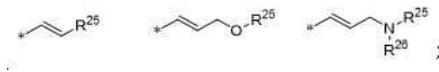
D는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들어, S, O 또는 N으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8-원 아릴 또는 헤테로아릴)이고;

Y는 결합, O, S 또는 NH이고;

n은 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

R⁴³은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노, D의 고리 질소에 부착될 경우에는 -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

R²⁴는 다음의 기로부터 선택되고:

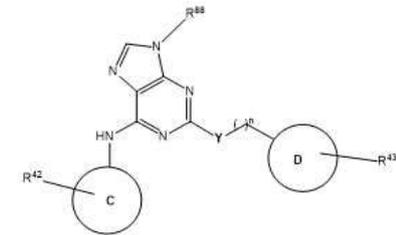


R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 9

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 VII를 포함하는 조성물.



화학식 (VII)

여기에서, R⁴²는 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

C는 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어 이미다졸, 피라졸, 피롤)이고;

D는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

Y는 결합, O, S 또는 NH이고;

n은 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

R⁴³은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있거나, R⁴³ 치환기 중

하나는 D의 고리 질소에 부착될 경우 $-NHC(O)R^{24}$, 또는 $-C(O)R^{24}$ 일 수 있음);

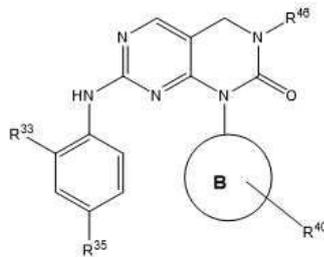
R^{24} 는 전술한 바와 같고;

R^{88} 은 수소 또는 알킬이고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 10

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 VIII를 포함하는 조성물.



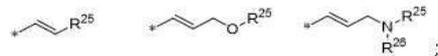
화학식 (VIII)

R^{33} 은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

R^{35} 는 $-NR^{37}R^{38}$ (R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택됨)이거나, $-NR^{37}R^{38}$ 은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 는 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R^{40} 은, B의 고리 질소에 부착될 경우, $-NHC(O)R^{24}$, 또는 $-C(O)R^{24}$ 이고(R^{24} 는 다음의 기로부터 선택됨):



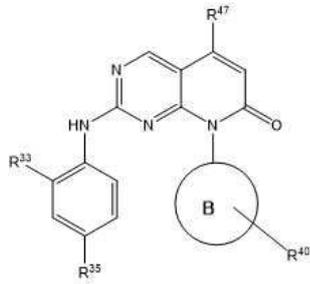
R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

R^{46} 은 H, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고(2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않고, 상기 아릴 및 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음),

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 11

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 IX를 포함하는 조성물.



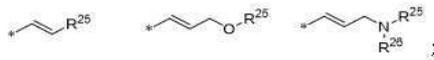
화학식 (IX)

R³³은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

R³⁵는 -NR³⁷R³⁸ (R³⁷ 및 R³⁸은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택됨)이거나, -NR³⁷R³⁸은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 -C(O)R³⁹ (R³⁹는 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R⁴⁰은, B의 고리 질소에 부착될 경우, -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴이고(R²⁴는 다음의 기로부터 선택됨):



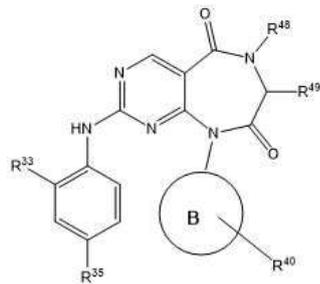
R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

R⁴⁷은 H 또는 알칼로부터 선택되고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 12

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 X를 포함하는 조성물.



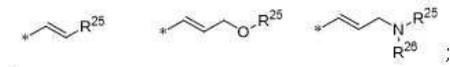
화학식 (X)

R³³은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

R³⁵는 -NR³⁷R³⁸ (R³⁷ 및 R³⁸은 H 또는 알킬로부터 독립적으로 선택됨)이거나, -NR³⁷R³⁸은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 -C(O)R³⁹ (R³⁹는 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

B는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

R⁴⁰은, B의 고리 질소에 부착될 경우, -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴이고(R²⁴는 다음의 기로부터 선택됨):



R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

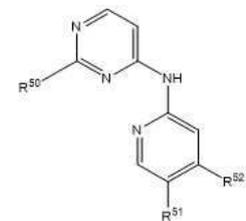
R⁴⁸은 H 또는 알칼로부터 선택되고;

R⁴⁹은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 13

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XI를 포함하는 조성물.



화학식 (XI)

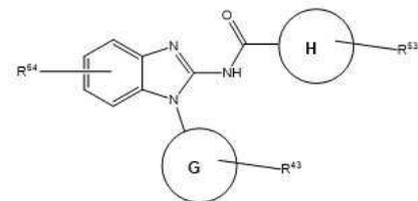
여기에서 R⁵⁰은 알킬, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬이고(상기 시클로알킬 또는 상기 헤테로시클로알킬은 추가로 할로젠, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노로 선택적으로 치환되며, 임의의 2개의 헤테로원자는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리됨);

R⁵¹은 수소이고, R⁵²는 -NHC(O)R⁵³(R⁵³은 아릴 또는 알킬, 할로젠, 알콕시, 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴임)이거나, R⁵¹ 및 R⁵²는 함께 취해져 5 또는 6원 아릴, 또는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 알콕시, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 구성하고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 14

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XII를 포함하는 조성물.



화학식 (XII)

여기에서 G는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이고;

H는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R⁴³은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아

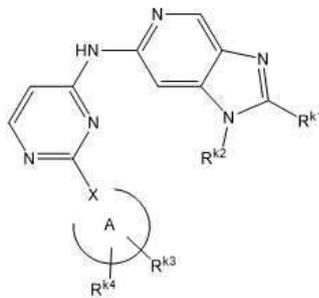
미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있거나, R^{43} 치환기 중 하나는 **G**의 고리 질소에 부착될 경우 $-NHC(O)R^{24}$, 또는 $-C(O)R^{24}$ 일 수 있음);

R^{53} 및 R^{54} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, Cl, F, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 히드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고(상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음),

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 15

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XIII를 포함하는 조성물.



화학식 (XIII)

여기에서 **A**는 1 내지 7개의 헤테로원자를 포함하는 포화 또는 불포화 4-8 원자 카보고리형 또는 헤테로고리형 고리이고;

R^{k1} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 아킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환됨);

R^{k2} 는 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 아킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환됨);

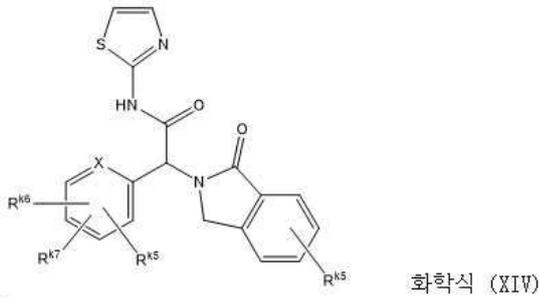
R^{k3} 및 R^{k4} 는 H, 히드록실, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴, $-SO_2R^{k2}$, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고(상기 히드록실, 상기 알킬, 상기 아릴 또는 상기 알콕시는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

X는 고리 내의 이웃하는 원자에 대한 이중 결합은 갖는 N 또는 CH 또는 C이고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 16

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XIV를 포함하는 조성물.



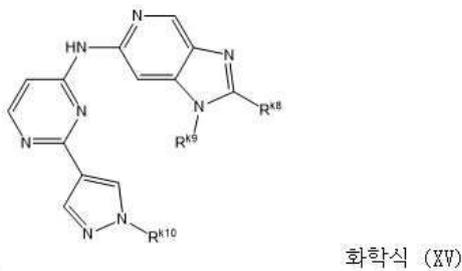
여기에서 R^{k5} , R^{k6} 및 R^{k7} 은 H, 알킬, 알킨, 알콕시, 히드록실, 시아노, 또는 할로젠, Cl, 또는 F로부터 독립적으로 선택되고(상기 알킬 또는 상기 알콕시는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

X는 N 또는 CH이고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 17

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XV를 포함하는 조성물.



여기에서, R^{k8} 은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 알킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환될 수 있음);

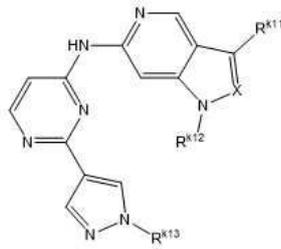
R^{k9} 은 H, 알킬, 또는 시클로알킬로부터 선택되고(상기 알킬 또는 상기 시클로알킬은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환됨);

R^{k10} 은 H, 알킬, 알킬술폰, 알킬카복사미드 또는 아릴로부터 선택되고(상기 알킬 또는 상기 아릴은 알킬, 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환됨),

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 18

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XVI를 포함하는 조성물.



화학식 (XVI)

여기에서, R^{k11} 은 H, 알킬, 알콕시, $-C(O)NHR$ (R 은 H, 알킬, 시클로알킬, 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{k12} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 아킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환됨);

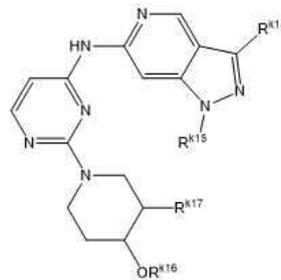
R^{k13} 은 H, 알킬, $-C(O)NHR$, $C(O)R$, $S(O)_2R$ 로부터 선택되고(R 은 H, 알킬, 시클로알킬이고, 알킬, 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

X 는 N 또는 CH이고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 19

제1항 또는 제2항 중 어느 한 항에 있어서, PTM은 하기 일반 화학식 XVII를 포함하는 조성물.



화학식 (XVII)

여기에서, R^{k14} 는 H, N, 알킬, 알콕시, $-C(O)NHR$ (R 은 H, 알킬, 시클로알킬, 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

R^{k15} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(상기 아킬, 상기 아릴 또는 상기 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨);

R^{k16} 은 H, 알킬, 또는 시클로알킬로부터 선택되고(알킬, 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨);

R^{k17} 은 H, 할로젠, CN으로부터 선택되고,

상기 PTM은 연결기(L)을 통해 상기 ULM에 결합됨.

청구항 20

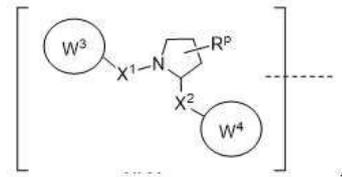
제3항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 R기에 결합되는, 화합물.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 PTM은 도 2의 실시예 1 내지 실시예 351의 화합물로부터 선택되는 PTM이되, 상기 PTM은 상기 연결기(L) 또는 ULM에 공유 결합되는, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 하기 화학적 구조로 대표되는 폰 히펠-린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)인, 화합물.



여기에서,

X^1 , X^2 는, 결합부, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO_2 의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

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

R^P 는 H, 할로, -OH, C_{1-3} 알킬, C=O로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 0, 1, 2 또는 3개의 기이고;

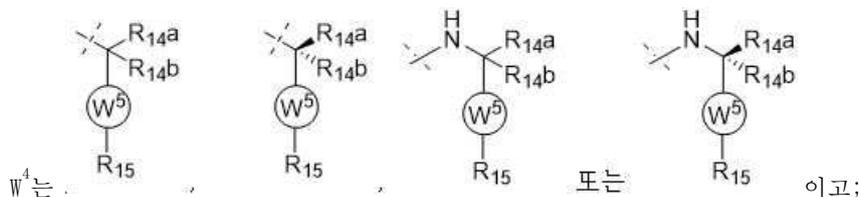
W^3 는 선택적으로 치환된 $-N(R^{1a}R^{1b})X^3$, 선택적으로 치환된 $-N(R^{1a}R^{1b})$, 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

X^3 는 C=O, R^1 , R^{1a} , R^{1b} 이고;

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

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

n은 0 내지 6이고;



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

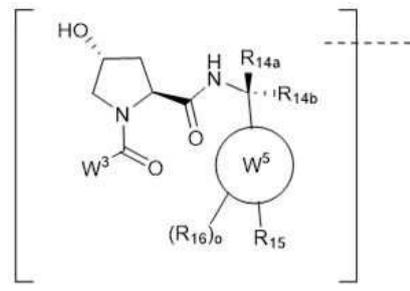
W⁵는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

R₁₅는 H, 할로젠, CN, OH, NO₂, N R_{14a}R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}COR_{14b}, SO₂NR_{14a}R_{14b}, NR_{14a} SO₂R_{14b}, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

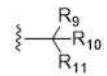
점선은 PTM의 부착 지점, 또는 상기 PTM을 상기 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기를 나타냄.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, ULM은 하기 화학적 구조로 대표되는 폰 히펠-린도우(VHL) 리가아제-결합 잔기(VLM)인, 화합물.



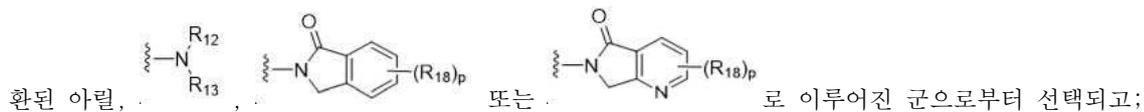
여기에서,



W³는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₉ 및 R₁₀ 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R₉, R₁₀ 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

R₁₁은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치



R₁₂는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

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

W⁵는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

R₁₅는 H, 할로젠, CN, OH, NO₂, N R_{14a}R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}COR_{14b}, SO₂NR_{14a}R_{14b}, NR_{14a} SO₂R_{14b}, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 또는 선택적으로 치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁₆은 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕

시의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

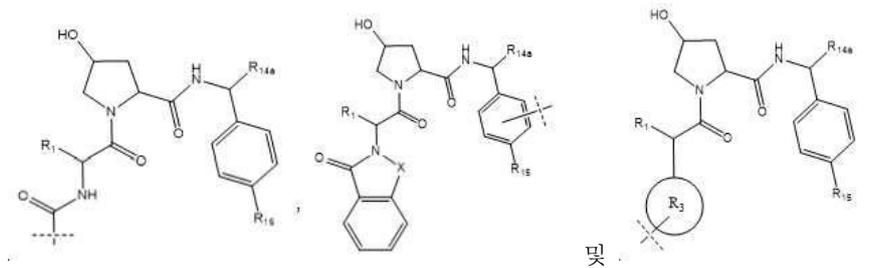
o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

R₁₈은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고, 점선은 PTM의 부착 지점, 또는 PTM을 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기를 나타냄.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식으로 이루어진 군로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는, 화합물.



여기에서,

R₁은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

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

R₁₅는 H, 할로젠, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

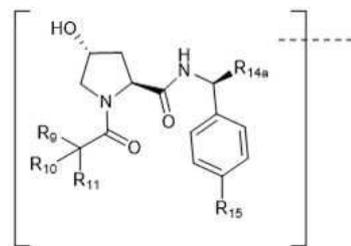
X는 C 또는 C=O이고;

R₃는 선택적으로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고;

점선은 적어도 하나의 PTM의 부착 지점, 또는 PTM을 상기 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기를 나타냄.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 하기 화학 구조식에 따른 기를 포함하는, 화합물.

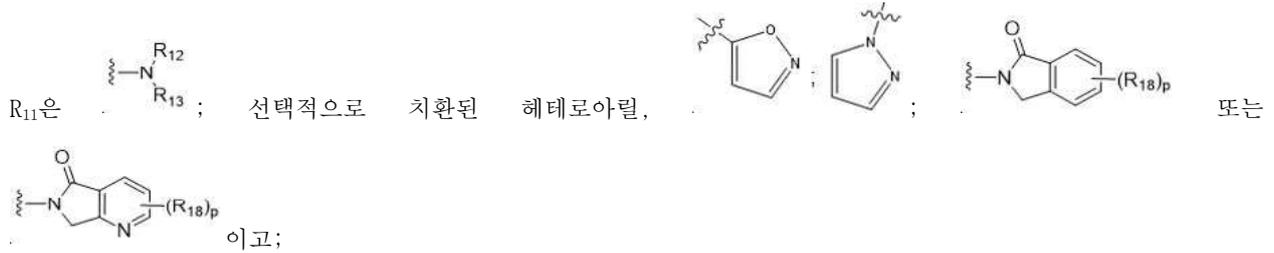


여기에서,

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

R₉는 H이고;

R₁₀은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;



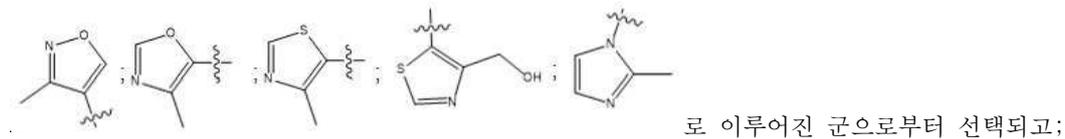
p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

각각의 R₁₈은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

R₁₂는 H, C=O이고;

R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

R₁₅는 H, 할로겐, Cl, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴,



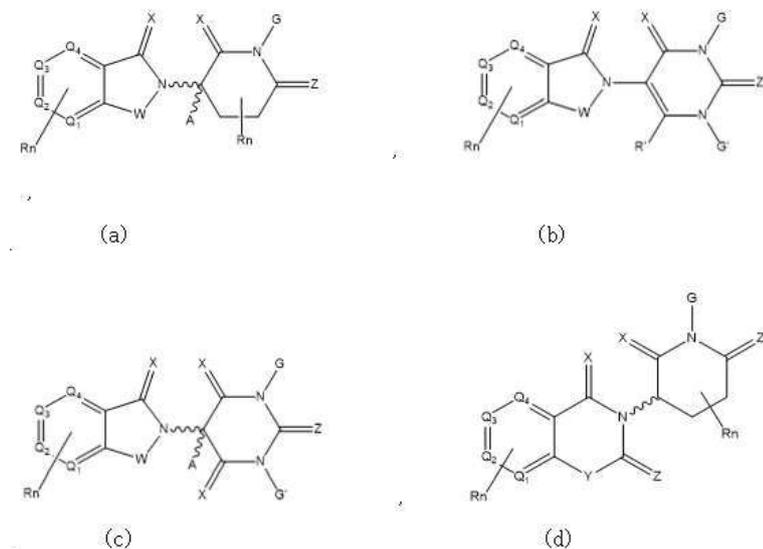
점선은 적어도 하나의 PTM의 부착 지점, 또는 적어도 하나의 PTM을 상기 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기를 나타냄.

청구항 26

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 이들의 유사체, 이들의 이소체, 또는 이들의 유도체로부터 으로부터 선택되는 세레블론 E3 리가아제-결합 잔기(CLM)이되, 상기 ULM은 연결기(L)을 통해 상기 PTM에 결합되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는, 화합물.



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

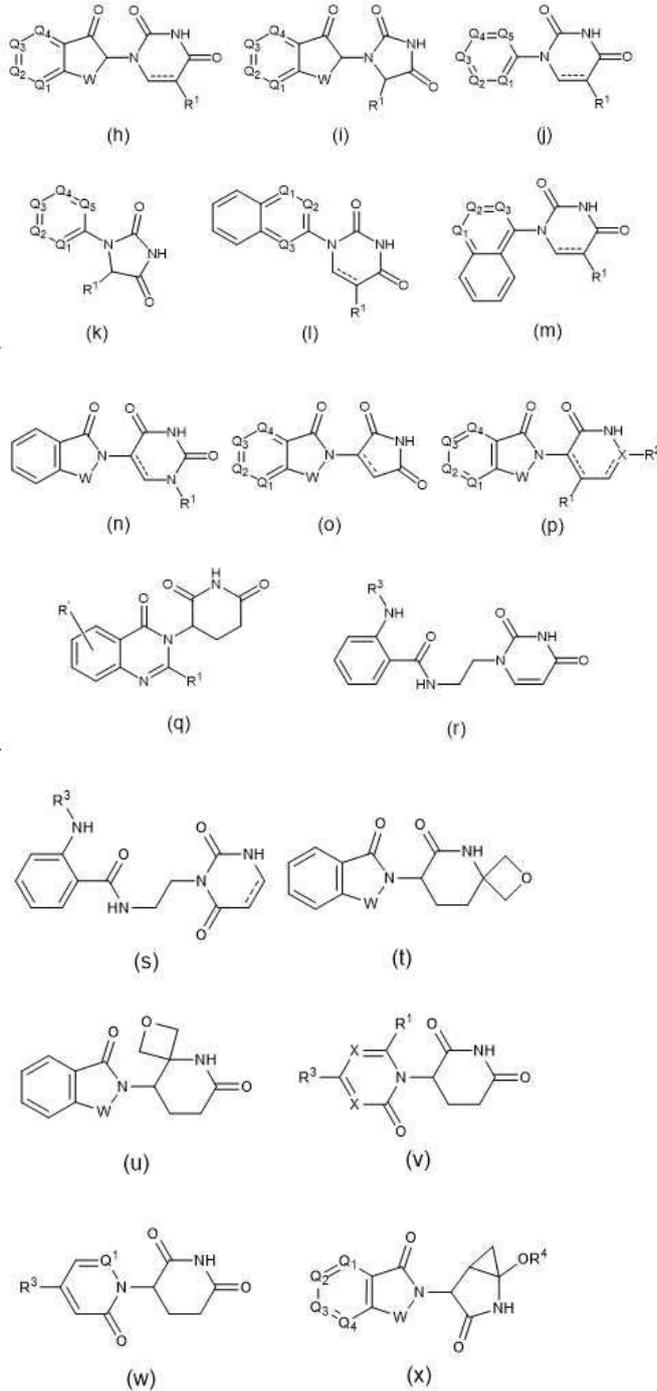
R은 독립적으로 H, 메틸, 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

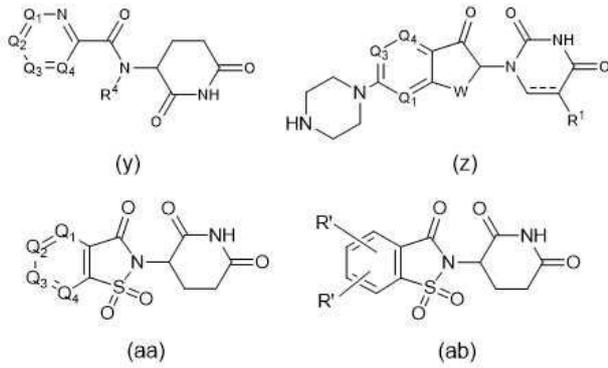
~ 는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합부를 나타내고;

Rn은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택된 작용기 또는 작용원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는 상기 PTM, 또는 화학적 연결기(L)에 공유 결합되도록 변형됨.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CLM은 하기 화학 구조식으로 대표되는, 화합물.





여기에서,

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R¹은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R²는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF₂, CF₃, CHO의 군으로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R³는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R⁴는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R⁵는 H 또는 저급 알킬이고;

화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;

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

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

(화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;

상기 CLM은 상기 PTM, 또는 화학적 연결기(L)에 공유 결합됨.

청구항 30

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리딘, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피리디논, 및 치환된 이소퀴놀리논으로 선택되는 화학적 잔기를 갖는 마우스 이중분 2 E3 유비퀴틴 리가아제(MDM2) 결합 잔기이되, 상기 MLM은 상기 PTM, 또는 화학적 연결기(L)에 공유 결합되는, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ULM은 아미노산 알라닌(A), 발린(V), 프롤린(P), 및 이소류신(I) 또는 그의 비천연 모방체를 포함하는 E3 유비퀴틴 리가아제(IAP) 결합 잔기(ILM) 세포사멸 억제제이되, 상기 ILM은 상기 PTM, 또는 화학적 연결기(L)에 공유 결합되는, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 ULM은 AVPI 테트라캡티트 단편 또는 그의 유도체를 포함하는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ILM)인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 하기 화학식으로 대표되는 화학적 구조 단위를 포함하는, 화합물:



여기에서,

(A^L)_q는 ULM, PTM 잔기, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결되는 기이고;

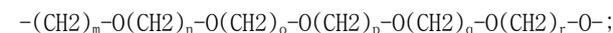
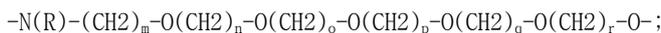
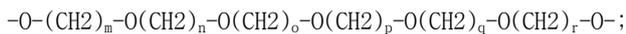
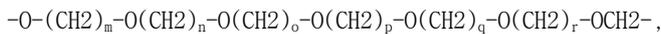
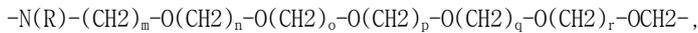
q는 1 이상의 정수이고,

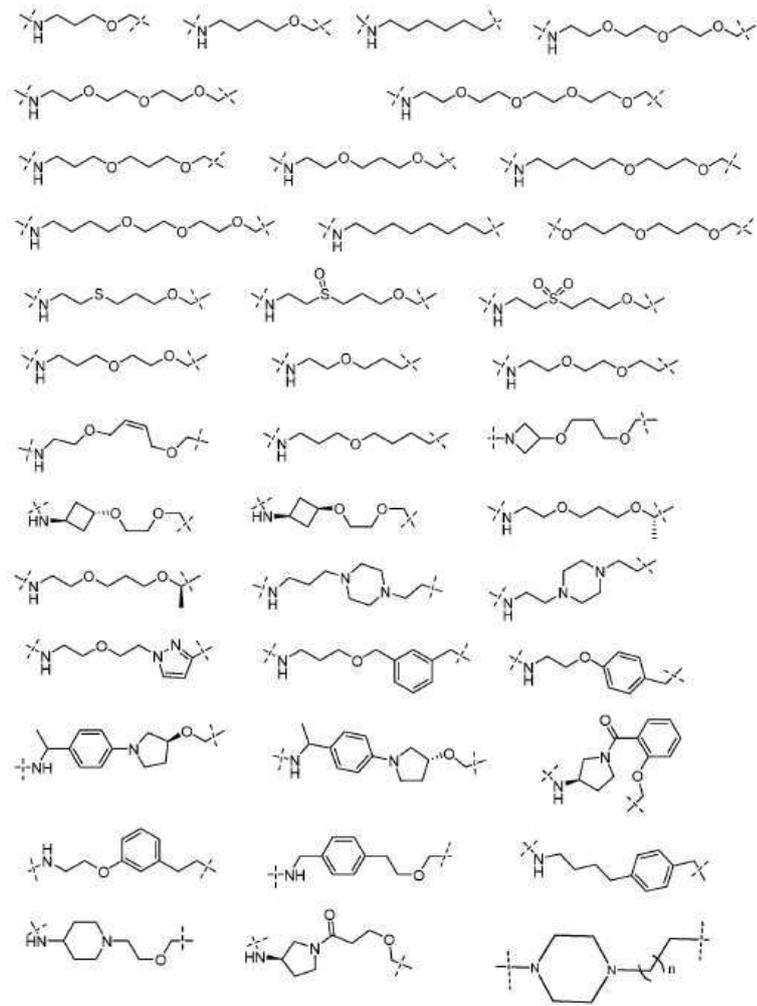
각각의 A^L은, 결합, CR^{L1}R^{L2}, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{L4}, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, SiR^{L1}R^{L2}, P(O)R^{L1}, P(O)OR^{L1}, NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}, NR^{L3}C(=NCN), NR^{L3}C(=CNO₂)NR^{L4}, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₁시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₁헤테로시클릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2} 기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2}는 각각 독립적으로 다른 기에 선택적으로 연결되어 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성하고, 0 내지 4개의 R^{L5} 기로 선택적으로 치환 됨);

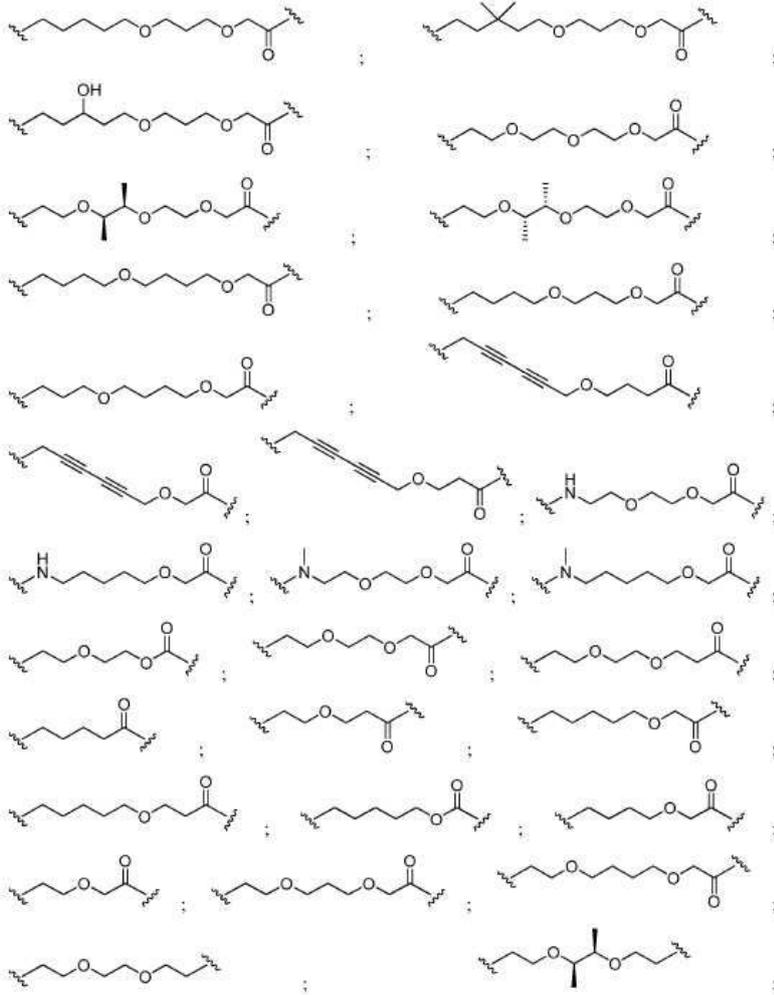
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}은 각각 독립적으로, H, 할로, C₁₋₈알킬, OC₁₋₈알킬, SC₁₋₈알킬, NHC₁₋₈알킬, N(C₁₋₈알킬)₂, C₃₋₁₁시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₁₁헤테로시클릴, OC₁₋₈시클로알킬, SC₁₋₈시클로알킬, NHC₁₋₈시클로알킬, N(C₁₋₈시클로알킬)₂, N(C₁₋₈시클로알킬)(C₁₋₈알킬), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈알킬, P(O)(OC₁₋₈알킬)(C₁₋₈알킬), P(O)(OC₁₋₈알킬)₂, CC-C₁₋₈알킬, CCH, CH=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=C(C₁₋₈알킬)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈알킬)₃, Si(OH)(C₁₋₈알킬)₂, COC₁₋₈알킬, CO₂H, 할로젠, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈알킬, SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, SONHC₁₋₈알킬, SON(C₁₋₈알킬)₂, CONHC₁₋₈알킬, CON(C₁₋₈알킬)₂, N(C₁₋₈알킬)CONH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)CON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH(C₁₋₈알킬), NHCON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈알킬)SO₂NH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈알킬), NH SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, NH SO₂NH₂임.

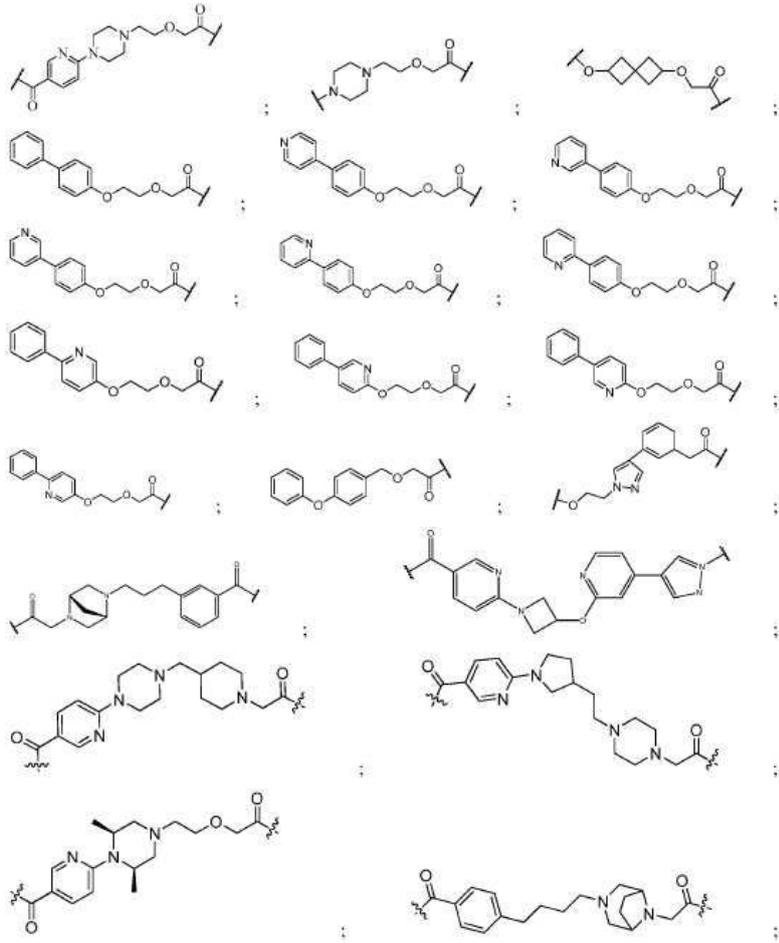
청구항 34

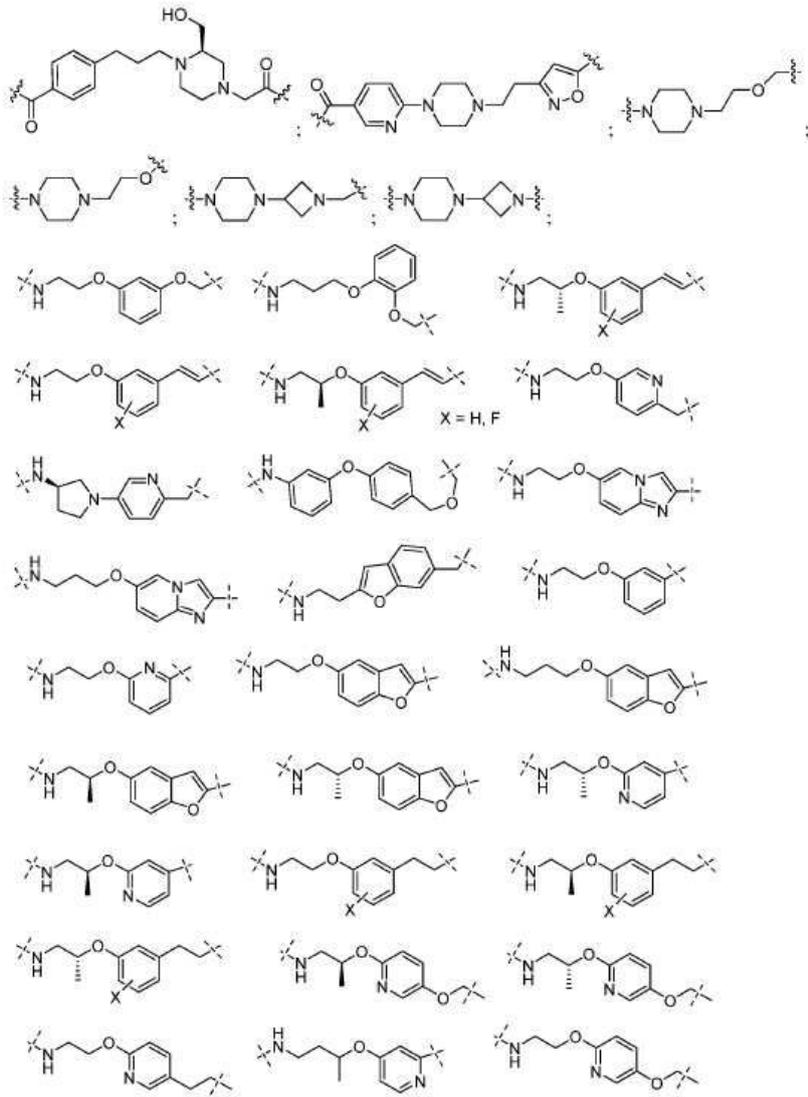
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 다음으로부터 선택되는 일반적인 구조로 대표되는 기를 포함하는, 화합물.

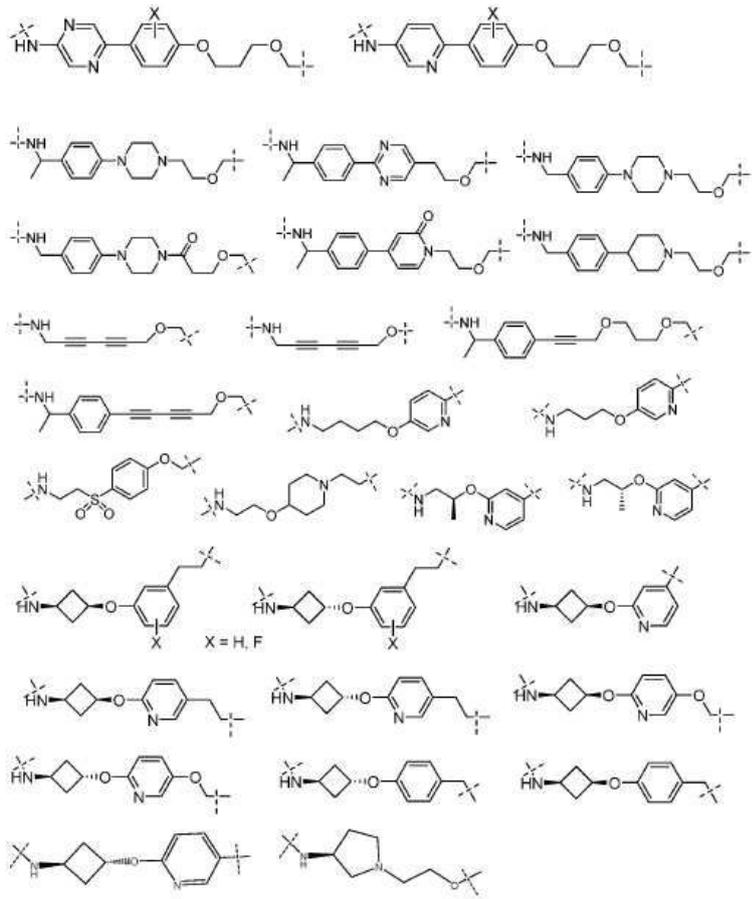


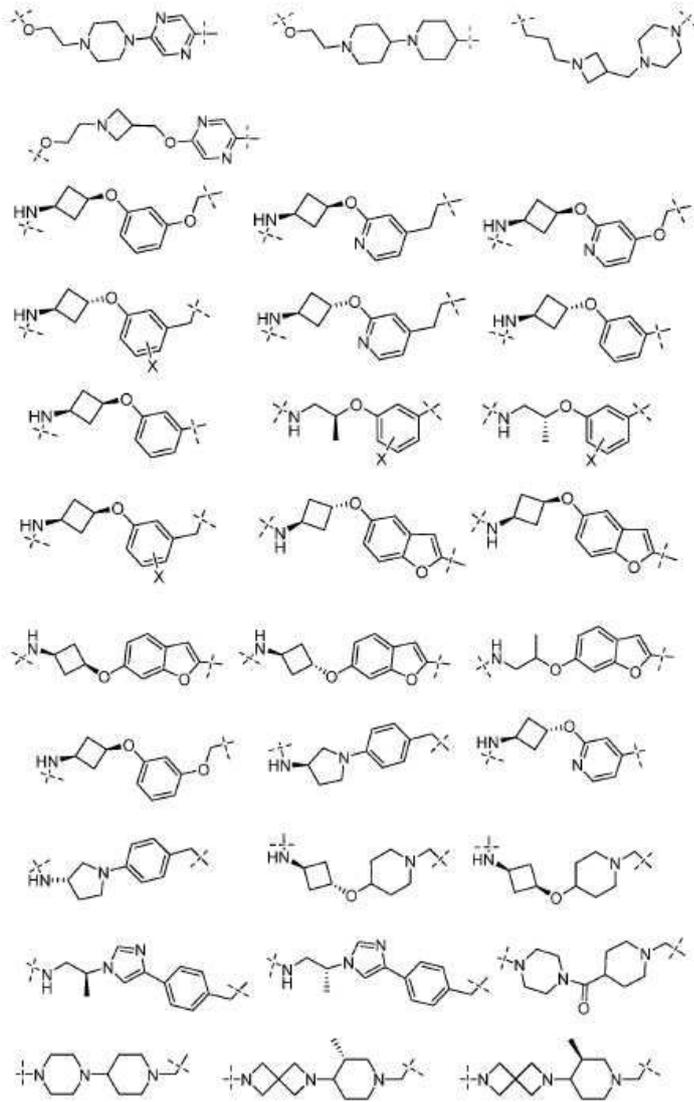


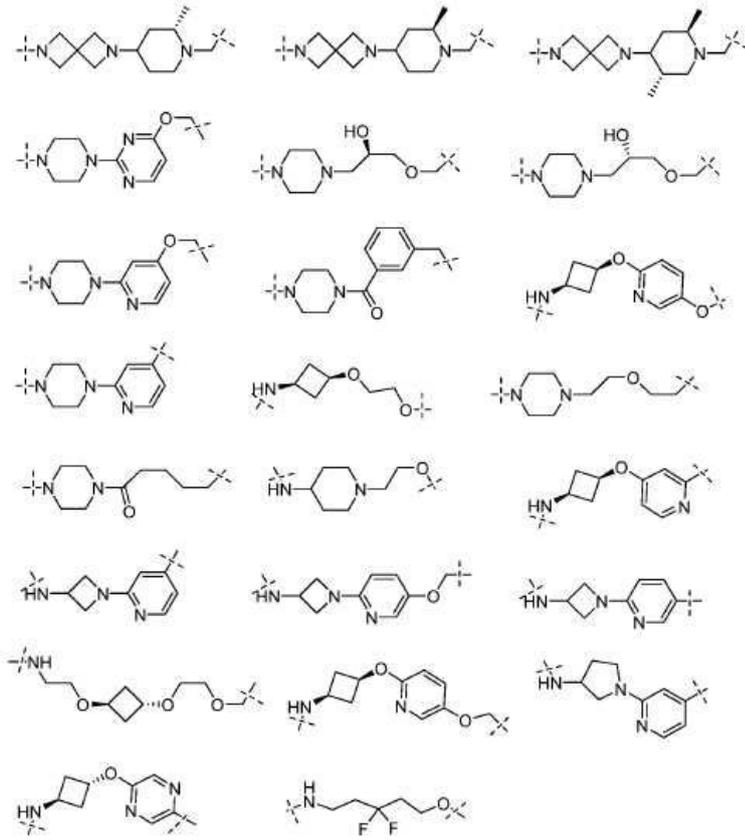






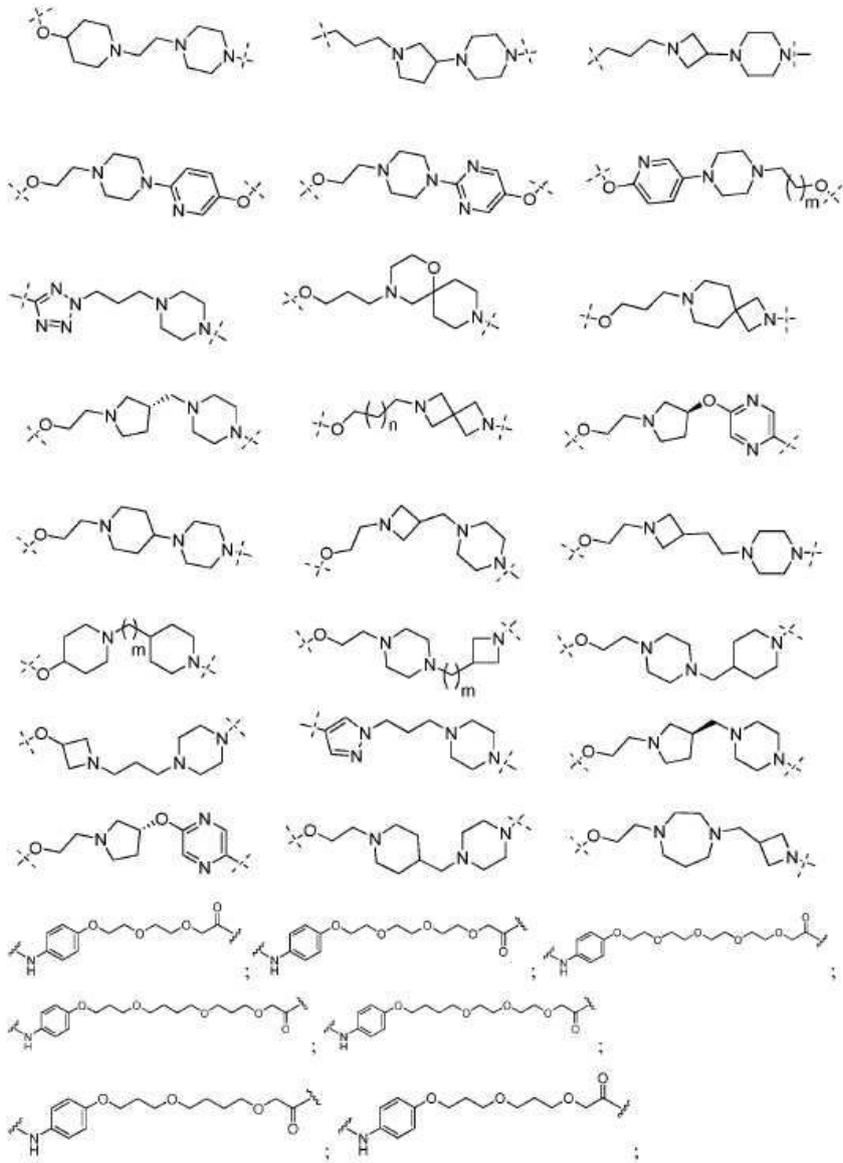


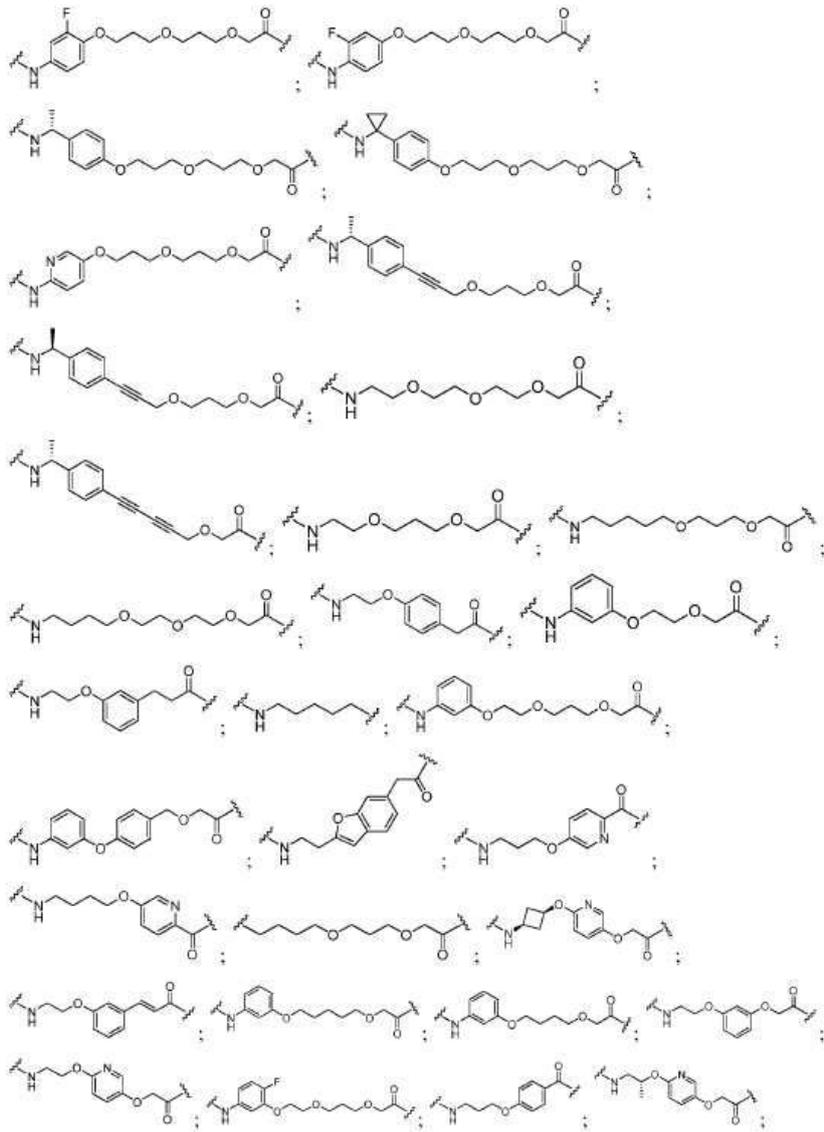


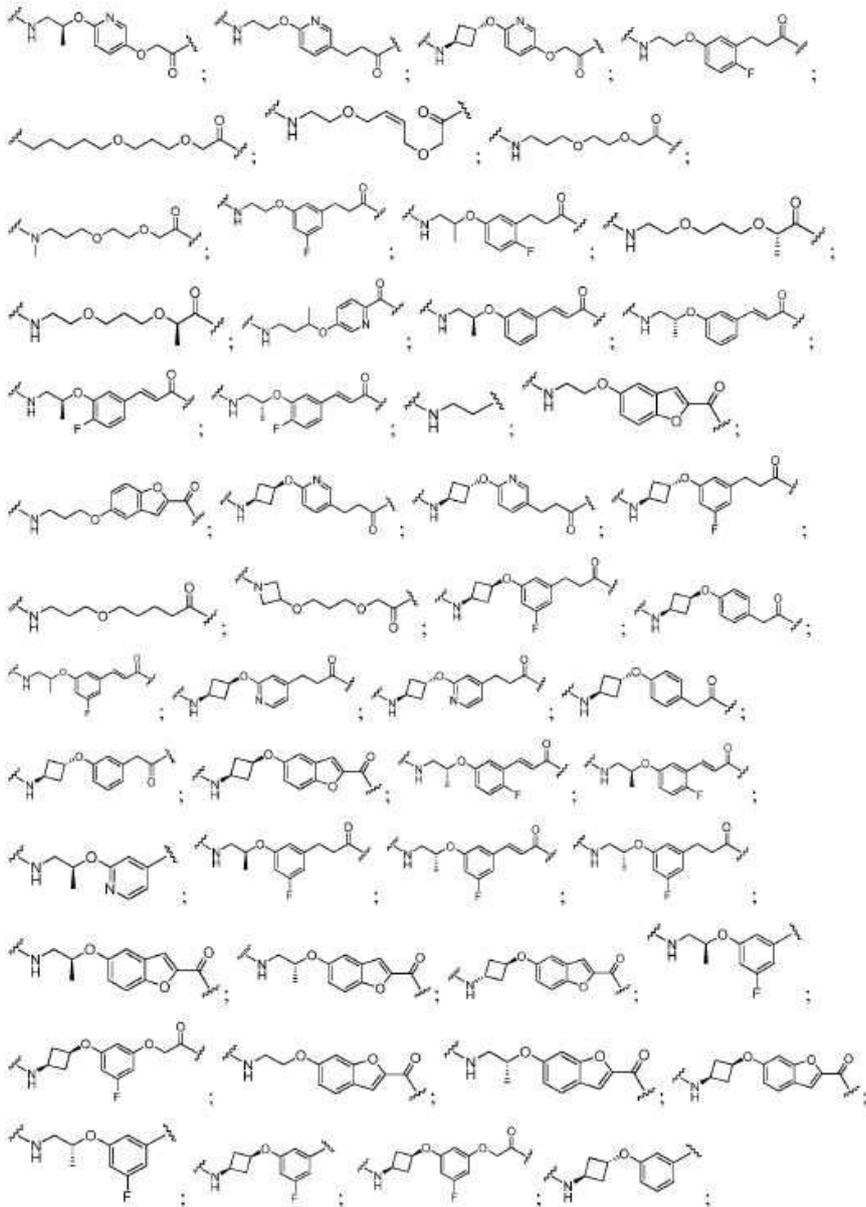


청구항 35

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 다음의 기로부터 선택되는, 화합물.







;

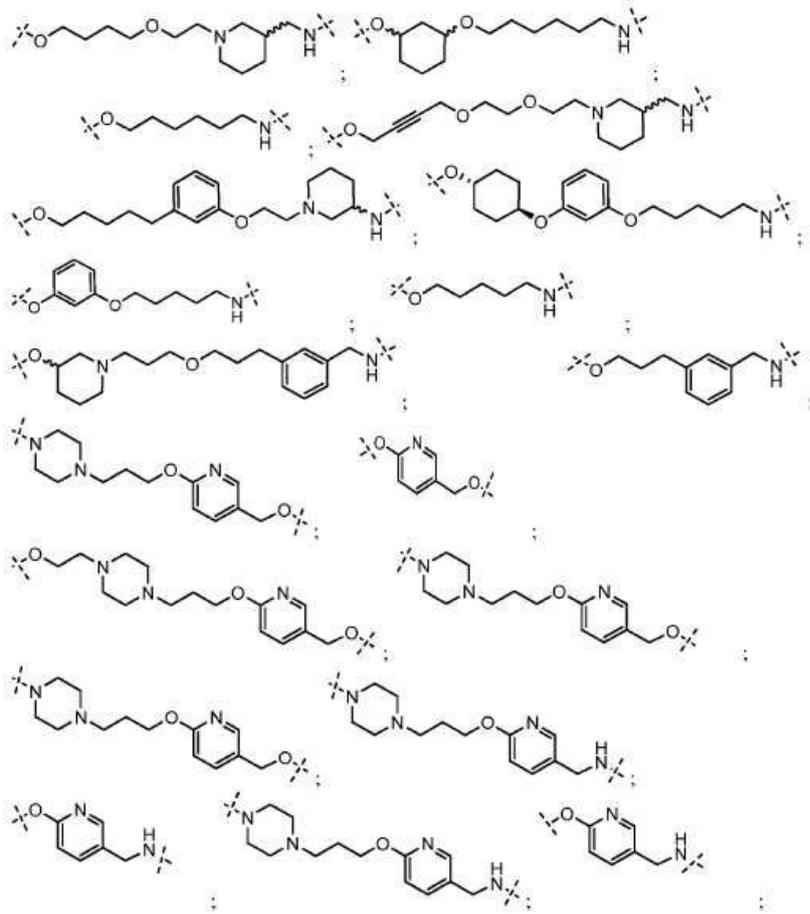
 ;

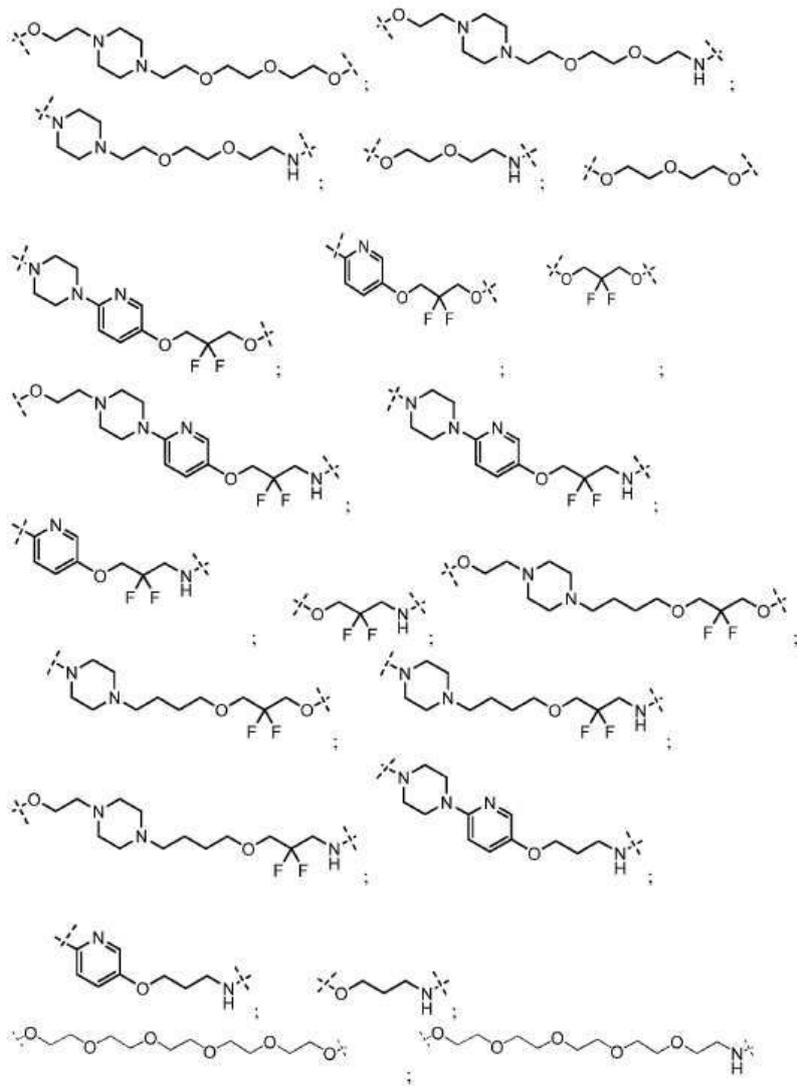
 및

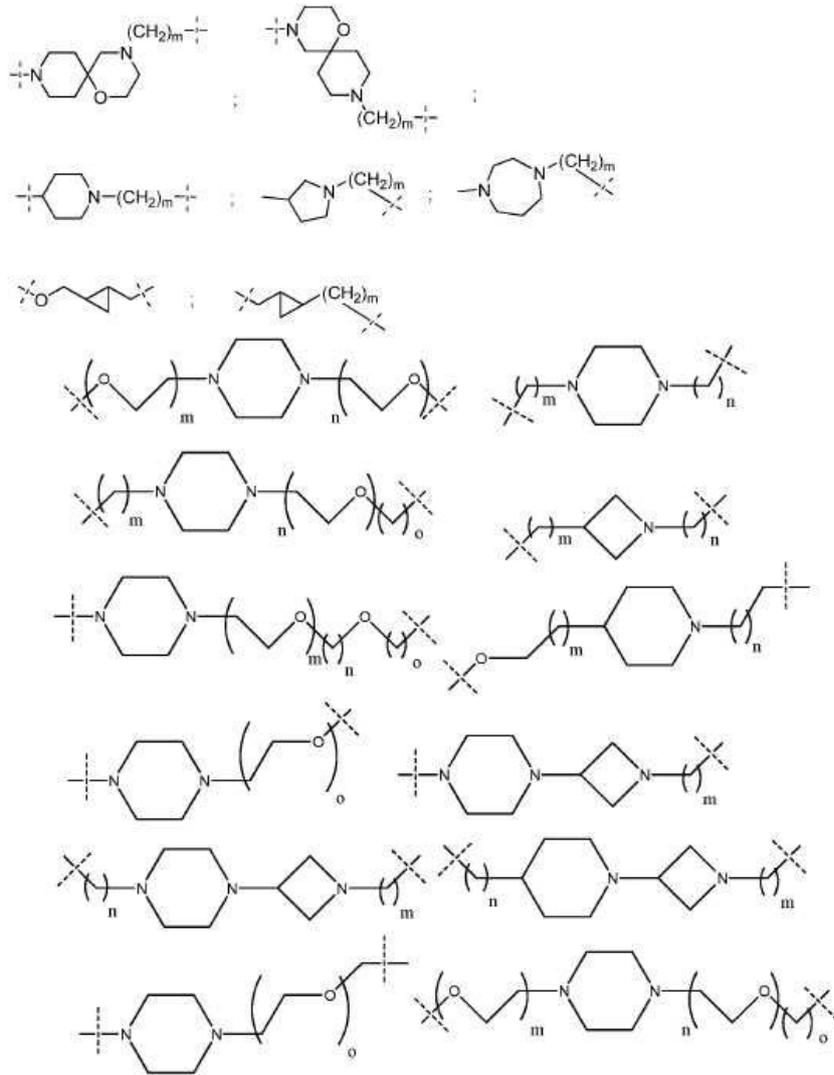
 , 여기서 각각의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6로부터 선택됨.

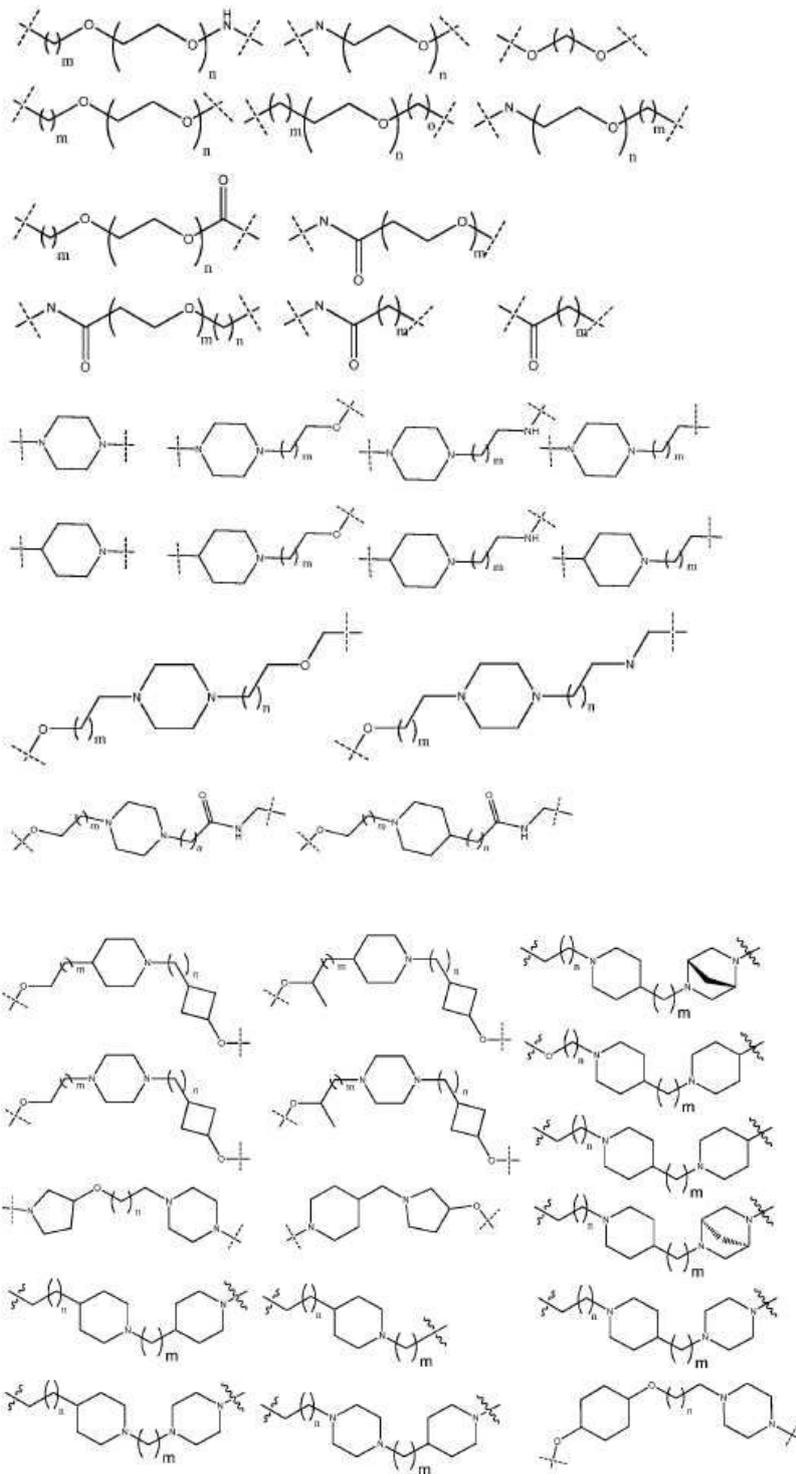
청구항 36

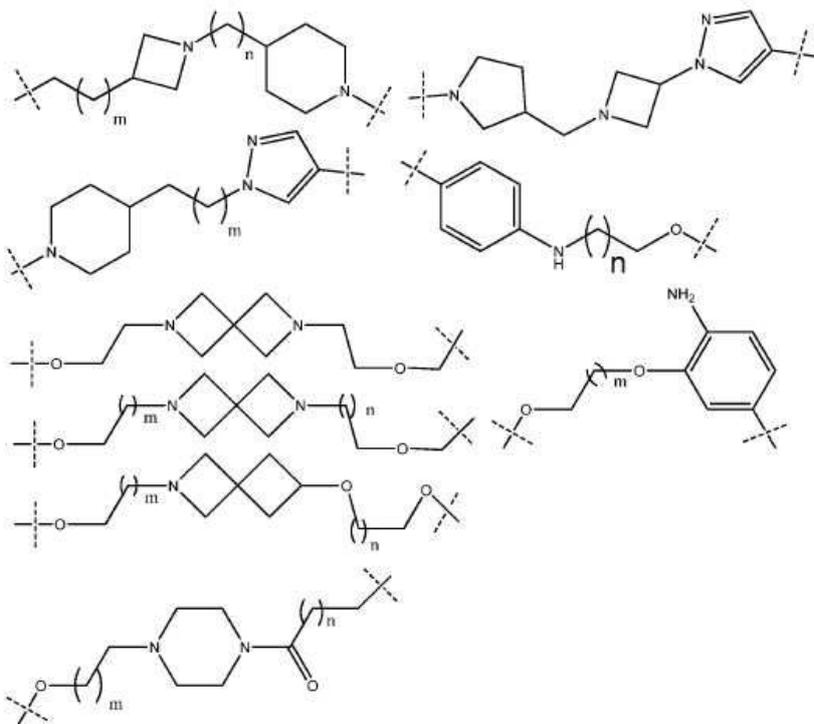
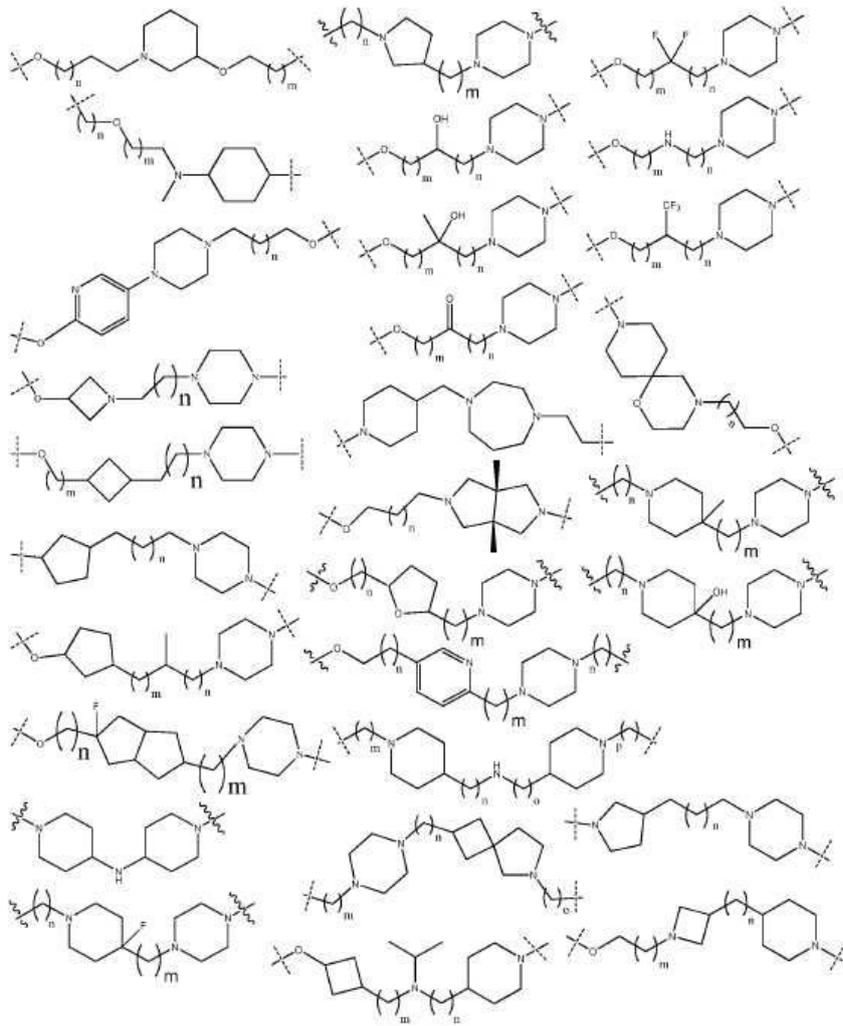
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 다음의 기로부터 선택되는, 화합물.

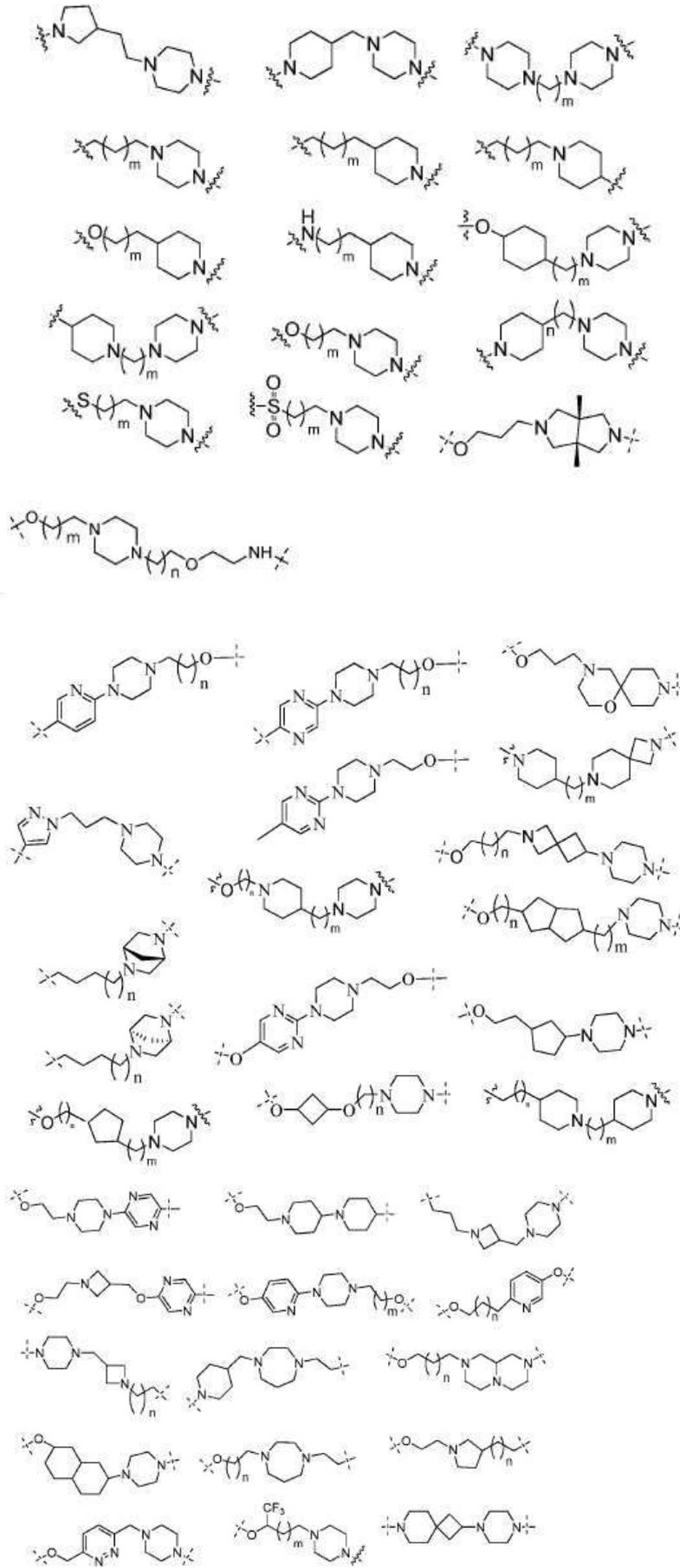


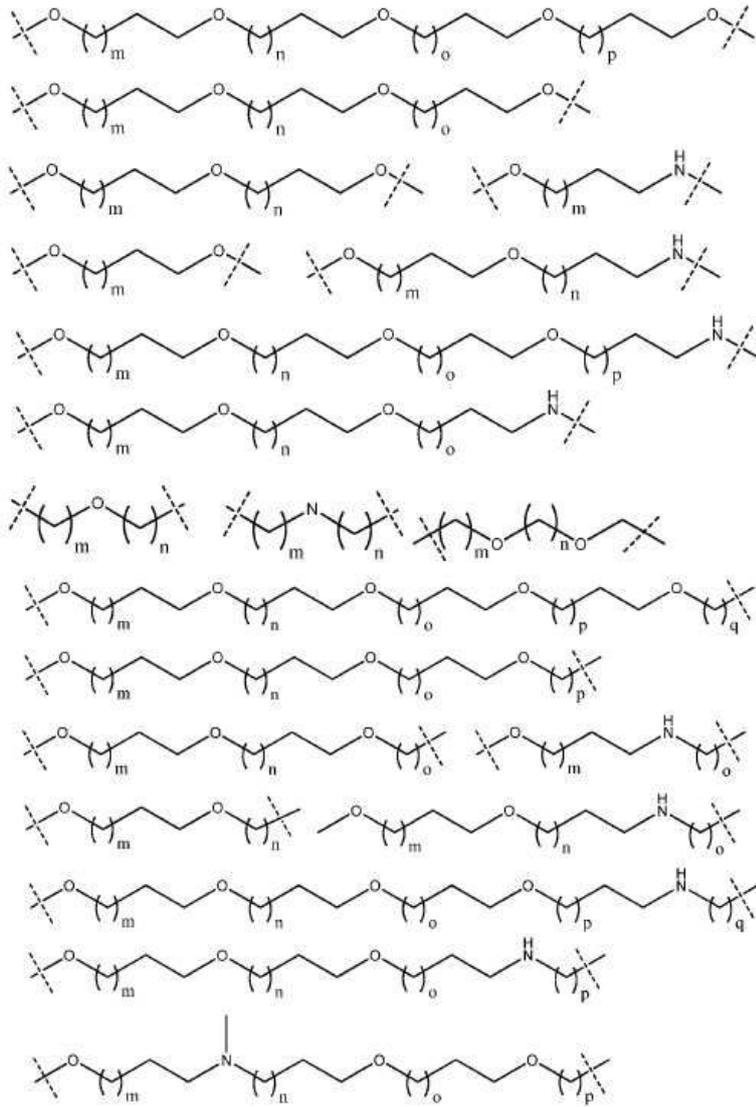


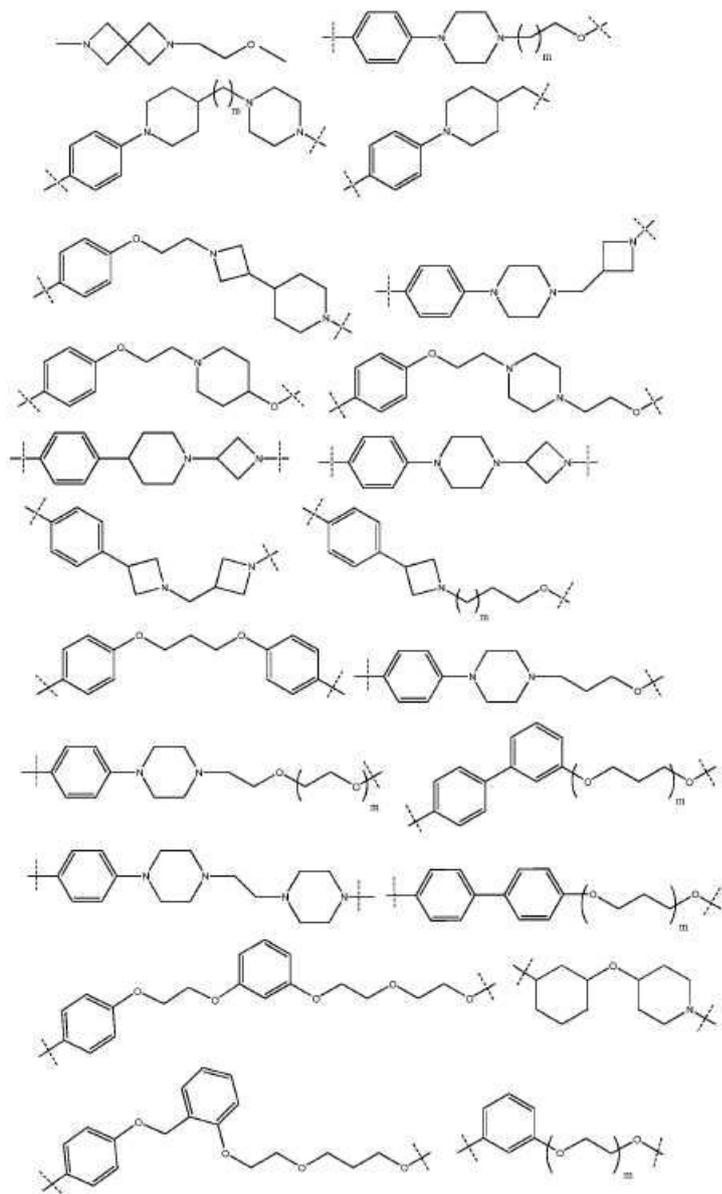


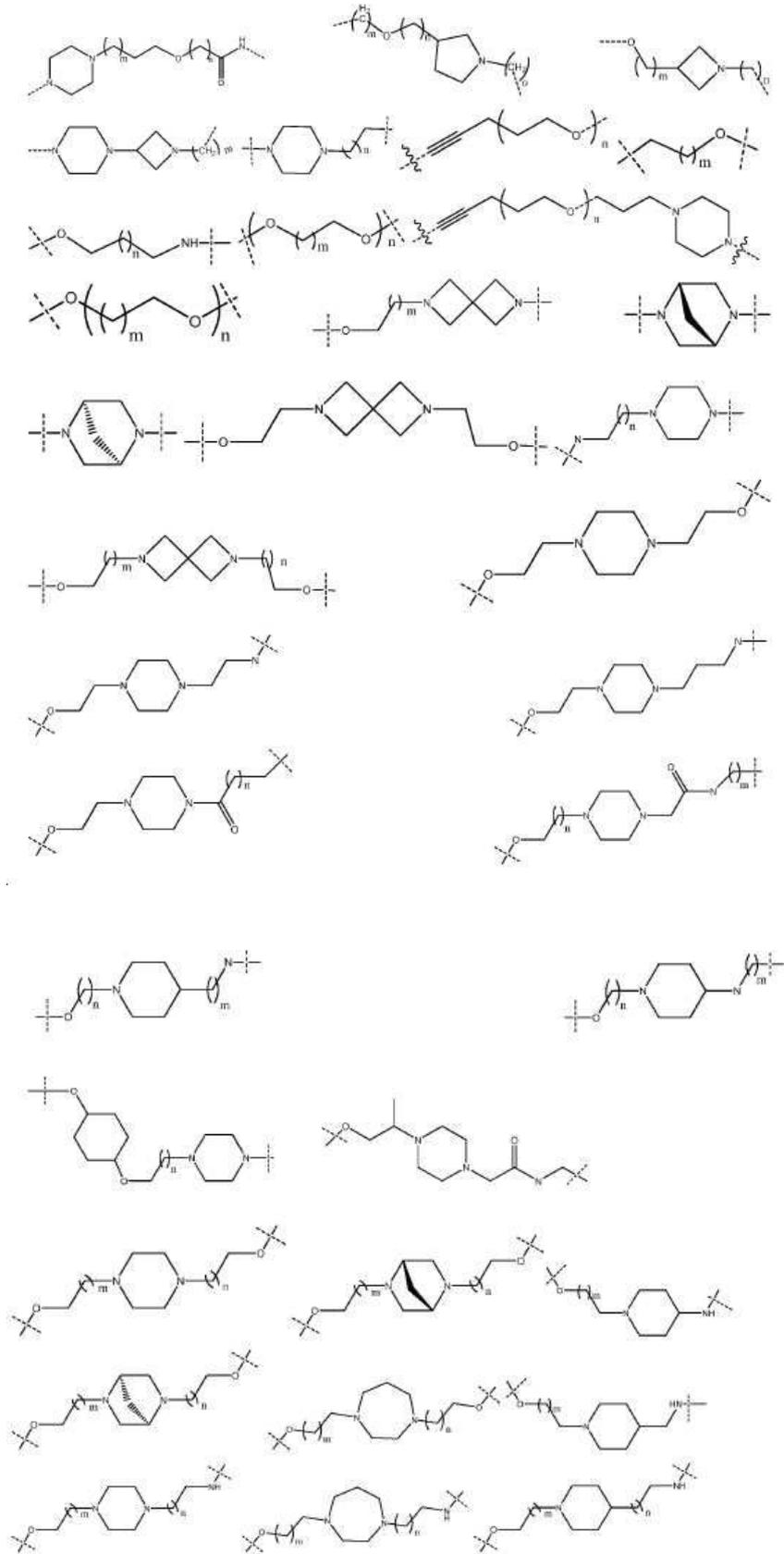


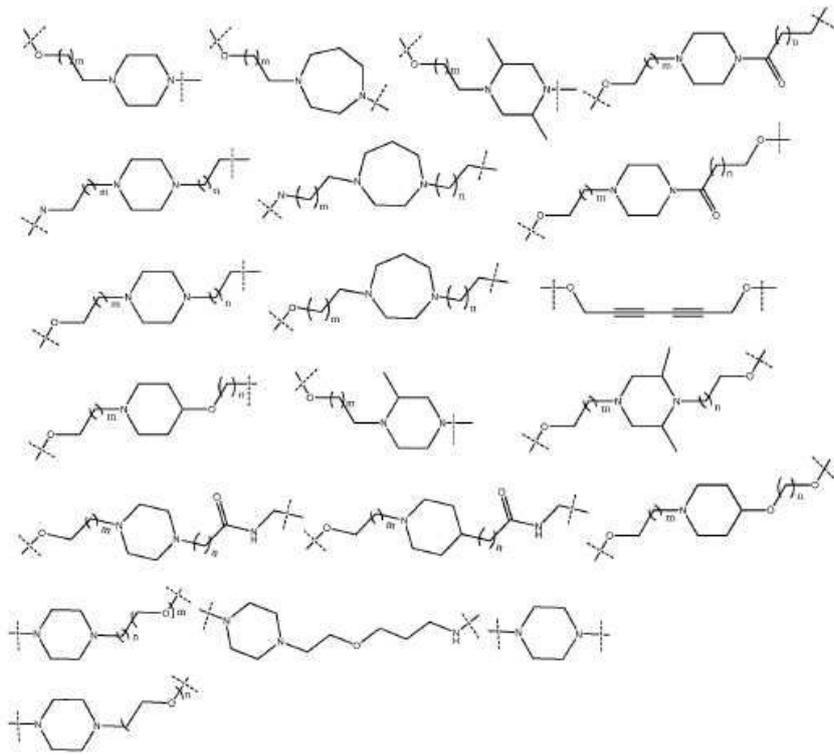


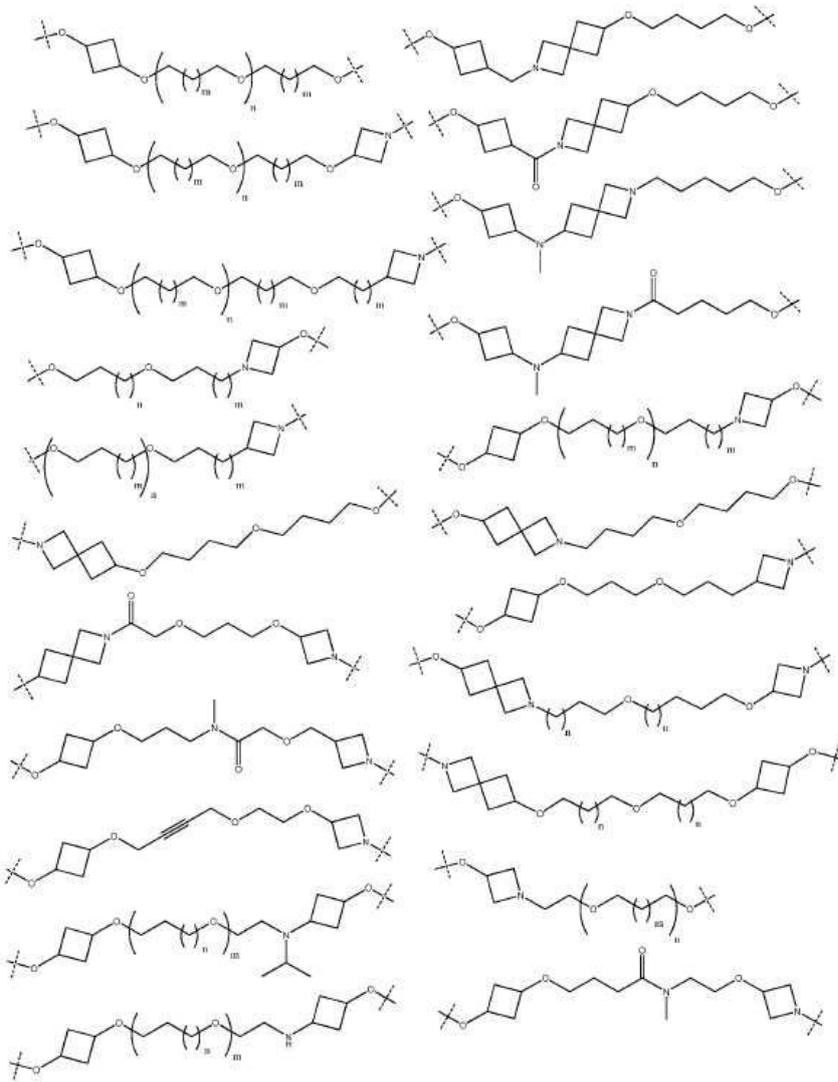


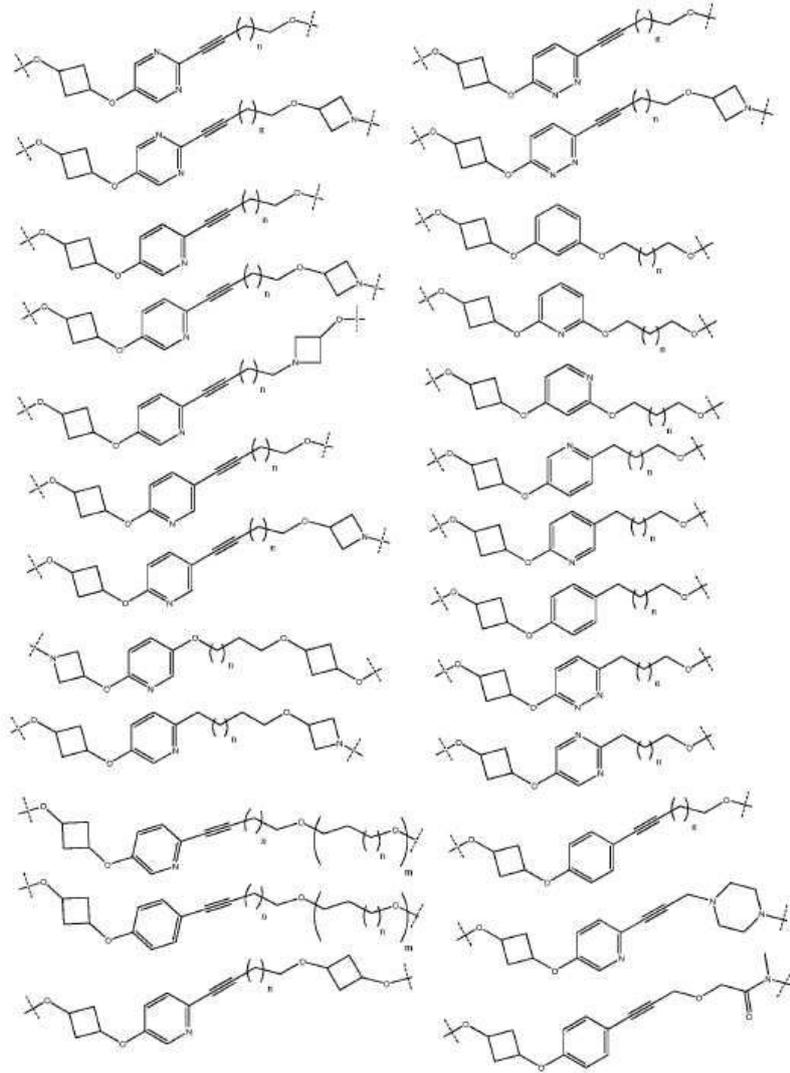


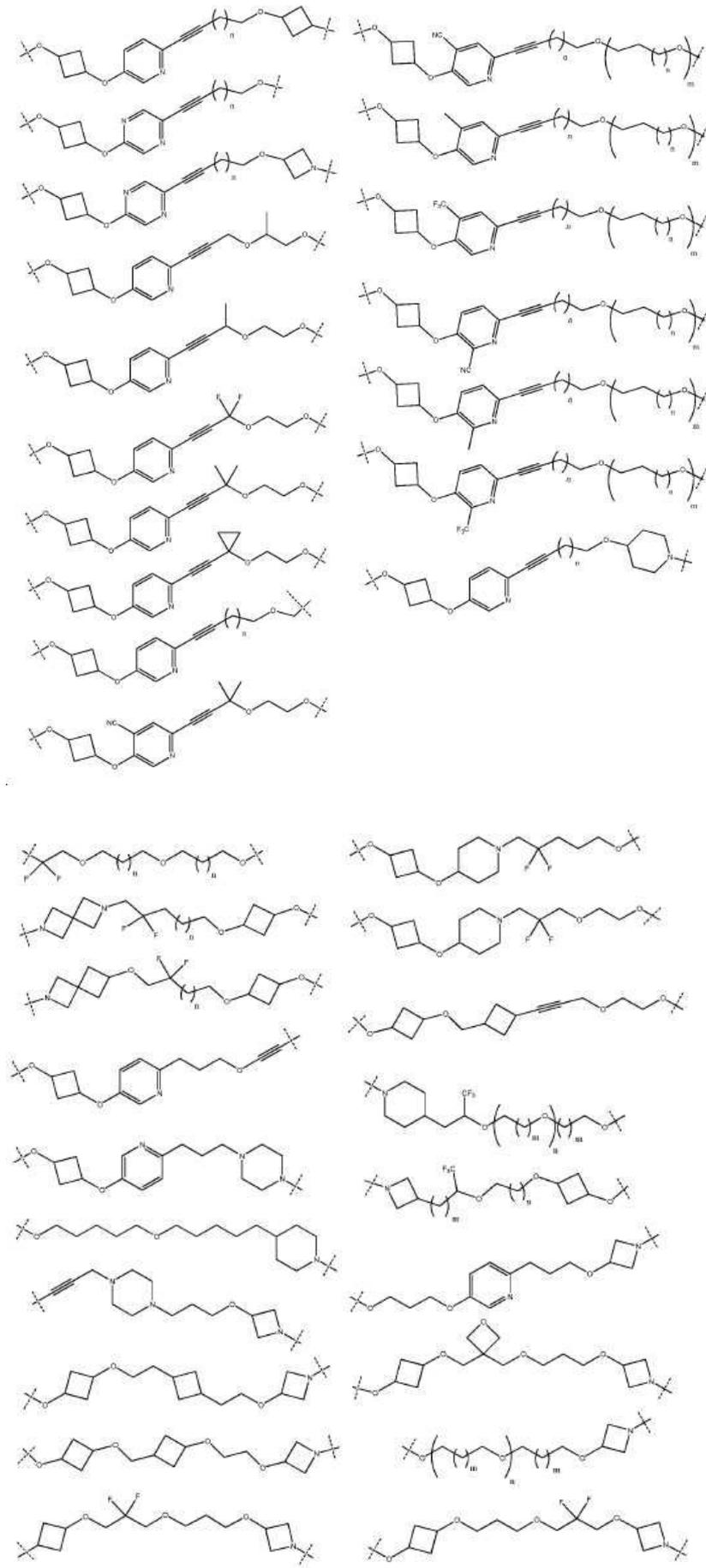


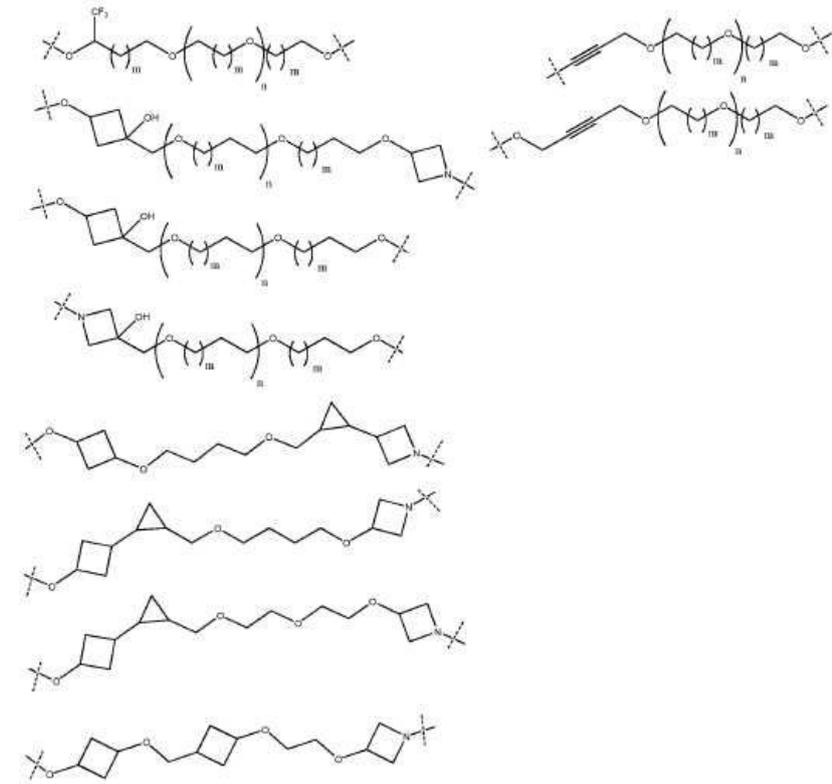


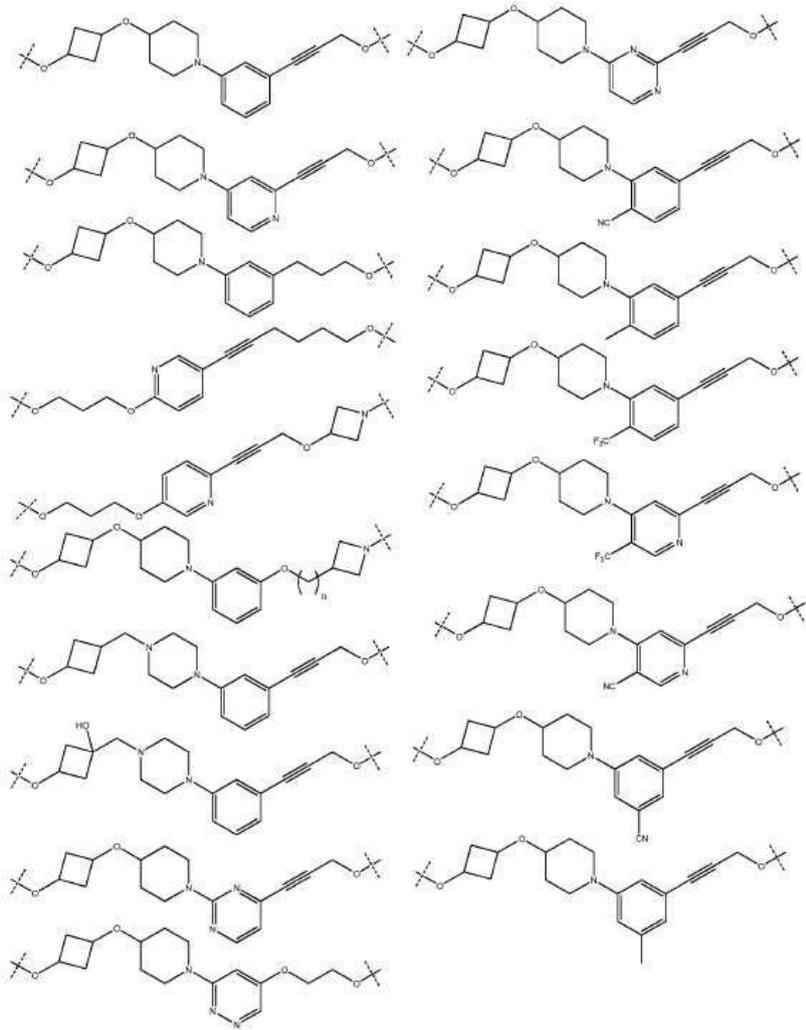


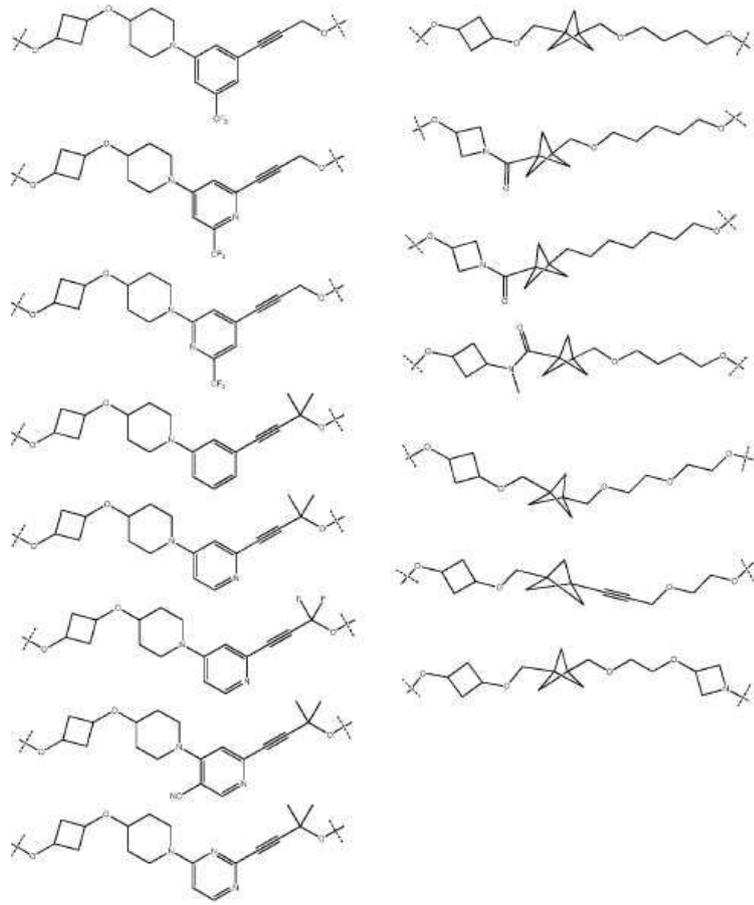


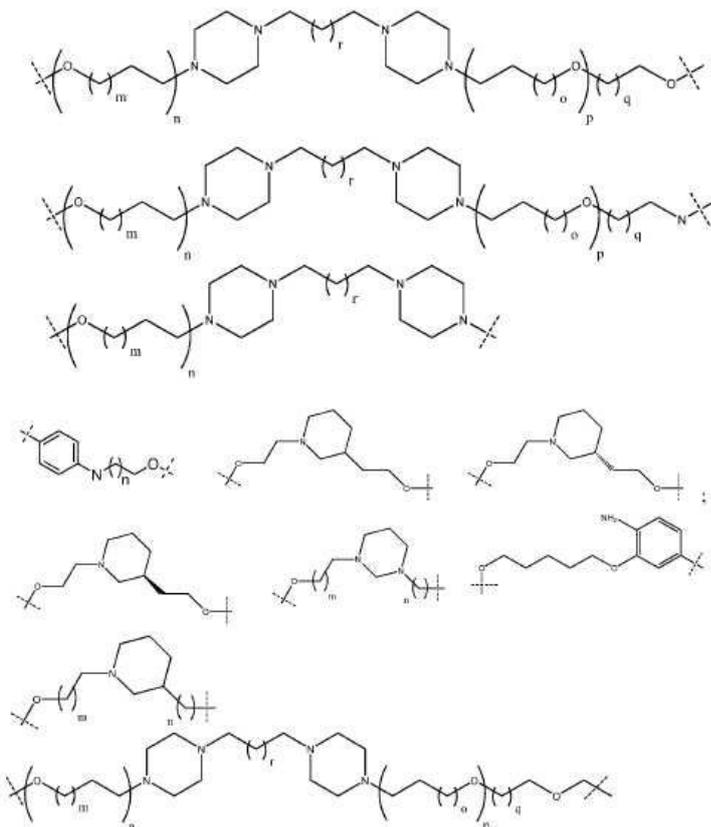
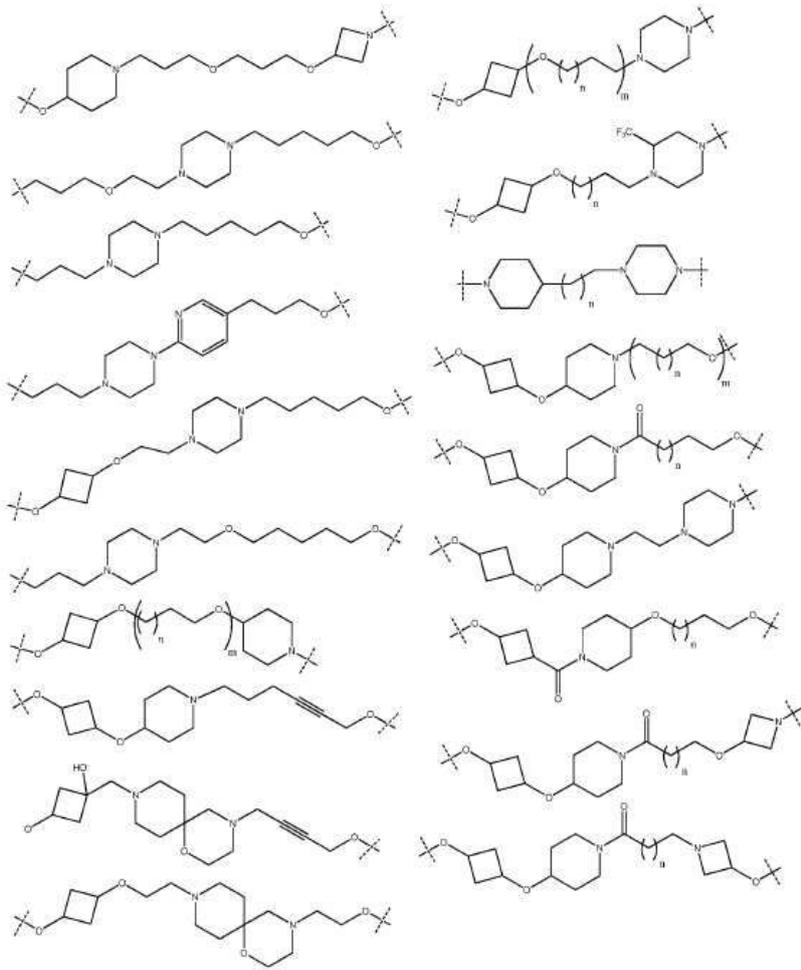


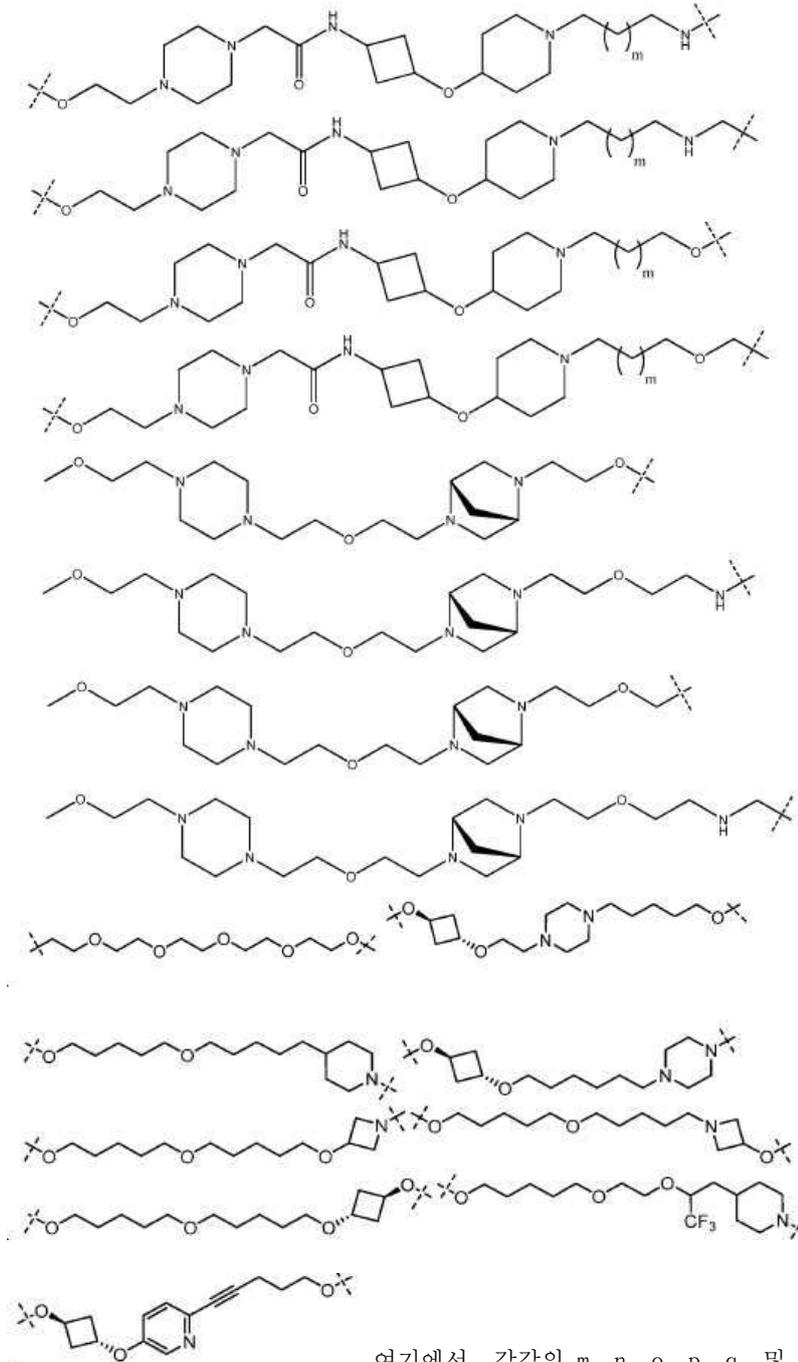








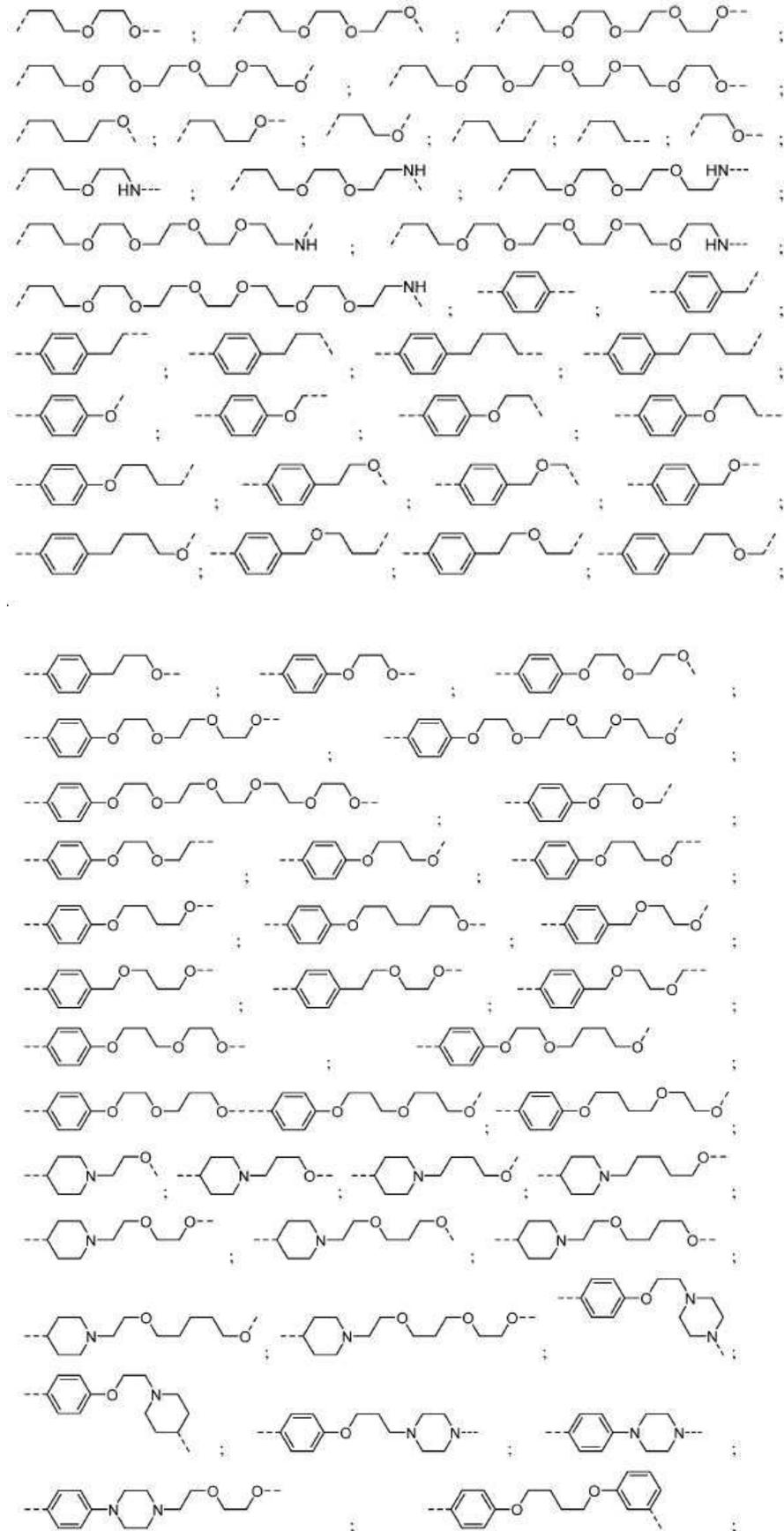


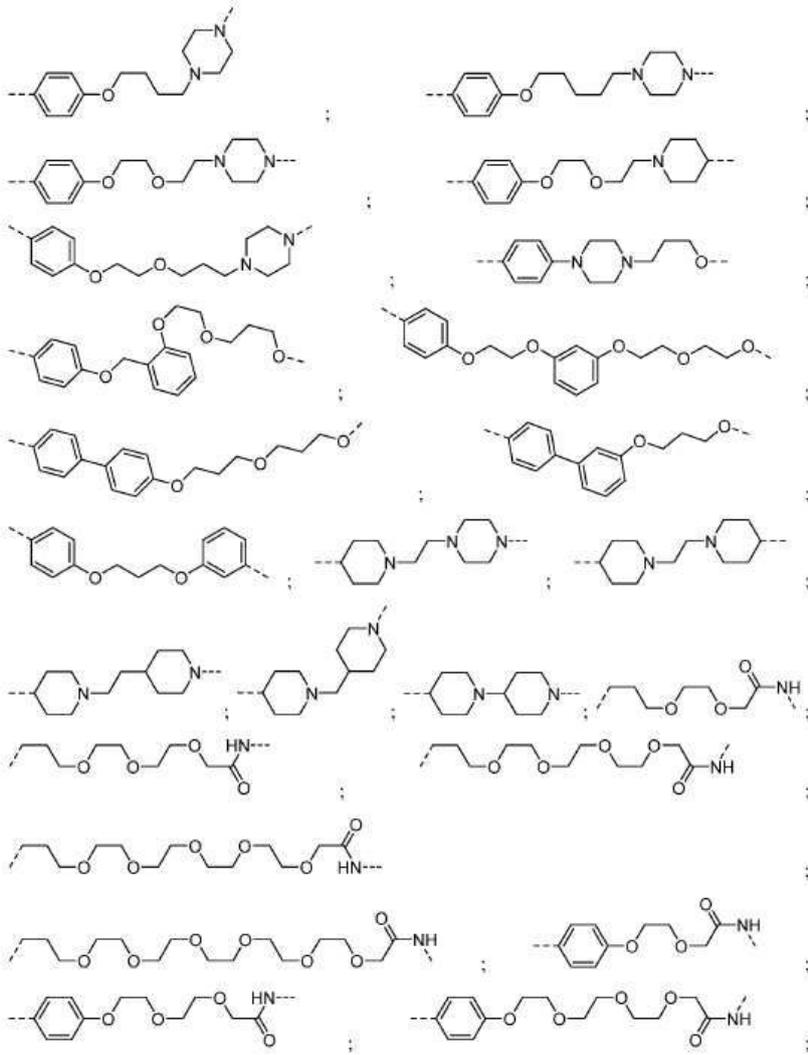


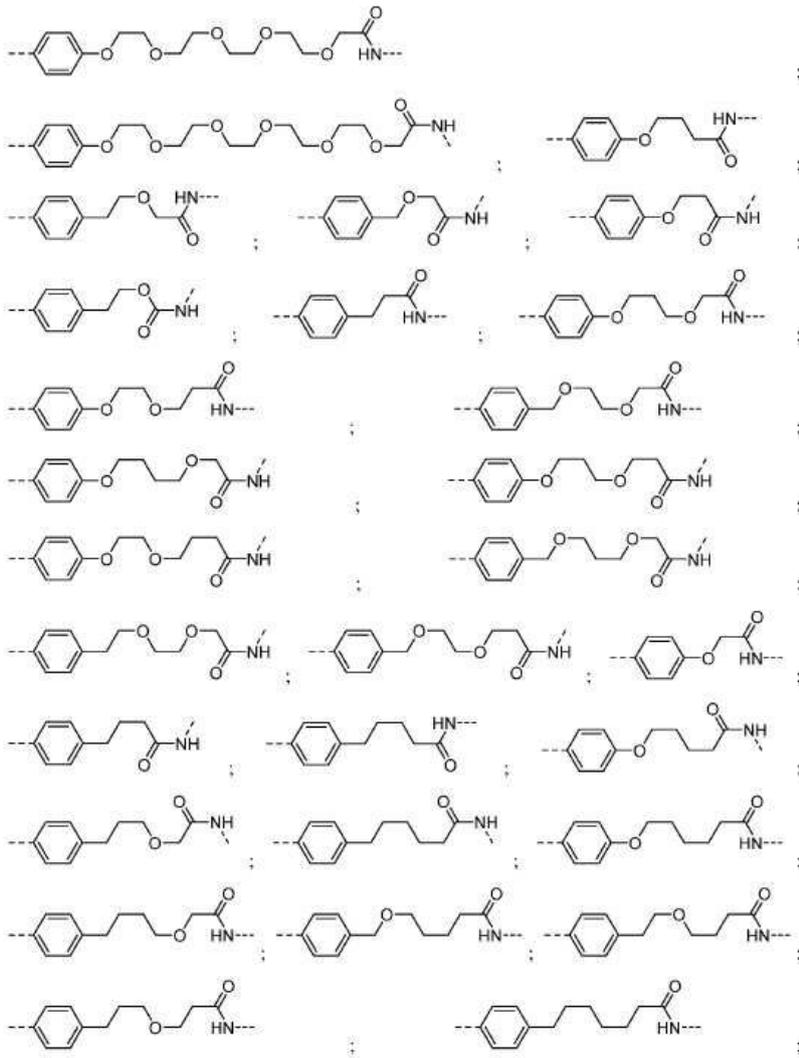
여기에서, 각각의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20임.

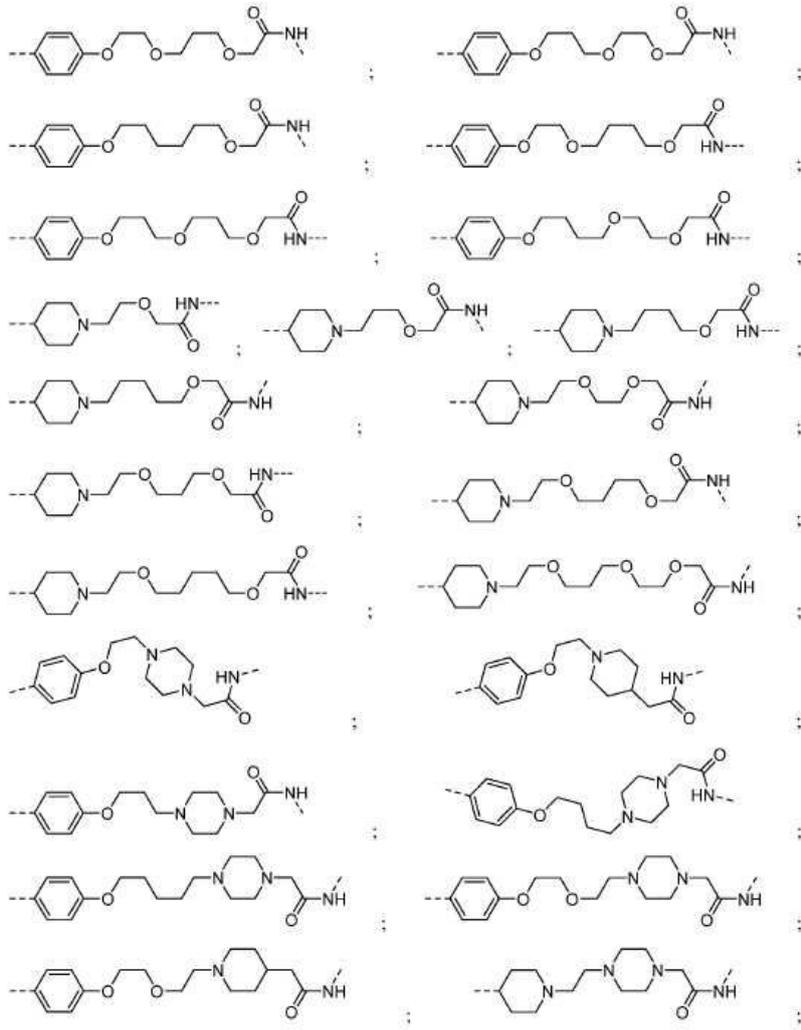
청구항 37

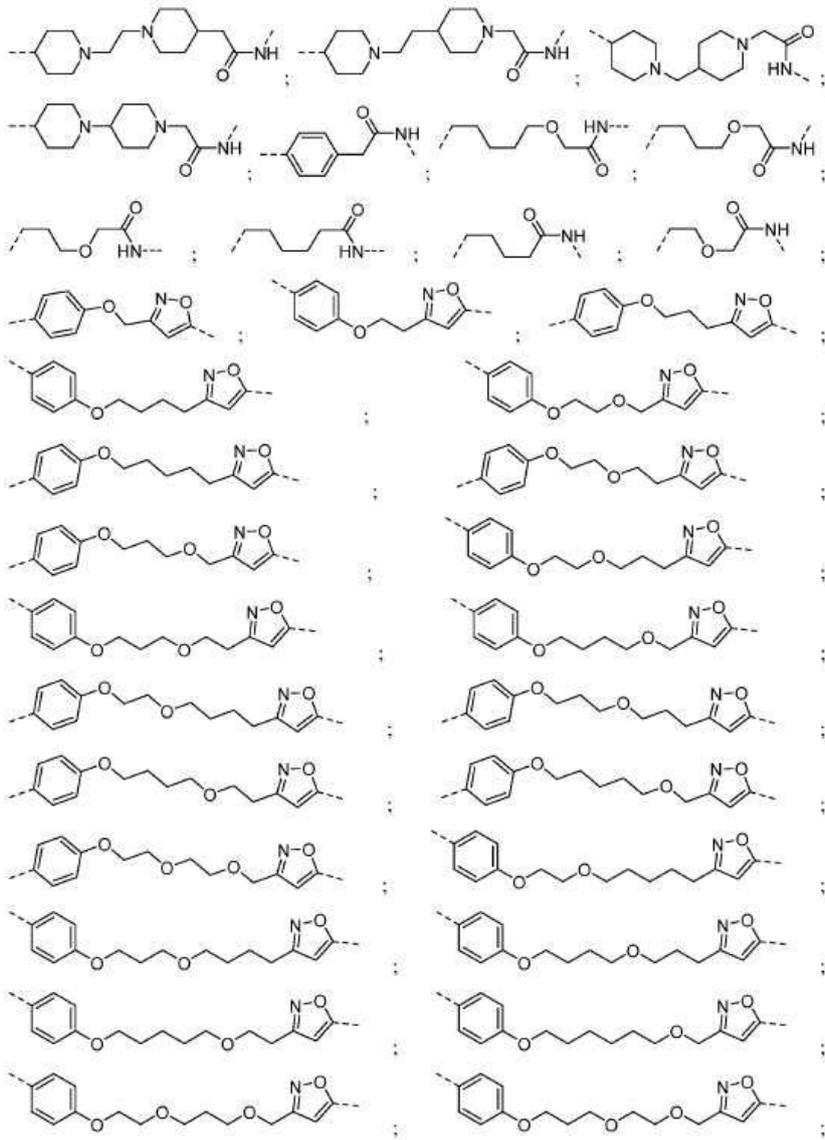
제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 다음의 기로부터 선택되는, 화합물.

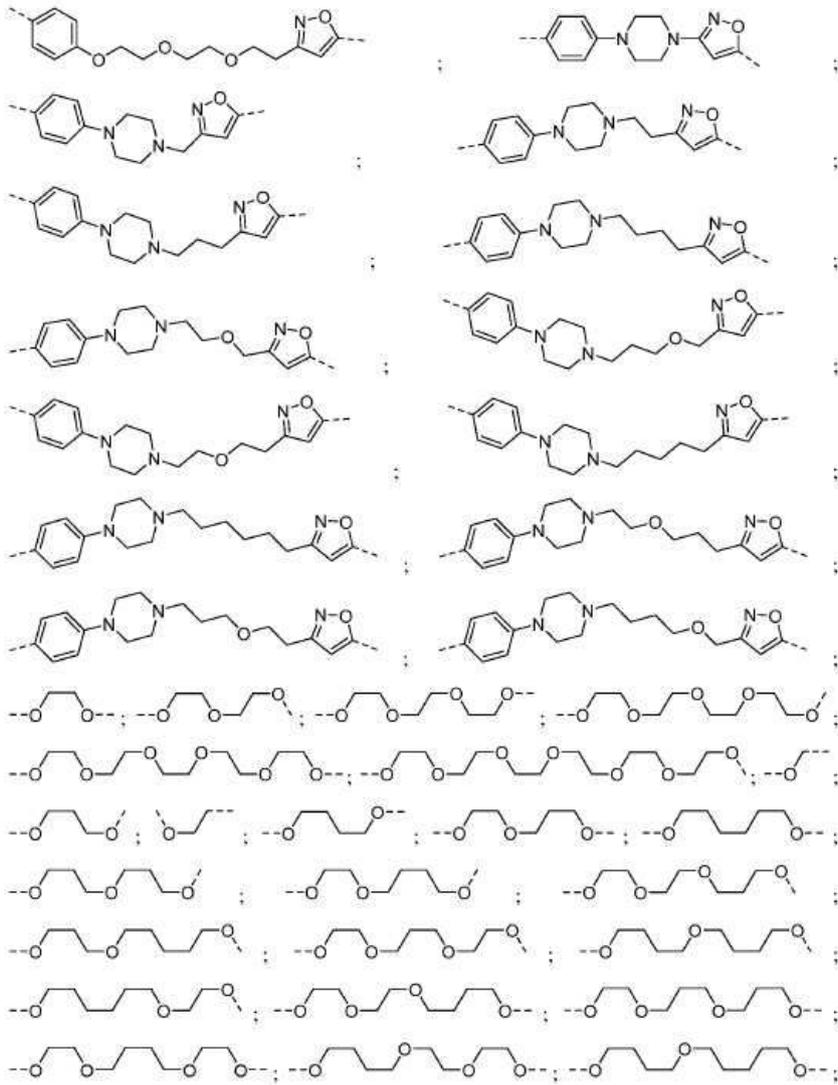


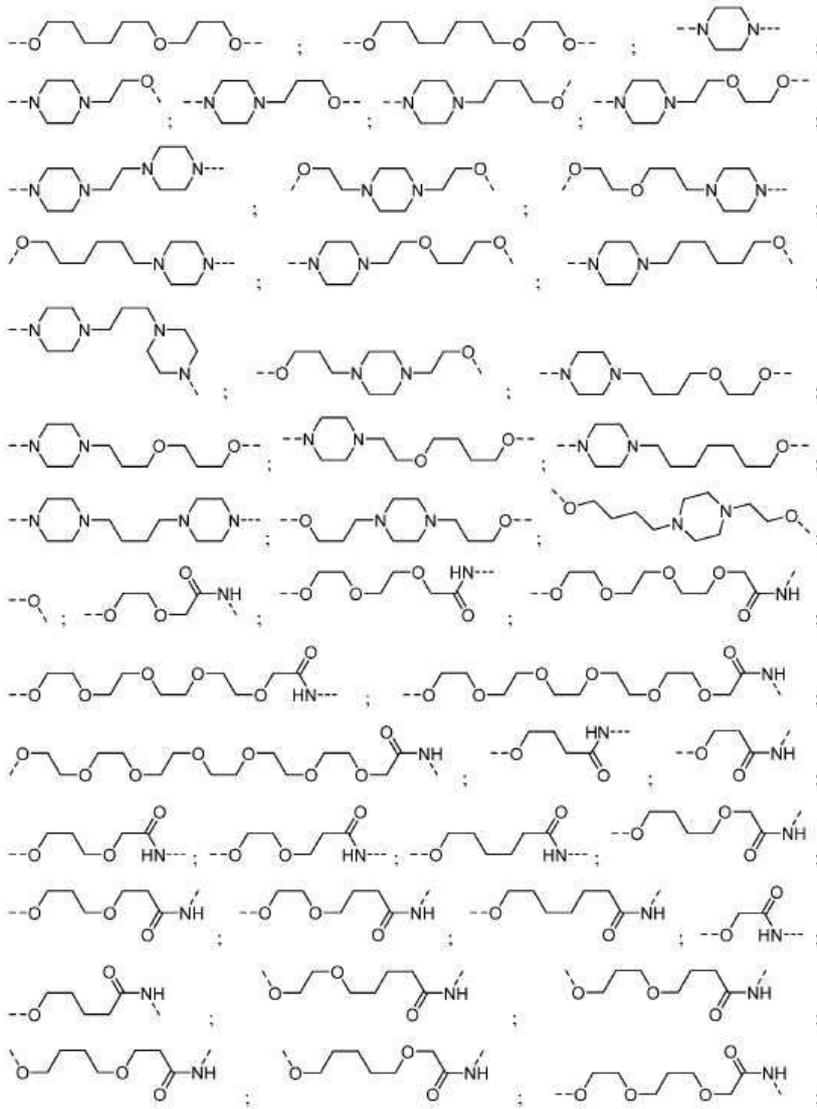


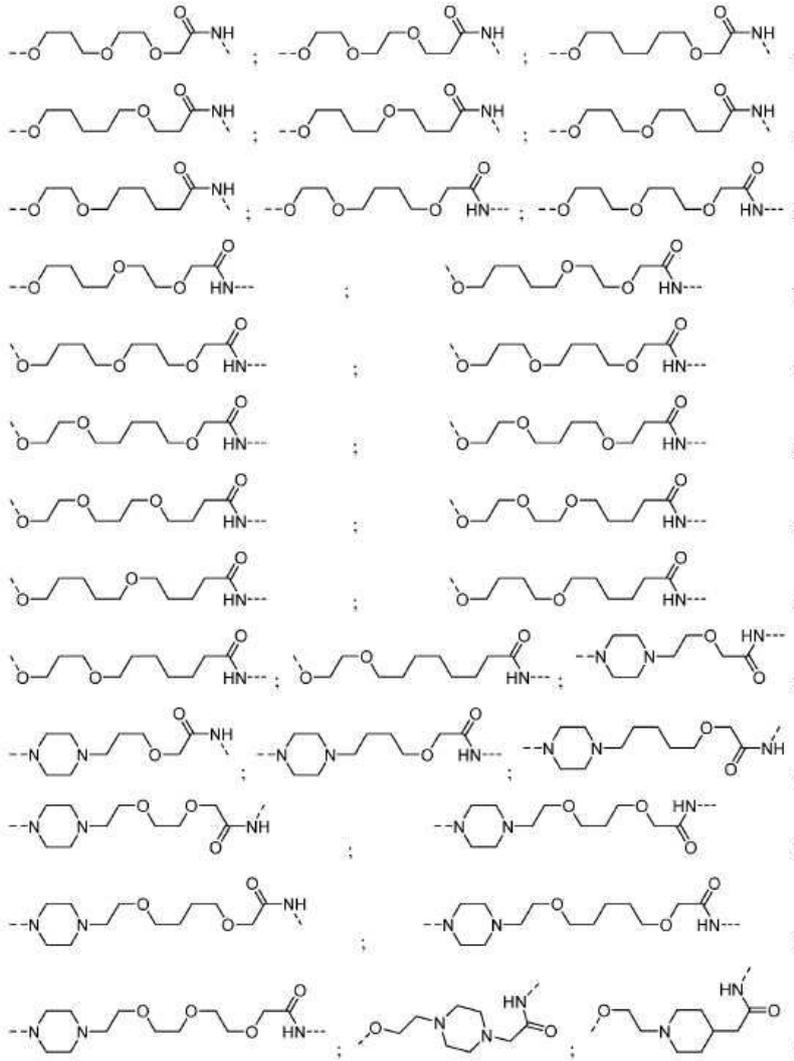


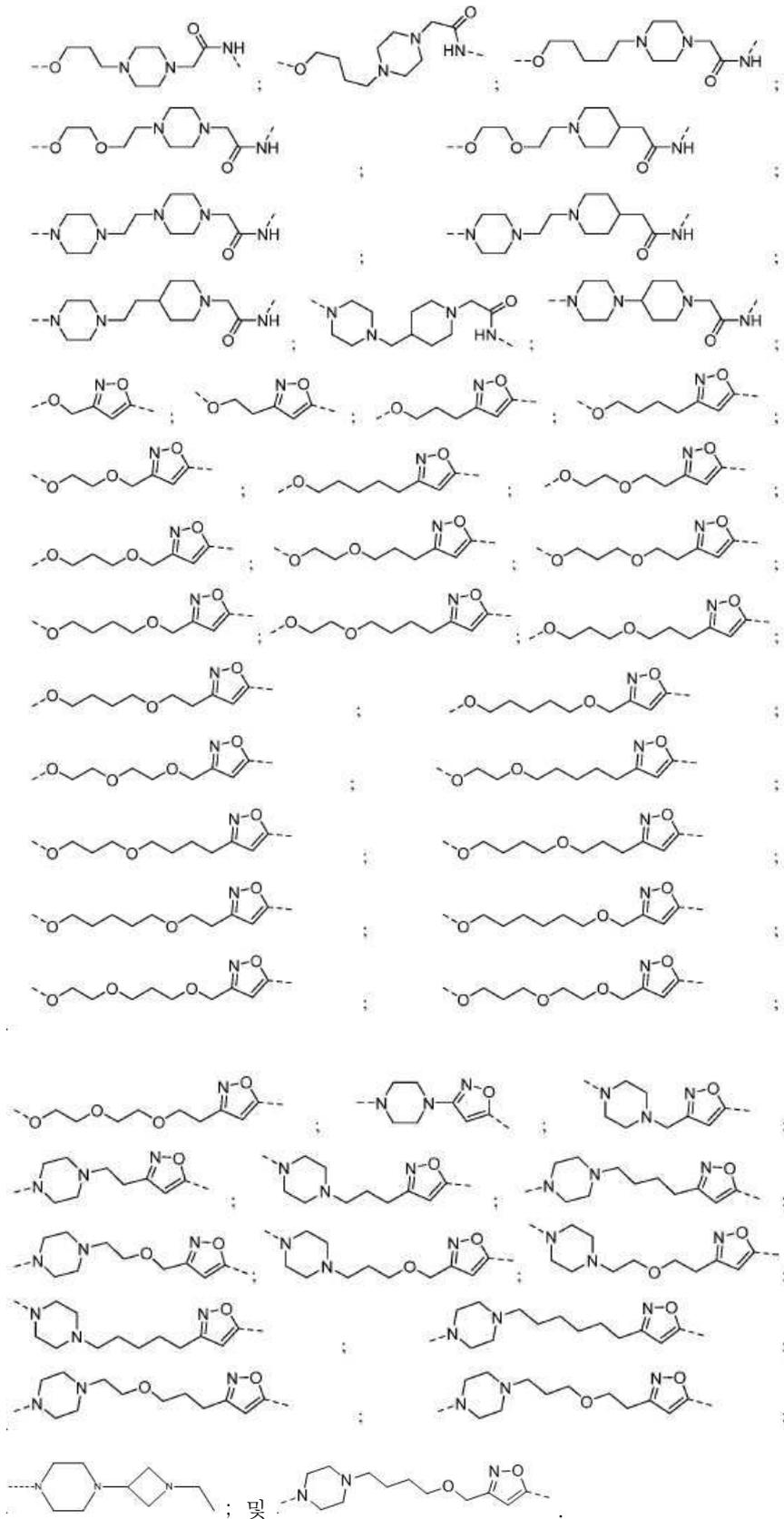






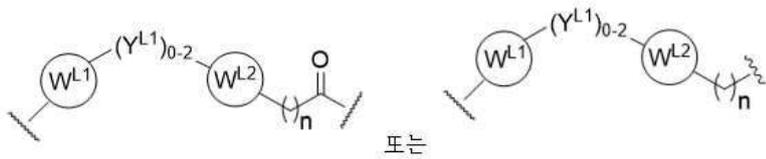






청구항 38

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)은 다음으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는, 화합물.



여기에서,

W^{L1} 및 W^{L2} 각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 R^0 로 선택적으로 치환된 4 내지 8-원 고리로서, 각각의 R^0 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3 , (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, 카복실, (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시이거나, 2개의 R^0 기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

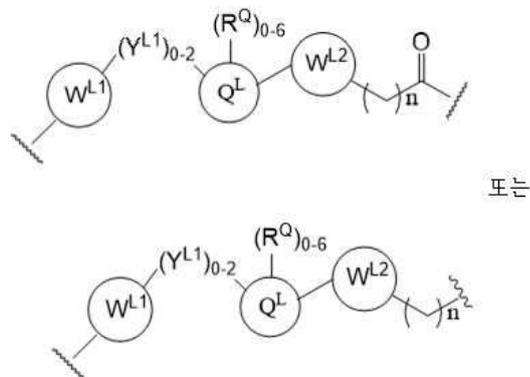
Y^{L1} 은 각각 독립적으로, 결합, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0, 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되며;

n은 0 내지 10이고;

점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 39

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)은 다음으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는, 화합물.



여기에서,

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

Y^{L1} 은 각각 독립적으로 결합부, NR^{YL1} , O, S, NR^{YL2} , $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2 , (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되고;

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

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

n은 0 내지 10이고;

점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타냄.

청구항 40

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연결기(L)는 1개 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아틸 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌옥시기인, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 화합물의 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 부가적인 생리활성제 또는 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항의 추가적인 화합물 중 적어도 하나를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 부가적인 생리활성제는 항암제 또는 소염제인 조성물.

청구항 44

대상체에서의 수용체 티로신 키나아제(RTK) 관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 화합물의 유효량을 포함하는 조성물.

청구항 45

제44 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 EGFR, HER2, c-MET 또는 IGF1R 과발현 또는 과활성과 관련된 암 또는 염증성 질환인, 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 RTK 관련 질환 또는 장애는 EGFR 과발현 또는 과활성과 관련된, 조성물.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 폐의 편평 상피암, 결장암 및 항문암, 교아세포종, 및 두경부의 상피 종양, 건선, 습진 및 동맥경화증 또는 이들의 조합 중 적어도 하나인, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은, 2016년 12월 23일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/438,901: EGFR 단백질 분해 표적화 키메라 분자

및 관련 사용 방법, 및 2017년 9월 26일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/563,494호: EGFR 단백질 분해 표적화 키메라 분자 및 관련 사용 방법에 대한 우선권을 주장하며, 그 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

[0003] **연방 정부 지원**

[0004] 본 발명은 국립 건강 기구(National Institutes of Health)로부터의 보조금 제R35CA197589호의 지원 하에 이루어졌다. 본 발명에서 정부는 특정 권리를 갖는다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 명세서는 표적 단백질 결합 잔기 및 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하는 이작용성 화합물 및 관련된 사용 방법을 제공한다. 이작용성 화합물은 유비퀴틴화 및 후속적인 표적화된 폴리펩티드, 특히, 본 발명에 따른 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 억제되는 EGFR의 조절제로서 유용하다.

배경 기술

[0007] 대부분의 소분자 약물은 작고 정형화된 포켓 내에서 효소 또는 수용체를 결합시킨다. 반면, 단백질-단백질 상호작용은 큰 접촉면 및 얇은 홈 또는 이와 관련된 평면형 계면으로 인해 소분자를 사용하여 표적화하기에는 매우 어렵다. E3 유비퀴틴 리가아제(수백 개가 인체에 알려져 있음)는 유비퀴틴화에 대한 기질 특이성을 부여하며, 특정 단백질 기질에 대한 특이성으로 인해 일반적인 프로테아좀 억제제보다 더 각광받는 치료 표적이다. E3 리가아제의 리간드의 개발은, 부분적으로 단백질-단백질 상호작용을 파괴해야 한다는 사실 때문에 어려운 것으로 입증되었다. 그러나, 최근의 개발은 이들 리간드에 결합하는 특정 리간드를 제공하였다. 예를 들어, 최초의 소분자 E3 리가아제 억제제인 뉴트린(nutlin)의 발견 이후, E3 리가아제를 표적으로 하는 추가적인 화합물이 보고되었지만, 그 분야는 아직 미개발 상태로 남아있다.

[0008] 흥미로운 치료 잠재력을 갖는 하나의 E3 리가아제는 E3 리가아제 복합체 VCB의 기질 인식 서브유닛인 폰 히펠 린도우(VHL, von Hippel-Lindau) 종양 억제제이며, 이는 또한 엘롱긴(eleongin) B 및 C, Cul2 및 Rbx1으로 구성된다. VHL의 주요 기질은, 전구 혈관 형성 성장 인자(VEGF) 및 적혈구와 같은 유전자를 상향 조절하여, 저산소 레벨에 반응하여 이토키인 에리스로포이에틴(cytokine erythropoietin)을 유도하는 전사 인자인, 저산소증 유도성 인자 1a(HIF-1a)이다. E3 리가아제의 기질 인식 서브유닛에 대한 폰 히펠 라도우(VHL)의 제1 소분자 리간드가 생성되었고, 그 화합물이 VHL의 주요 기질인 전사 인자 HIF-1a의 결합 모드를 모방한다는 것을 확인하는 결정 구조를 얻었다.

[0009] 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.

[0010] 세포 사멸(Apoptosis) 단백질 억제제(IAP)는 세포 사멸, 즉 세포의 사망을 억제하는 데 관여하는 단백질 족이다. 인간 IAP 족은 8개의 구성원을 포함하고, 다수의 다른 생물체는 IAP 동족체를 포함한다. IAP는 기질을 인식하고 그들의 유비퀴틴화를 촉진하는 E3 리가아제 특정 도메인 및 바쿨로 바이러스(Baculoviral) IAP 반복(BIR) 도메인을 함유한다. IAP는 유비퀴틴화를 촉진하고 카스파제에 직접 결합하고 이를 억제할 수 있다. 카스파제는 세포 사멸을 구현하는 프로테아제(예를 들어, 카스파제-3, 카스파제-7 및 카스파제-9)이다. 이와 같이, 카스파제의 결합을 통해, IAP는 세포 사멸을 억제한다.

[0011] 소분자 수용체 티로신 키나아제(RTK) 억제제의 발견은 정상 및 종양형성 신호 전달에서 이들 핵심 단백질의 역할을 매우 가능하게 하였다. 진핵 세포 증식은 동족 성장 인자의 결합 후 RTK 활성화에 의해 유도되며, 많은 형태의 암은 단백질의 초과발현에 대한 단백질의 과발현에 기인하거나 성장 인자-독립적 활성화를 부여하는 돌연변이에 의해 특정 RCF의 과활성화에 의해 유도된다. 예를 들어, 표피성장 인자 수용체(EGFR)는 암 및 염증성 질환에 연관된다. 활성화된 EGFR은 DNA 합성 및 세포 증식을 유도하는 몇몇 다른 단백질에 의해 하류 활성화 및 신호전달을 유도한다.

[0012] 연장된 시간에 걸쳐 RTK 억제를 얻기 위해서는, 지속되는 포화 농도에서 소분자 키나아제 억제제에 노출되는 것

이 필요하다. 다수의 연구는, 억제된 암세포가 RTK가 노드로서 계속 존재하게 하여, 그에 의해 하류 종양형성 신호 전달을 복원할 수 있도록 또 다른 존재하는 RTK 신호 경로를 공동으로 활용할 수 있다는 것을 보여주었다.

[0013] 키나아제 활성을 억제하는 것과 반대로, RTK의 분해는, 하류 신호 전달의 더욱 완전하고 지속적인 불활성화를 얻을 수 있고, "키놈 재배선(kinome re-wiring)"의 문제를 피하며, 이를 통해 수용체 신호 전달의 억제가 대체 키나아제를 통한 보상 피드백 활성화를 야기할 수 있는 잠재력을 갖는 전략이다. 실제로, RTK 제거는 비활성 키나아제가 종양형성 신호 전달을 위한 비계 노드로서 지속되는 것을 방지할 것이다. 예를 들어, 키나아제 도메인의 억제가 아닌 단백질 자체의 소분자-매개 분해는 신호 전달을 억제하는 데 필요한 약물 노출 시간의 감소와 같은 장점 및 키나아제-독립적 기능을 표적화하는 능력을 제공할 수 있다.

[0014] 미국 특허 출원 공보 제2015-0291562호 및 제2014-0356322호(본원에 참조로서 통합됨)에 기술된 것과 같은, 이 작용성 화합물들은, 분해를 위해 내인성 단백질을 E3 유비퀴틴 리가아제로 모으는 기능을 한다. 특히, 간행물은 다양한 폴리펩티드 및 단백질의 표적화된 유비퀴틴화의 조절제로서 유용성을 발견하고, 이어서 이작용성 화합물에 의해 분해 및/또는 그렇지 않으면 이작용성 화합물에 의해 억제되는, 이작용성 또는 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 기술한다. 표적 단백질의 특정 분해를 통해, 이작용성 화합물은 치료 효과를 제공한다.

[0015] 그러나, 분명한 문제는, PROTAC 방법은, 제한된 세포 위치 및 세포질 조직에 의한 유비퀴틴에 대한 막-결합 수용체에 대한 의심스러운 접근성을 고려하여, 막 횡단-확장 단백질의 분해를 유도할 수 있는지의 여부에 관한 것이다. PROTAC은 개선된 물리화학적 특성, 감소된 독성, 면역 모듈형 설계, 및 정의된 분해 메커니즘과 같은 핵심 장점을 제공할 수 있다.

[0016] 본 분야에서는 RTK, 예를 들어, EGFR, IGFR, 및 HGFR의 과발현 또는 과활성화와 연관된 질병에 대한 효과적인 치료제의 지속적인 필요성이 존재한다. 이와 같이, RTK를 표적으로 하는 소분자 치료제는 RTK 관련 질병의 치료에 매우 요망된다.

발명의 내용

[0017] 본 발명은 유비퀴틴화 및 후속적인 분해를 위해 E3 유비퀴틴 리가아제에 내인성 RTK 단백질을 채용시키는 기능을 갖는 이작용성 화합물, 및 이를 사용하는 방법을 기술한다. RTK 기능의 지속적인 손실은 번역-후 단백질 분해를 위한 기술인 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC)를 사용하여 달성될 수 있다. 2가지 상이한 단백질, E3 유비퀴틴 리가아제 및 관심 단백질에 대한 리간드들을 화학적으로 연결함으로써, 관심 단백질의 유비퀴틴화 및 프로테아좀 분해를 용이하게 하는 새로운 약리학적 실체가 생성된다. 표적 단백질 레벨에 대한 그의 순 효과는 RNAi 기술을 사용하여 달성가능한 것과 유사하지만; PROTAC의 소분자 접근법은 제안된 핵-기반 방식의 고유한 문제점을 갖지 않는다. 실제로, PROTAC은 RTK 억제제에 필적하며, 둘 다 조정 가능한 투여를 가능하게 하고 원하는 수준의 신호 불활성화를 달성하기 위한 일시적인 제어를 제공할 수 있고, 또한 작동하기 위해 세포의 임의의 유전자 조작/변형을 요구하지 않는다.

[0018] 따라서, 본 발명은 이작용성 단백질 분해 표적화 키메라(PROTAC) 화합물을 제공하며, 표적 단백질 유비퀴틴화 및 후속적인 분해의 조절제로서의 유용성을 발견한다. 본원에서 제공되는 PROTAC 화합물의 이점은, 사실상 모든 단백질 류류 또는 족으로부터 표적화된 폴리펩티드의 분해/억제에 부합하는 광범위한 약리학적 활성이 가능하다는 것이다. 또한, 본 발명은 암과 같은 질환 상태의 치료 또는 완화를 위해 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0019] 일 양태에서, 본 발명은 RTK 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치되어 그 단백질의 분해(및 억제)에 영향을 미치도록, E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(즉, E3의 유비퀴틴 리가아제에 대한 리간드 또는 "ULM" 기), 및 RTK, 예를 들어, 상피 세포 성장 인자 수용체(EGFR) 단백질에 결합하는 잔기(즉, 단백질/폴리펩티드 표적화 잔기 또는 "PTM" 기)를 포함하는 이작용성 화합물 또는 PROTAC 화합물을 제공한다.

[0020] 바람직한 구현예에서, ULM(유비퀴틴화 리가아제 조절제)은 폰 히펠 린도우(Von Hippel-Lindau) E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VHL), 또는 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(CLM), 또는 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM), 또는 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(즉, "ILM")일 수 있다. 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:

[0021] [PTM]-[ULM],

[0022] 여기에서 PTM은 RTK(예를 들어, EGFR) 결합 잔기이고, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이다.

- [0023] PTM 및 ULM 잔기(예를 들어, VLM, CLM, MLM 또는 ILM)의 각각의 위치 뿐만 아니라 본원에서 도시된 그의 번호는 단지 예로서 제공되며, 어떠한 형태로든 화합물을 한정지으려 하는 것은 아니다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물은 각각의 기능적 잔기의 수 및 위치가 목적하는 대로 변경될 수 있도록 합성될 수 있다.
- [0024] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 연결기("L")를 더 포함한다. 이 예에서, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:
- [0025] [PTM]-L-[ULM],
- [0026] 여기에서 PTM은 RTK(예를 들어, EGFR)결합 잔기이고, L은 연결기(예를 들어, PTM에 ULM을 연결하는 결합 또는 화학적 기)이고, ULM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기, 또는 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VLM), 또는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(CLM), 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM)이다.
- [0027] 예를 들어, 이작용성 화합물의 구조는 다음과 같이 표현될 수 있다:
- [0028] [PTM]-L-[VLM 또는 CLM 또는 MLM 또는 ILM]
- [0029] 여기에서 PTM은 RTK(예를 들어, EGFR) 결합 잔기이고; L은 PTM 및 VLM, CLM, MLM, ILM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 결합시키는 연결기(예를 들어, 결합 또는 화학적 연결기)이고; VLM은 VHL E3 리가아제에 결합하는 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; CLM은 세레브론에 결합하는 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; ILM은 IAP에 결합하는 IAP 결합 잔기이다.
- [0030] 소정의 바람직한 구현예에서, ILM은 AVPI 테트라펩티드 단편이다. 이와 같이, 추가의 특정 구현예에서, 이작용성 화합물의 ILM은 아미노산 알라닌(A), 발린(V), 프롤린(P), 및 이소류신(I) 또는 이들의 비자연적인 모방체를 각각 포함한다. 추가적인 구현예에서, AVPI 테트라펩티드 단편의 아미노산은 아미드 결합(즉, -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-)를 통해 서로 연결된다.
- [0031] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 독립적으로 선택되는 ULM, 다수의 PTM, 다수의 화학적 연결 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0032] 소정의 구현예에서, ILM은 본원에 기재된 것과 같은 화학적 잔기를 포함한다.
- [0033] 추가의 구현예에서, VLM은 히드록시프롤린 또는 이의 유도체일 수 있다. 또한, 다른 고려된 VLM은 미국 특허출원공보 제2014/03022523호에 포함되며, 전술한 바와 같이, 그 전체가 본원에 통합된다.
- [0034] 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 이소체, 또는 이들의 유도체이다. 다른 고려된 CLM은 그 전체가 본원에 통합되는 미국 특허출원공보 제2015/0291562호에 기술되어 있다.
- [0035] 소정의 구현예에서, MLM은 누트린 또는 이의 유도체일 수 있다. 또한, 다른 고려된 MLM은 2016년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제15/206,497호에 포함되며, 전술한 바와 같이, 그 전체가 본원에 통합된다. 소정의 추가적인 구현예에서, 이작용성 화합물의 MLM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리디논, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀린논과 같은 화학적 잔기를 포함한다. 추가적인 구현예에서, MLM은 시스- 또는 트랜스-구성으로서 위치된 인접한 비스-아릴 치환기와 함께 전술한 코어 구조를 포함한다.
- [0036] 소정의 구현예에서, "L"은 결합이다. 추가적인 구현예에서, 연결기 "L"은 1 내지 20 개 범위의 선형 비-수소 원자 수를 갖는 연결기이다. 연결기 "L"은 에테르, 아미드, 알칸, 알켄, 알킨, 케톤, 히드록실, 카복실산, 티오에테르, 술폰사이드 및 술폰과 같은 작용기를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 연결기는 방향족, 헤테로방향족, 고리형, 비시클릭 및 트리시클릭 잔기를 함유할 수 있다. Cl, F, Br 및 I와 같은 할로젠을 가진 치환기가 연결기에 포함될 수 있다. 불소 치환의 경우, 단일 또는 다수의 불소가 포함될 수 있다.
- [0037] 특정 구현예에서, VLM은 트랜스-3-히드록시프롤린의 유도체(트랜스-3-히드록시프롤린의 질소 및 카복실산 둘 모

두는 아미드로 기능화됨)이다.

- [0038] 특정 구현예에서, CLM은 피페리딘-2,6-디온의 유도체(피페리딘-2,6-디온은 3-위치에서 치환될 수 있고, 3-치환은 C-N 결합 또는 C-C 결합으로서의 연결과 함께 비시클릭 헥테로-방향족일 수 있음)이다. CLM의 예는, 이에 한정되지는 않지만, 포말리도미드, 레날리도미드 및 탈리도미드 및 이들의 유도체일 수 있다.
- [0039] 특정 구현예에서, 본 명세서는 도 2에 기술된 화합물 1 내지 화합물 351로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 명세서는 도 2에 기술된 화합물 1 내지 화합물 351로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 명세서는 설명은 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 유효량, 적어도 하나의 추가적인 생리활성 제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 병용 투여(예를 들어, 개별적으로 또는 단일 투여량 형태)를 위한 조합을 제공한다. 특정 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 항-종양제이다.
- [0040] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 완화를 위한 목적 단백질의 분해를 유도하는 데 사용될 수 있다.
- [0041] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 내 표적 RTK 단백질, 예를 들어 EGFR을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 방법은, 바람직하게는 연결기 잔기를 통해 연결된 ILM 및 PTM, PTM 및 VLM, 또는 PTM 및 CLM, 또는 PTM 및 MLM을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 분해를 위해 VLM/ILM/CLM/MLM은 PTM에 결합하는 표적 단백질에 연결기를 통해 PTM에 결합된다. 유사하게, PTM은 연결기를 통해 VLM 또는 CLM 또는 MLM 또는 ILM에 결합되어 분해를 위해 단백질 또는 폴리펩티드를 표적화할 수 있다. 표적 단백질의 분해는 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 위치될 때 발생할 것이고, 이에 따라 표적 단백질의 영향의 분해/억제 및 단백질 레벨의 조절이 야기된다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 레벨의 조절은 환자의 세포 내에서의 해당 단백질의 레벨을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 제공한다.
- [0042] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 그로부터의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체의 유효량(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 양)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 대상체 또는 환자(예를 들어 인간과 같은 동물)의 질환, 장애 또는 증상을 치료하거나 완화하기 위한 방법을 제공하되, 조성물은 대상체의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.
- [0043] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.
- [0044] 전술한 대체적인 유용 영역은 단지 예시로서 주어지며, 본 발명 및 첨부된 청구 범위를 제한하는 것은 아니다. 본 발명의 조성물, 방법 및 공정과 관련된 추가적인 목적 및 이점은 본원의 청구 범위, 상세한 설명 및 실시예에 비추어 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 본 발명의 다양한 양태 및 구현예는 다수의 조합으로 이용될 수 있으며, 이들 모두는 본 명세서에서 명백히 고려된다. 이러한 추가적인 양태 및 구현예는 본 발명의 범위 내에 명백히 포함된다. 본 발명의 배경을 밝히기 위해, 그리고 특별한 경우, 사례를 나타내는 추가적인 세부 사항을 제공하기 위해 본원에서 사용된 간행물 및 다른 자료들은 참조로서 통합된다.

도면의 간단한 설명

- [0045] 본 명세서에 포함되고 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면은 본 발명의 여러 구현예를 도시하고, 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 본 발명의 구현예를 도시하기 위한 목적으로만 사용되며, 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의 추가적인 목적, 특징 및 이점은 본 발명의 예시적인 구현예를 도시하는 첨부 도면과 관련하여 취해진 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

도 1a 및 도 1b. PROTAC 기능에 대한 일반 원칙 (a) 예시적인 PROTAC은 단백질 표적화 잔기(PTM; 어두운 음영 직사각형), 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ULM; 밝은 음영 삼각형), 및 선택적으로 PTM을 ULM에 결합 또는 연결시키는 연결기 잔기(L; 검정색 라인)을 포함한다. (b) 본원에 기술된 바와 같은 PROTAC의 기능적 활용을 도시한다. 간략하게, ULM은 특정 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하며, PTM은 표적 단백질을 결합시키고

채용하여 이를 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 한다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-접합 단백질과 착화되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 통해 이소젯티드 결합을 통한 유비퀴틴(어두운 서클)의 표적 단백질 상의 리신에 대한 부착에 촉매 작용을 미친다. 폴리-유비퀴틴화 단백질(빨 오른쪽)은 이어서 세포의 프로테오솜 기구에 의한 분해를 위해 표적화된다.

도 2. 본원에 기술된 바와 같은 예시적인 PROTAC 화합물의 표.

도 3. 본원에 기술된 바와 같은 예시적인 PROTAC 화합물의 구조. (tPSA = 총 표면적). 1-라파티닙-기반 PROTAC(2 PEG 연결기); 2-라파티닙-기반 PROTAC 부분입체 이성질체(2 PEG 연결기); 3-게피티닙-기반 PROTAC; 4-아파티닙-기반 PROTAC; 5-라파티닙-기반 PROTAC(3 PEG 연결기); 6-라파티닙-기반 PROTAC 부분입체 이성질체(3 PEG 연결기); 7-포르티닙-기반 PROTAC; 8-포르티닙-기반 PROTAC 부분입체 이성질체.

도 4a 내지 도 4g. 도 3의 PROTAC에 의한 EGFR 및 돌연변이의 분해 활성. 도 4a 내지 도 4f - 24시간 동안 표시된 화합물의 투여량이 증가함에 따라 처리된 상이한 EGFR 변이체를 발현하는 세포의 면역블롯. 도 4a - 라파티닙-기반 PROTAC 1으로 처리된 OVCAR8 세포. 도 4b - 라파티닙-기반 PROTAC 1의 비활성 부분입체 이성질체, 화합물 2로 처리된 OVCAR8 세포. 도 4c - 라파티닙-기반 PROTAC 1으로 처리된 FLAG-태그된 엑손 20 삽입(ASV 복제) EGFR 발현 HeLa 세포. 도 4d - 게피티닙-기반 PROTAC 2로 처리된 엑손 19 결손 EGFR 발현 HCC827 세포. 도 4e - 게피티닙-기반 PROTAC 3로 처리된 L858R EGFR 발현 H3255 세포. 도 4f - 아파티닙-기반 PROTAC 4로 처리된 이중 돌연변이체(L858R/T790M) EGFR 발현 H1975 세포. 도 4g - DC₅₀(반최대화 분해가 달성되는 농도) 및 D_{최대}(최대 분해 백분율) 값의 요약 표.

도 5a 내지 도 5d. 도 3의 화합물에 의한 HER2의 선택적인 PROTAC-매개 분해. 도 5 - 상이한 연결기 길이를 사용하는 것은 HER2에 대한 EGFR의 PROTAC 선택도를 부여한다. 용해 및 EGFR, HER2 및 튜블린에 대해 탐침 이전, OVCAR8 세포를 PROTAC 1 또는 5로 24시간 동안 처리하였다(로딩 대조군). 도 5b - 표시된 화합물 농도로 72시간 처리 후의 SKBr3 세포의 세포 증식 분석. 도 5c - PROTAC 1 또는 부분입체 이성질체 2의 준 치사 농도(500 nM)로 48시간에 걸친 SKBr3 세포의 치료는, (부분입체 이성질체를 가지고 PROTAC은 가지지 않는) SKBr3 세포에서 이전에 관찰된 키놈 재배선과 일치하는 하류 신호전달의 점진적인 증가를 나타낸다. 도 5d - 500 nM PROTAC 1 또는 부분입체 이성질체 2로 c-Met 인산화의 면역블로팅 분석(48시간 후).

도 6a 내지 도 6c. 도 6a - 게피티닙-기반 PROTAC 3은 WT EGFR을 보존한다. OVCAR8 세포를 면역블로팅 이전, PROTAC 3의 투여량을 증가시키거나 DMSO 대조군으로 24시간 동안 처리하였다. 도 6b 및 도 6c - SKBr3 세포 내 PROTAC 1(B) 및 부분입체 이성질체 2(C)의 특성 분석. 면역블로팅에 앞서 PROTAC 1의 투여량을 증가시키거나 부분입체 이성질체 2로 전체 혈청에서 24시간 동안 세포를 처리하였다.

도 7a 내지 도 7f. GTL16 세포 내 포르티닙-기반 PROTAC의 특성 분석. 도 7a 및 도 7b - GTL16 세포를 면역블로팅 분석 이전 24시간 동안 전체 혈청을 함유하는 배지에서 PROTAC 7(A) 또는 부분입체 이성질체 8(B)의 농도를 증가시키며 처리하였다. 도 7c - 면역블로팅 분석 전 48시간 동안 500 nM PROTAC 7 또는 500 nM 부분입체 이성질체 8로 처리된 세포의 대표적인 블롯. 도 7d - 워시아웃(washout) 실험의 정량화. 명시된 시점에서 표시된 화합물로 처리한 후 튜블린으로 정규화된 c-MET 레벨. 3회의 독립적인 반복의 평균 및 에러 바는 S.E.M을 나타낸다. 도 7e - 경쟁 실험에 사용된 VHL-리간드 9의 구조. 도 7f - MDA-MB-231 세포 내에서의 VHL-리간드 9에 대한 PROTAC 7의 24시간 동안의 병행 치료 경쟁.

도 8a 내지 도 8e. c-Met의 PROTAC-매개 분해. 도 8a 및 도 8b - 포르티닙-기반 PROTAC 7(A) 또는 부분입체 이성질체 8(B)의 농도를 증가시키며 24시간 동안 처리된 MDA-MB-231 세포. 도 8c 및 도 8d - GTL16 세포 내 세포 증식 분석(PROTAC 7 IC₅₀ = 66.7 nM, 부분입체 이성질체 8 IC₅₀ = 156 nM)(C) 및 포르티닙-기반 PROTAC(500 nM) 7에 의한 c-Met 분해의 시간 경로(D). (E) PROTAC 효과는 세포 배양에서 더 오래 지속된다. 새로운 플라ستيك, 신선한 배지 상에 24시간 또는 48시간 동안 재배치하기 전, 세포를 500 nM PROTAC 7 또는 부분입체 이성질체 8로 24시간 동안 처리하였다. 과량의 VHL(25 μM) 리간드를 표시된 웰에 첨가하였다.

도 9a 내지 도 9c. PROTAC-매개 내재화. 도 9a 및 도 9b - 세포-표면 단백질을 표시된 시간 동안 500 nM 포르티닙-기반 PROTAC 7(A) 또는 100 ng/mL HGF(B)로 처리하기 전, 세포막 불투과성 비오틴 시약으로 표지하였다. 바이오티닐화된 단백질은 스트렙타비딘 풀-다운(streptavidin pull-down)에 의해 농축되고 c-Met에 대해 면역블로팅되었다. 바이오티닐화된 단백질은 세포-표면 분획을 나타낸다. 이에 상응하는 전체 세포 용해물이 또한 도시되어 있다. (C) 표시된 시간 동안 PROTAC 7(500 nM) 처리에 대한 반응에 대한 c-Met(녹색) 내재화의 대표적인 공초점 현미경 이미지(청색 내 DAPI 핵 염색).

도 10a 내지 i. 엑손 14-결손 c-Met은 포르티닙-기반 PROTAC 7에 의해 방지될 수 있는 HGF 매개 분해에 대한 안정성 및 내성을 증가시킨다. 도 10a - 시클로헥시미드(CHX)의 존재 하 HGF, PROTAC 7, 또는 DMSO 대조군으로 처리 시의 WT c-Met 또는 엑손 14-결손 c-Met 분해의 정량화. 도 10b - 계산된 반감기의 표. 도 10c - HGF로 처리된 MDA-MB-231 세포에서의 WT c-Met 분해 및 신호전달의 대표적인 CHX 시간 경과 과정. 도 10d - HGF로 처리된 Hs746T 세포에서의 엑손 14-결손 c-Met 분해 및 신호전달의 대표적인 CHX 시간 경과 과정. 도 10e - PROTAC 7으로 처리된 Hs746T 세포에서의 엑손 14-결손 c-Met 분해의 대표적인 CHX 시간 경과 과정. 도 10f 및 도 10g - MDA-MB-231(F) 및 Hs746T(G) 세포를 HGF 첨가 전, 18시간 동안 DMSO 또는 PROTAC으로 처리하고 자극 후 표시된 시점에서 용해시켰다. 도 10h - 유비퀴틴에 대한 면역블로팅으로 이어지는, PROTAC 7-처리(1mM) 또는 DMSO-처리된 Hs746T 세포로부터의 c-Met의 면역침강반응. 도 10i - c-Met에 대한 면역블로팅으로 이어지는, PROTAC 7(1 mM) 또는 DMSO-처리된 Hs746T 세포로부터의 탠덤 유비퀴틴 결합체 1(TUBE1) 풀다운.

도 11a 내지 도 11d. 정량적 실시간 PCR을 PROTAC 처리(500 nM) 후 표시된 시점에서 수행하였다. 데이터는 베타-튜불린으로 정규화되었다. 도 11b 내지 도 11d 대표적인 웨스턴 블롯 및 병행치료 실험 정량화. 도 11b - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 프로테아좀 억제제 에폭신(500 nM)과 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다. 도 11c - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 네덜화(neddylation) 억제제 MLN-4924(1 μM)와 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다. 도 11d - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 HSP90 억제제 17-AAG(1 μM)와 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다.

도 12a 내지 도 12e. c-Met의 HGF 매개 내재화의 대표적인 공초점 현미경 이미지. 도 12a - c-Met에 대한 고정화, 투과화 및 면역염색 이전, 표시된 시간 동안 100 ng/ml HGF로 처리된 MDA-MB-231 세포. 도 12b - 초기 엔도솜 항원 1(EEA1)과의 PROTAC-매개 공동위치화를 나타내는 대표적인 공초점 현미경 이미지. c-Met 및 EEA1에 대한 고정화, 투과화 및 면역염색 이전, 표시된 시간 동안 500 nM PROTAC 7로 처리된 MDA-MB-231 세포. 도 12c - p230(트랜스-골지 마커(trans-Golgi marker))과의 c-Met 공동위치화를 나타내는 대표적인 공초점 현미경 이미지. 도 12d - 도 12c로부터의 이미지의 정량화. c-Met 면역형광으로 점유된 세포 픽셀의 백분율 및 평균 세포 픽셀 강도는 반점 형성 및 세포 표면 c-Met의 감소를 위한 대응으로 사용되었다. 도 12e - 클라트린 중쇄(CHC) siRNA 실험. MDA-MB-231 세포를 용해 및 면역블로팅 이전, PROTAC 7으로 처리하기 전에 24시간 동안 CHC siRNA로 형질감염시켰다.

도 13a 내지 도 13e. 시클로헥시미드 펄스-체이스 웨스턴 블롯. 도 13a - MDA-MB-231 세포를 시클로헥시미드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간-세트 1에서 용해시켰다. 도 13b - MDA-MB-231 세포를 시클로헥시미드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간-세트 2에서 용해시켰다. 도 13c - Hs746T 세포를 시클로헥시미드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간에서 용해시켰다. 도 13d - c-Met 면역침강반응. Hs746T 세포를 c-Met 면역침강하기 4시간 이전, PROTAC 7을 첨가하기 전에 2 μM 에폭시마신으로 30분 동안 처리하였다. (WCL = 전체 세포 용해물). 도 13e - Hs746T 세포를 TUBE 1 면역침강 실험 이전, 도 13d에서와 같이 처리하였다.

도 14. 본원에 기술된 바와 같은 예시적인 PROTAC 화합물의 구조(라파티닙-기반 (푸란) PROTAC).

도 15a 및 도 15b. 도 14의 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성. 도 15a - 1 μM에서의 분해된 HER1 및 HER2의 백분율, 연결기 원자, 연결기 길이(옹스트롬), 연결기 형식 및 E3 리가아제 결합 잔기(ULM)가 표시되어 있다. 도 15b - 표시된 바와 같은 라파티닙-기반 PROTAC에 의한 OVCAR8 세포에서의 HER1의 분해 활성(용량-반응)을 나타낸다.

도 16a 및 도 16b. 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성. 도 16a - 예시적인 라파티닙(푸란)-기반 PROTAC의 구조를 나타낸다. 도 16b - 도 13a의 화합물의 분해 활성을 나타내는 웨스턴 블롯. 24시간 동안 OVCAR8 처리된 세포. 지난 5분 동안의 NRG(5ng/mL) 자극. 항-EGFR 토끼(CST), 항-HER2(Santa Cruz Biotechnology) 및 항-튜불린(Sigma-Aldrich)이 단백질 검출에 사용되었다.

도 17a 및 도 17b. 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성. 도 17a - 예시적인 라파티닙(페닐)-기반 PROTAC의 구조를 나타낸다. 도 17b - 도 17a의 화합물의 분해 활성을 나타내는 웨스턴 블롯. OVCAR8은 세포를 24시간 동안 처리하였다. 지난 5분 동안의 NRG(5ng/mL) 자극. 항-EGFR 토끼(CST), 항-HER2(Santa Cruz Biotechnology) 및 항-튜불린(Sigma-Aldrich)이 단백질 검출에 사용되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0046] 다음에 따르는 것은 본 발명을 실시함에 있어서 당업자에게 도움을 주기 위해 제공되는 상세한 설명이다. 당업자는 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 본원에서 설명된 구현예에 변형과 변경을 가할 수 있다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허, 도면 및 다른 참조는 그 전체가 참조로써 통합된다.
- [0047] 본원에서는, 일단 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질(예를 들어, 세포 사멸 단백질 억제제(IAP), 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL), 세레브론 E3 유비퀴틴 리가아제, 또는 마우스 이중 분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제) 및 표적 단백질이 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질 및 표적 단백질을 결합시키는 이작용성 또는 키메라 구조체에 의해 인접하여 위치하게 되면 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질이 표적 단백질을 유비퀴틴화한다는 놀랍고도 예기치 못한 발견과 관련된 조성물과 방법이 기술된다. 이와 같이, 본 발명은 단백질 표적 결합 잔기("PTM")에 결합된 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ULM")를 포함하는 화합물 및 조성물을 제공하며, 이는 프로테아좀(도 1 참조)에 의한 표적 단백질의 분해(및/또는 억제)로 이어지는 선택된 표적 단백질의 유비퀴틴화를 야기한다. 본 발명은 또한 조성물 라이브러리 및 이의 사용법을 제공한다.
- [0048] 특정 양태에서, 본 발명은 리간드, 예를 들어, IAP, VHL, MDM2 또는 세레브론과 같은 유비퀴틴 리가아제에 결합할 수 있는 소분자 리간드(예를 들어, 2,000, 1,000, 500 또는 200달톤 이하의 분자량)를 포함하는 화합물을 제공한다. 화합물은 또한, 표적 단백질의 분해(및/또는 억제)를 위해 그 단백질이 유비퀴틴 리가아제에 근접되어 위치되도록, 표적 단백질에 결합할 수 있는 잔기, 예를 들어 소분자를 포함한다. 소분자는 전술한 것 외에, 펩티드가 아닌, 즉 일반적으로 펩티드로 간주되지 않는, 예를 들어, 4, 3, 또는 2개 미만의 아미노산을 포함하는 분자일 수도 있다. 본 발명에 따르면, PTM, ULM 또는 PROTAC 분자는 소분자일 수 있다.
- [0049] 2016년 8월 5일자로 출원된 미국 특허출원 제15/230,354호; 2016년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제15/206,497호; 2016년 7월 13일자로 출원된 미국 특허출원 제15/209,648호; 2016년 10월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제62/406,888호; 미국 특허출원 공보 제2015/0291562호로서 공개된 2015년 4월 14일자로 출원된 미국 특허출원 제14/686,640호; 미국 특허출원 공보 제2016/0058872호로서 공개된 2015년 7월 6일자로 출원된 미국 특허출원 제14/792,414호; 미국 특허출원 공보 제2014/0356322호로서 공개된 2014년 7월 11일자로 출원된 미국 특허출원 제14/371,956호; 및 미국 특허출원 공보 제2016/0272639호로서 공개된 2016년 3월 18일자로 출원된 미국 특허출원 제15/074,820호의 전문이 본원에 참조로서 포함된다. 또한, 본원에서 인용된 모든 참조 문헌은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.
- [0050] 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.
- [0051] 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.
- [0052] 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.
- [0053] 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.
- [0054] 본 명세서 및 청구 범위에서 사용된 "및/또는"이라는 문구는, 결합되는 요소들의 "하나 또는 둘 다", 즉, 일부 경우에는 결합하여 존재하고 다른 경우에는 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.

[0055] 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 요소만을 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.

[0056] 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.

[0057] 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.

[0058] 또한, 둘 이상의 단계 또는 행위를 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.

[0059] 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.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 특정 화학적 화합물을 지칭하며, 이의 호변이성질체, 위치이성질체, 기하학적 이성질체, 및 적용 가능한 경우, 광학 이성질체(거울상 이성질체) 및 다른 입체이성질체(부분입체이성질체)를 포함하는 입체이성질체 뿐만 아니라, 문맥에서 적용 가능한 경우, 전구약물 및/또는 이의 중수소화된 형태를 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 유도체를 포함한다. 고려되는 중수소화된 소분자는 약물 분자에 함유된 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 것들이다.

[0061] 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 이성질체성으로 농축된 혼합물을 또한 포함할 수 있다. 문맥에서, 전술한 용어는 또한 활성 부위로의 화합물의 투여 및 전달을 용이하게 하도록 변형된 화합물의 전구약물 형태를 지칭한다. 본 화합물을 설명함에 있어서, 본 화합물에 연관된 다수의 치환체 및 변수들이 다른 것들 중에서 기술됨을 유의한다. 본원에 기술된 분자는 대체적으로 본 명세서에서 후술되는 바와 같은 안정적인 화합물인 것으로 당업자에 의해

이해된다. 결합부가 도시될 경우, 이중 결합 및 단일 결합 둘 모두는 도시된 화합물의 문맥 및 원자가 상호 작용의 규칙 내에서 표현되거나 이해된다.

[0062] 용어 "유비퀴틴 리가아제"는 분해를 위해 기질 단백질을 표적화하여, 특정 기재 단백질로의 유비퀴틴의 전달을 촉진시키는 단백질 군을 지칭한다. 예를 들어, IAP는 E3 유비퀴틴 리가아제 단백질로서, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 조합하여 유비퀴틴이 표적 단백질 상의 라이신에 부착되도록 하고, 이어서 프로테아좀에 의한 분해를 위해 특정 단백질 기재를 표적화한다. 따라서, E3 유비퀴틴 리가아제는, 그 단독 또는 E2 유비퀴틴 접합 효소와 복합되어 유비퀴틴을 표적화된 단백질로 전달하는 역할을 한다. 대체적으로, 유비퀴틴 리가아제는, 제2 유비퀴틴이 제1 유비퀴틴에 부착되도록; 제3 유비퀴틴이 제2 유비퀴틴에 부착되도록, 이러한 방식으로 계속 부착되도록 하는 폴리유비퀴틴화에 관여한다. 폴리유비퀴틴화는 프로테아좀에 의한 분해를 위해 단백질을 표시한다. 그러나, 단 하나의 유비퀴틴만이 유비퀴틴 리가아제에 의해 기질 분자에 첨가되는, 모노유비퀴틴화에 한정되는 일부 유비퀴틴화의 경우가 존재한다. 모노유비퀴틴화 단백질은 분해를 위한 프로테아좀에 대해 표적화되지 않지만, 그 대신, 예를 들어 유비퀴틴을 결합할 수 있는 도메인을 가진 다른 단백질과의 결합을 통해, 그 세포 위치 또는 기능에 있어서 변경될 수 있다. 더욱 복잡한 문제인 유비퀴틴 상의 상이한 라이신은 E3에 의해 표적화되어 사슬을 만들 수 있다. 가장 일반적인 라이신은 유비퀴틴 사슬 상의 Lys48이다. 이는 프로테아좀에 의해 인식되는, 폴리유비퀴틴을 만드는 데 사용되는 라이신이다.

[0063] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 발명에 따른 조성물로, 예방적 처치를 포함한 치료가 제공되는 동물, 바람직하게는 인간 또는 가축을 기술하기 위해 명세서 전반에서 이용된다. 인간 환자와 같은 특정한 동물에 특이적인 감염증, 질환 또는 질병 상태의 치료의 경우, 용어 "환자"는 가축, 예를 들어, 개 또는 고양이 또는 경작용 동물, 예를 들어, 말, 소, 양 등을 포함하는 특정한 동물을 지칭한다. 대체적으로, 본 발명에서, 용어 "환자"는, 용어의 이용의 문맥으로부터 달리 기술하지 않거나 암시되지 않는 한 인간 환자를 지칭한다.

[0064] 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.

[0065] 가장 강력한 항암 표적들 중 일부는 RTK이기 때문에, PROTAC-매개 분해에 대한 민감성의 구현은 중요한 질문으로 남아 있다. 인간 암에서 그의 잘 정의된 역할과 그의 조절 및 하류 신호전달 경로의 광범위한 이해에 있어서, EGFR, HER2 및 c-Met는 잠재적인 관심 PROTAC 표적을 대표한다.

[0066] 본원에서, 저자는 다수의 관련 종양 돌연변이 동형체를 포함하는, 이들 RTK의 효과적인 PROTAC-매개 분해를 보여준다. 기술된 결과는 번역-후 분해에 대한 RCF의 실용적인 기질 뿐 아니라, PROTAC에 의해 달성되는 신호 전달 불활성화 및 성장 억제가, RTK 억제를 통해 달성되는 것보다 더 강력하고, 더 지속되며, 키놈 재배선에 덜 민감하다는 것을 입증한다.

[0067] **화합물 및 조성물**

[0068] 일 양태에서, 본 발명은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ILM"), 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("CLM"), 폰 히펠 린도우 E3 유비퀴틴 리가아제(VHL) 결합 잔기(VHL) 결합 잔기(VLM), 및/또는 마우스 이중분 2 동족체(MDM2) E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(MLM)인 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기("ULM")를 포함하는 화합물을 제공한다. 예시적인 구현예에서, ULM은 다음의 구조에 따른 화학적 연결기(L)를 통해 RTK 표적 단백질 결합 잔기(PTM)에 결합된다:

[0069] (A) PTM-L-ULM

[0070] 여기에서 L은 결합 또는 화학적 연결기이고, ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, PTM은 표적 단백질 결합 잔기이다. 본원에 도시된 화합물에서의 잔기의 수 및/또는 상대 위치는 단지 예로서 제공된다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물은 각각의 기능성 잔기의 임의의 목적하는 수 및/또는 상대 위치로 합성될 수 있다.

[0071] 문맥에서 달리 표시하지 않는 한, 용어 ULM, ILM, VLM, MLM 및 CLM은 포괄적인 의미로 사용된다. 예를 들어, 용어 ULM은 IAP(즉, ILM), MDM2(즉, MLM), 세레블론(즉, CLM), 및 VHL(즉, VLM)에 결합하는 것들을 포함하는 모든 ULM을 포함한다. 또한, 용어 ILM은 모든 가능한 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하며, 용어 MLM은 모든 가능한 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기를 포함하며, 용어 VLM은 모든 가능한 VHL 결합 잔기를 포함하며, 용어 CLM은 모든 세레블론 결합 잔기를 포함한다.

- [0072] 또 다른 양태에서, 본 발명은 표적 단백질의 분해를 유도함으로써 단백질 활성을 조절하는 데 유용한 이작용성 또는 다기능성 화합물(예를 들어, PROTAC)을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 표적 단백질에 결합하는 잔기(즉, 단백질 표적화 잔기 또는 "PTM")에 결합(예를 들어, 공유 결합, 직접 결합 또는 간접 결합)된 ILM 또는 VLM 또는 CLM 또는 MLM을 포함한다. 특정 구현예에서, ILM/VLM/CLM/MLM 및 PTM은 화학적 연결기(L)를 통해 연결되거나 결합된다. ILM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, VLM은 VHL에 결합하고, CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제에 결합하고, PTM은 표적 단백질을 인식하고, 각 잔기의 그의 표적과의 상호 작용은 표적 단백질을 유비퀴틴 리가아제 단백질에 근접하여 위치시킴으로써 표적 단백질의 분해를 용이하게 한다. 예시적인 이작용성 화합물은 다음과 같이 표현될 수 있다:
- [0073] (B) PTM-ILM
- [0074] (C) PTM-CLM
- [0075] (D) PTM-VLM
- [0076] (E) PTM-MLM
- [0077] 특정 구현예에서, 이작용성 화합물은 화학적 연결기("L")를 더 포함한다. 예를 들어, 이작용성 화합물은 다음과 같이 표현될 수 있다:
- [0078] (F) PTM-L-ILM
- [0079] (G) PTM-L-CLM
- [0080] (H) PTM-L-VLM
- [0081] (I) PTM-L-MLM
- [0082] 여기에서 PTM은 단백질/폴리펩티드 표적화 잔기이고, L은 화학적 연결기이고, ILM은 IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, CLM은 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고, VLM은 VHL 결합 잔기이고, MLM은 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이다.
- [0083] 특정 구현예에서, ULM(예를 들어, ILM, CLM, VLM, 또는 MLM)은 활성을 나타내거나, 약 200 μM 미만의 IC_{50} 을 가진 E3 유비퀴틴 리가아제(예를 들어, IAP E3 유비퀴틴 리가아제, 세레블론 E3 유비퀴틴 리가아제, VHL, 또는 MDM2 E3 유비퀴틴 리가아제)에 결합한다. IC_{50} 은 당 기술분야에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 형광 편광 분석에 따라 결정될 수 있다.
- [0084] 추가적인 특정 구현예에서, 본원에 기술된 이작용성 화합물은 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 mM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 μM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 nM 미만, 또는 약 100, 50, 10, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001 pM 미만의 IC_{50} 을 갖는 활성을 보인다.
- [0085] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 다수의 PTM(동일하거나 상이한 단백질 표적을 표적화함), 다수의 ULM, 하나 이상의 ULM(즉, 다중/상이한 E3 유비퀴틴 리가아제, 예를 들어 VHL, IAP, 세레블론 및/또는 MDM2에 특정적으로 결합하는 잔기) 또는 이들의 조합을 포함한다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM 및 ULM(예를 들어, ILM, VLM, CLM 및/또는 MLM)은 직접적으로 또는 하나 이상의 화학적 연결기 또는 이들의 조합을 통해 결합될 수 있다. 추가적인 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 갖는 경우, ULM은 동일한 E3 유비퀴틴 리가아제에 대한 것일 수 있거나 각각의 ULM은 상이한 E3 유비퀴틴 리가아제에 특정적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 화합물이 다수의 PTM을 갖는 경우, PTM은 동일한 표적 단백질에 결합할 수 있거나 각각의 PTM은 상이한 표적 단백질에 특정적으로 결합할 수 있다.
- [0086] 특정 구현예에서, 화합물이 다수의 ULM을 포함하는 경우, ULM들은 동일하다. 추가적인 구현예에서, 화합물은 복수의 ULM(예를 들어, ULM, ULM' 등), ULM에 직접적으로 또는 화학적 연결기(L) 또는 둘 모두를 통해 ULM에 결합된 적어도 하나의 PTM을 포함한다. 추가적인 특정 구현예에서, 복수의 ULM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 더 포함한다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 선택적으로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특정적으로 결합할 수 있다.
- [0087] 특정 구현예에서, 화합물은 복수의 ULM 및/또는 복수의 ULM'을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 적어도 2개의 상이한 ULM, 복수의 ULM, 및/또는 복수의 ULM'을 포함하는 화합물은 ULM 또는 ULM'에 직접적으로 또는 화학적

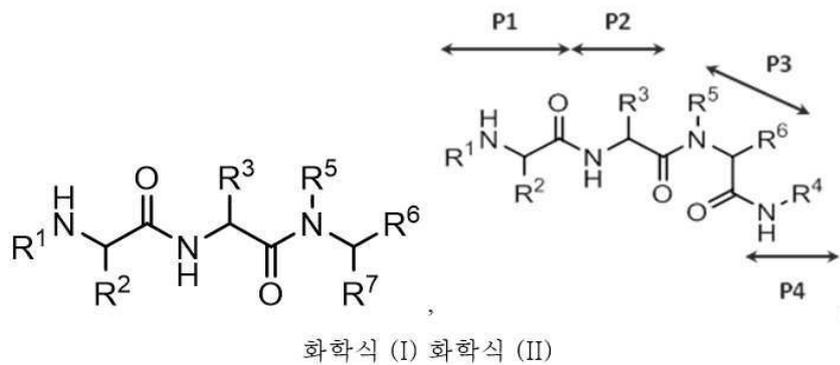
연결기 또는 둘 모두에 결합된 적어도 하나의 PTM을 더 포함한다. 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 적어도 2 개의 상이한 ILM을 포함하는 화합물은 다수의 PTM을 더 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM은 동일하거나 선택적으로 상이하다. 또 다른 구현예에서, PTM이 상이한 경우, 각각의 PTM은 동일한 단백질 표적에 결합하거나 상이한 단백질 표적에 특정적으로 결합할 수 있다. 또 다른 구현예에서, PTM 자체는 ILM, 예컨대 ILM, VLM, CLM, MLM, ILM', VLM', CLM' 및/또는 MLM'과 같은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

[0088] 추가적인 구현예에서, 본 명세서에는, 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 형태(예를 들어, 산성 및 염기성 염 형태)를 포함하여, 그의 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 용매 및 다형체를 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 제공한다.

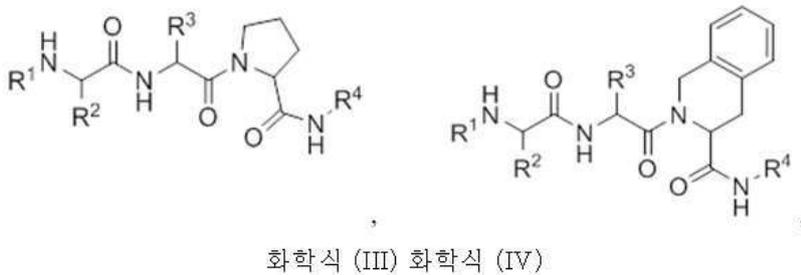
[0089] **예시적인 ILM**

[0090] AVPI 테트라펩티드 단편

[0091] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 알라닌-발린-프롤린-이소류신(AVPI) 테트라펩티드 단편 또는 이의 비자연적인 모방체를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)로 대표되는 화학 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0092]



[0093]

[0094] 여기에서,

[0095] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R¹은 H 또는 알킬로부터 선택되고;

[0096] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R²는 H 또는 알킬로부터 선택되고;

[0097] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R³는 H, 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택되고;

[0098] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R⁵ 및 R⁶는 H, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 보다 바람직하게는, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대해 함께 취해진 R⁵ 및 R⁶는

피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고, 선택적으로 1 또는 2 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리로 추가로 융합될 수 있고(이들 각각은 다른 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 추가로 융합될 수 있음);

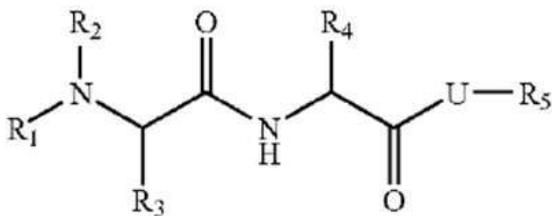
[0099] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대해 함께 취해진 R^3 및 R^5 는 선택적으로 1 또는 2 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 추가로 융합될 수 있는 5 내지 8-원 고리를 형성할 수 있고;

[0100] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)에 대한 R^7 은 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되거나(이들 각각은 선택적으로 할로젠, 알킬, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 시아노, (헤테로)시클로알킬 또는 (헤테로)아릴로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환됨), R^7 은 $-C(O)NH-R^4$ 이고;

[0101] R^4 는 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬로부터 선택된다(전술한 바와 같이 선택적으로 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환됨).

[0102] 전술한 바와 같이, 화학식 (II)의 P1, P2, P3, 및 P4는 각각 AVPI 테트라펩티드 단편 또는 이의 비자연적인 모방체의 A, V, P 및 I와 상관된다. 마찬가지로, 화학식 (I) 및 (III) 내지 (V)의 각각은 AVPI 테트라펩티드 단편 또는 이의 비자연적인 모방체의 A, V, P, 및 I와 상관된다.

[0103] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2008/014236호에 기재된 IAP 길항제 또는 그의 비자연적인 모방체의 유도체인 화학식 (VI)의 구조를 가질 수 있다:



화학식 (VI),

- [0104] ...
- [0105] 여기에서,
- [0106] 화학식 (VI)의 R_1 은 H, 비치환되거나 치환된 C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알케닐, C_1-C_4 -알키닐 또는 C_3-C_{10} -시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0107] 화학식 (VI)의 R_2 는 H, 비치환되거나 치환된 C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알케닐, C_1-C_4 -알키닐 또는 C_3-C_{10} -시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0108] 화학식 (VI)의 R_3 는 H, $-CF_3$, $-C_2H_5$, C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알케닐, C_1-C_4 -알키닐, $-CH_2-Z$ 로부터 독립적으로 선택되거나 임의의 R_2 및 R_3 는 함께 헤테로시클릭 고리를 형성하고;
- [0109] 화학식 (VI)의 각각의 Z는 H, $-OH$, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2F$ 또는 $-CH_2OH$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0110] 화학식 (VI)의 R_4 는 C_1-C_{16} 직선형 또는 분지형 알킬, C_1-C_{16} -알케닐, C_1-C_{16} -알키닐, C_3-C_{10} -시클로알킬, $-(CH_2)_{0-6}Z_1$, $-(CH_2)_{0-6}$ -아릴, 및 $-(CH_2)_{0-6}$ -헤테로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환되거나 치환됨);
- [0111] 화학식 (VI)의 R_5 는, H, C_{1-10} -알킬, 아릴, 페닐, C_{3-7} -시클로알킬, $-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -시클로알킬, $-C_{1-10}$ -알킬-아릴, $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$ -시클로알킬- $(CH_2)_{0-6}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-4}-CH[(CH_2)_{1-4}-페닐]_2$, 인다닐, $-C(O)-C_{1-10}$ -알킬, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -시클로알킬, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -페닐, $-(CH_2)_{0-6}-C(O)-페닐$, $-(CH_2)_{0-6}$ -헤테, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -헤테로부터 독립적으로 선택되거나, R_5 는 아미노산의 잔여기에서 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 아릴 치환체는 비치환되거나 치환됨);

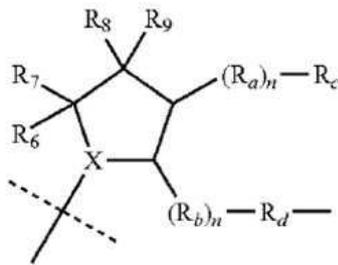
[0112] 화학식 (VI)의 Z₁은, -N(R₁₀)-C(O)-C₁₋₁₀-알킬, -N(R₁₀)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -N(R₁₀)-C(O)-(CH₂)₀₋₆-페닐, -N(R₁₀)-C(O)-(CH₂)₁₋₆-헤트, -C(O)-N(R₁₁)(R₁₂), -C(O)-O-C₁₋₁₀-알킬, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-페닐, -C(O)-O-(CH₂)₁₋₆-헤트, -O-C(O)-C₁₋₁₀-알킬, -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -O-C(O)-(CH₂)₀₋₆-페닐, -O-C(O)-(CH₂)₁₋₆-헤트로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환이거나 치환됨);

[0113] 화학식 (VI)의 헤트는, N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 7원 헤테로시클릭 고리, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 적어도 하나의 5 내지 7원 헤테로시클릭 고리를 포함하는 8 내지 12원 융합 고리 시스템이고(헤테로시클릭 고리 또는 융합 고리 시스템은 탄소 또는 질소 원자 상에서 비치환이거나 치환됨);

[0114] 화학식 (VI)의 R₁₀은 H, -CH₃, -CF₃, -CH₂OH, 또는 -CH₂Cl로부터 선택되고;

[0115] 화학식 (VI)의 R₁₁ 및 R₁₂는 H, C₁₋₄-알킬, C₃₋₇-시클로알킬, -(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, (CH₂)₀₋₆-페닐로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서 알킬, 시클로알킬, 및 페닐은 비치환되거나 치환됨); R₁₁ 및 R₁₂는 질소와 함께 헤트를 형성하고,

[0116] 화학식 (VI)의 U는 독립적으로 화학식 (VII)에 나타낸 바와 같다:



화학식 (VII),

[0117]

[0118] 여기에서,

[0119] 화학식 (VII)의 각각의 n은 독립적으로 0 내지 5로부터 선택되고;

[0120] 화학식 (VII)의 X는 -CH 및 N의 기로부터 선택되고;

[0121] 화학식 (VII)의 R_a 및 R_b는 O, S 또는 N 원자 또는 C₀₋₈-알킬의 기로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 알킬 사슬의 하나 이상의 탄소 원자는 선택적으로 O, S, 또는 N로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 각각의 알킬은 독립적으로 비치환되거나 치환됨);

[0122] 화학식 (VII)의 R_d는 Re-Q-(R_f)_p(R_g)_q, 및 Ar₁-D-Ar₂의 기로부터 선택되고;

[0123] 화학식 (VII)의 R_c는 H의 기로부터 선택되거나, 임의의 R_c 및 R_d는 함께 시클로알킬 또는 헤트를 형성하고(여기에서, R_c 및 R_d가 시클로알킬 또는 헤트를 형성할 경우, R₅는 형성된 링의 C 또는 N 원자에 부착됨);

[0124] 화학식 (VII)의 p 및 q는 0 또는 1로부터 독립적으로 선택되고;

[0125] 화학식 (VII)의 R_e는 C₁₋₈-알킬 및 알킬리덴의 기로부터 선택되고(각각의 Re는 비치환이거나 치환됨);

[0126] Q는 N, O, S, S(O), 및 S(O)₂의 기로부터 선택되고;

[0127] 화학식 (VII)의 Ar₁ 및 Ar₂는 치환되거나 비치환인 아릴 및 헤트의 기로부터 독립적으로 선택되고;

[0128] 화학식 (VII)의 R_f 및 R_g는 H, -C₁₋₁₀-알킬, C₁₋₁₀-알킬아릴, -OH, -O-C₁₋₁₀-알킬, -(CH₂)₀₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -O-(CH₂)₀₋₆-아릴, 페닐, 아릴, 페닐-페닐, -(CH₂)₁₋₆-헤트, -O-(CH₂)₁₋₆-헤트, -OR₁₃, -C(O)-R₁₃, -C(O)-N(R₁₃)(R₁₄), -N(R₁₃)(R₁₄), -S-R₁₃, -S(O)-R₁₃, -S(O)₂-R₁₃, -S(O)₂-NR₁₃R₁₄, -NR₁₃-S(O)₂-R₁₄, -S-C₁₋₁₀-알킬, 아릴-C₁₋₄-알킬, 또는 헤트-C₁₋₄-알킬, -SO₂-C₁₋₂-알킬, -SO₂-C₁₋₂-알킬페닐, -O-C₁₋₄-알킬로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서, 알킬,

시클로알킬, 헤트 및 아틸은 비치환이거나 치환됨), 임의의 R_g 및 R_f는 함께 헤트 또는 아틸로부터 선택되는 고리를 형성하고;

[0129] 화학식 (VII)의 D는 -CO-, -C(O)-C₁₋₇-알킬렌 또는 아틸렌, -CF₂-, -O-, -S(O)_r(r은 0 내지 2임), 1,3-디옥살란, 또는 C₁₋₇-알킬-OH의 기로부터 선택되거나(여기에서 알킬, 알킬렌, 또는 아틸렌은 하나 이상의 할로젠, OH, -O-C₁₋₆-알킬, -S-C₁₋₆-알킬, 또는 -CF₃로 치환되거나 비치환임); 각각의 D는 N(R_h)로부터 독립적으로 선택되고;

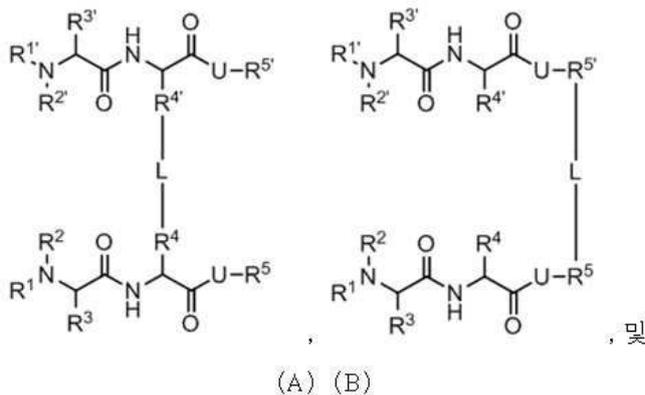
[0130] R_h는 H, 비치환이거나 치환된 C₁₋₇-알킬, 아틸, 비치환이거나 치환된 -O-(C₁₋₇-시클로알킬), -C(O)-C₁₋₁₀-알킬, -C(O)-C₀₋₁₀-알킬-아틸, -C-O-C₀₋₁₀-알킬, -C-O-C₀₋₁₀-알킬-아틸, -SO₂-C₁₋₁₀-알킬, 또는 -SO₂-(C₀₋₁₀-알킬아틸)의 기로부터 선택되고;

[0131] 화학식 (VII)의 R₆, R₇, R₈, 및 R₉는 H, -C₁₋₁₀-알킬, -C₁₋₁₀-알콕시, 아틸-C₁₋₁₀-알콕시, -OH, -O-C₁₋₁₀-알킬, -(CH₂)₀₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -O-(CH₂)₀₋₆-아틸, 페닐, -(CH₂)₁₋₆-헤트, -O-(CH₂)₁₋₆-헤트, -OR₁₃, -C(O)-R₁₃, -C(O)-N(R₁₃)(R₁₄), -N(R₁₃)(R₁₄), -S-R₁₃, -S(O)-R₁₃, -S(O)₂-R₁₃, -S(O)₂-NR₁₃R₁₄, 또는 -NR₁₃-S(O)₂-R₁₄의 기로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 각각의 알킬, 시클로알킬 및 아틸은 비치환이거나 치환됨); 임의의 R₆, R₇, R₈, 및 R₉은 함께 선택적으로 고리 시스템을 형성하고;

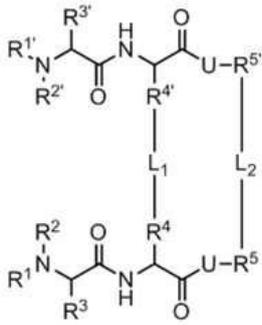
[0132] 화학식 (VII)의 R₁₃ 및 R₁₄는 H, C₁₋₁₀-알킬, -(CH₂)₀₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -(CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁-(아틸)₁₋₂, -C(O)-C₁₋₁₀-알킬, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-아틸, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-플루오레닐, -C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-아틸, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-아틸, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-헤트, -C(S)-C₁₋₁₀-알킬, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-C₃₋₇-시클로알킬, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-아틸, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-플루오레닐, -C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-아틸, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-아틸, 또는 -C(S)-(CH₂)₁₋₆-헤트의 기로부터 독립적으로 선택되거나(여기에서 각각의 알킬, 시클로알킬 및 아틸은 비치환이거나 치환됨); 임의의 R₁₃ 및 R₁₄은 질소 원자와 함께 헤트를 형성하고;

[0133] 여기에서 화학식 (VII)의 R₁₃ 및 R₁₄의 알킬 치환기는 비치환이거나 치환되고, 치환될 경우, 이들은 C₁₋₁₀-알킬, 할로젠, OH, -O-C₁₋₆-알킬, -S-C₁₋₆-알킬, 및 -CF₃로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고; R₁₃ 및 R₁₄의 치환된 페닐 또는 아틸은 할로젠, 히드록실, C₁₋₄-알킬, C₁₋₄-알콕시, 니트로, -CN, -O-C(O)-C₁₋₄-알킬, 및 -C(O)-O-C₁₋₄-아틸; 또는 약학제적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0134] 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 추가적으로 독립적으로 선택되는 연결기에 의해, 화학식 (VI)의 ILM에 부착된 독립적으로 선택되는 제2 ILM, 또는 이의 비자연적인 모방체를 더 포함한다. 일 구현예에서, 제2 ILM은 화학식 (VI)의 유도체, 또는 이의 비자연적인 모방체이다. 특정 구현예에서, 적어도 하나의 추가적인 독립적으로 선택되는 연결기는 ILM과 제2 ILM을 화학적으로 연결하는 2개의 추가적인 독립적으로 선택되는 연결기를 포함한다. 일 구현예에서, 화학식 (VI)의 ILM에 대한 적어도 하나의 추가 연결기, 또는 그의 인공적인 모방체는, R₄ 및 R₅로부터 선택되는 기를 화학적으로 연결한다. 예를 들어, 화학식 (VI)의 ILM 및 화학식 (VI)의 제2 ILM, 또는 이의 인공적인 모방체는 다음에 나타낸 바와 같이 연결될 수 있다:



[0135] .

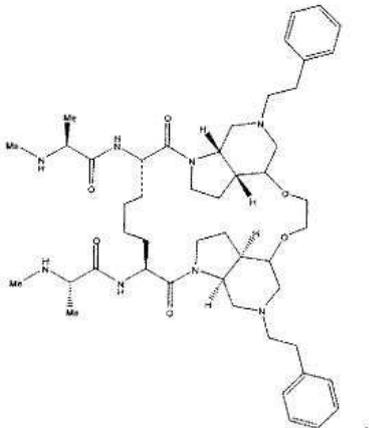


(C).

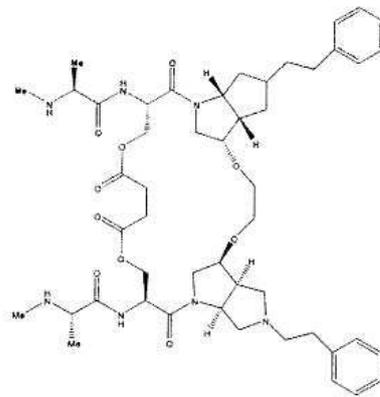
[0136]

[0137]

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

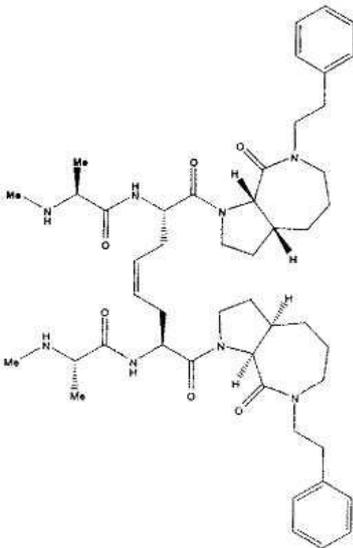


(A)

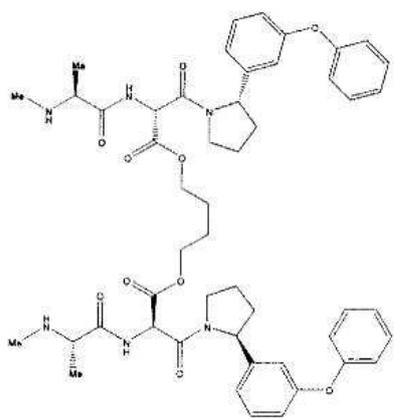


(B)

[0138]

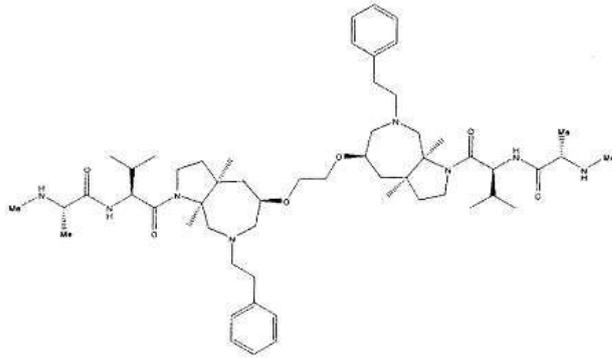


(C)



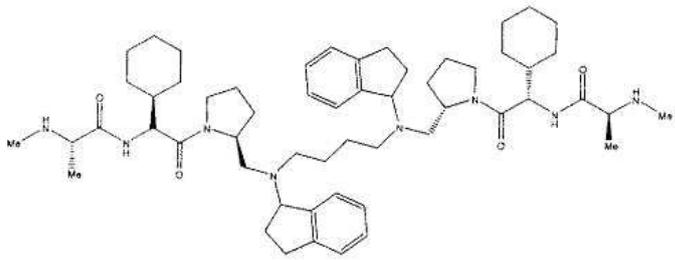
(D)

[0139]



; 및

(E)

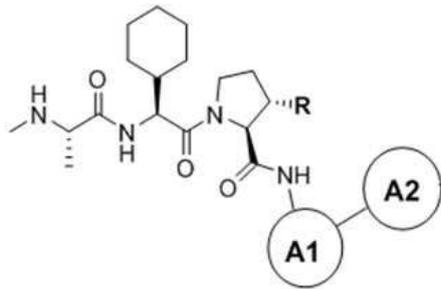


(F)

[0140]

[0141] 이는 WO 공보 제2008/014236호에 개시되어 있는 IAP 길항제의 유도체이다.

[0142] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antagonism of c-IAP and XIAP proteins is required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists, Ndubaku, C. 등, *ACS Chem. Biol.*, 557-566, 4 (7) (2009)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (VIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (VIII),

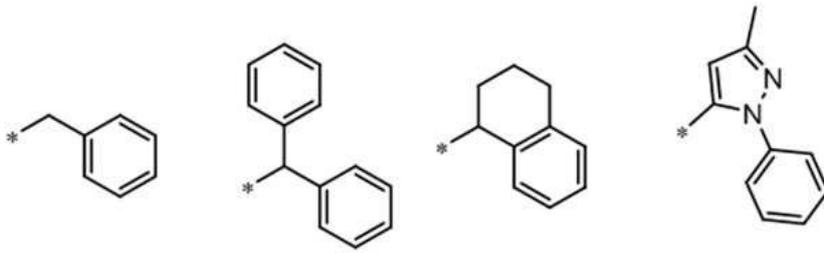
[0143]

[0144] 여기에서 화학식 (VIII)의 A1 및 A2 각각은 선택적으로 치환된 모노시클릭, 융합된 고리, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0145] 화학식 (VIII)의 R은 H 또는 Me로부터 선택된다.

[0146] 특정 구현예에서, 연결기 L은 화학식 (VIII)의 A1에 부착된다. 다른 구현예에서, 연결기 L은 화학식 (VIII)의 A2에 부착된다.

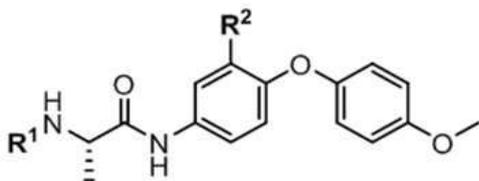
[0157] 화학식 (X)의 R²는 다음으로부터 선택되고;



[0158]

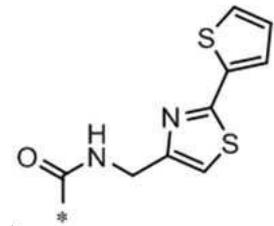
[0159] 화학식 (X)의 R³ 및 R⁴는 H 또는 Me로부터 독립적으로 선택된다.

[0160] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XI)의 구조를 가질 수 있다.



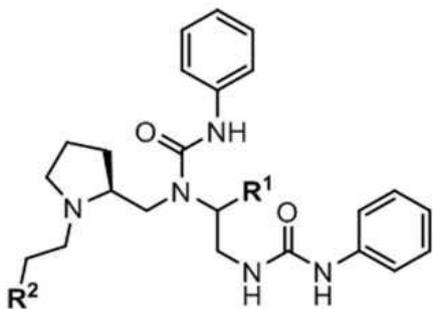
[0161]

화학식 (XI),



[0162] 여기에서 화학식 (XI)의 R¹은 H 또는 Me로부터 선택되고, 화학식 (X)의 R²는 H 또는 * 로 부터 선택된다.

[0163] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Mannhold, R. 등, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010)에서 교차 참조된 화학 종, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XII)의 구조를 가질 수 있다.

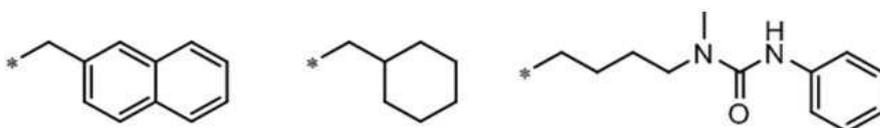


[0164]

화학식 (XII),

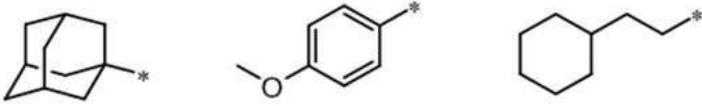
[0165] 여기에서,

[0166] 화학식 (XII)의 R¹은 다음으로부터 선택되고;



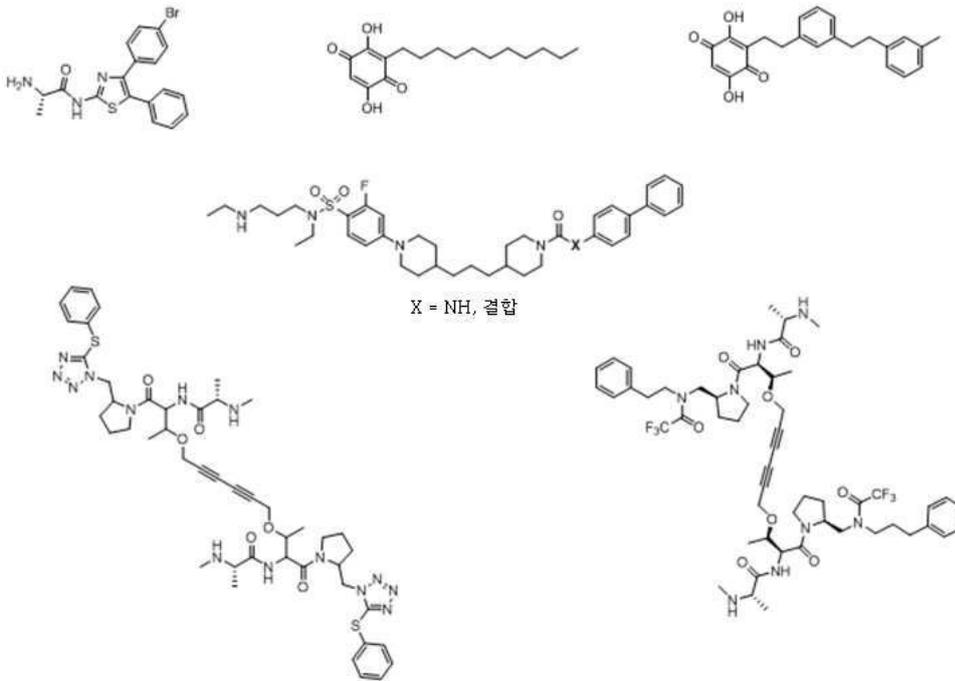
[0167]

[0168] 화학식 (XII)의 R²은 다음으로부터 선택된다.

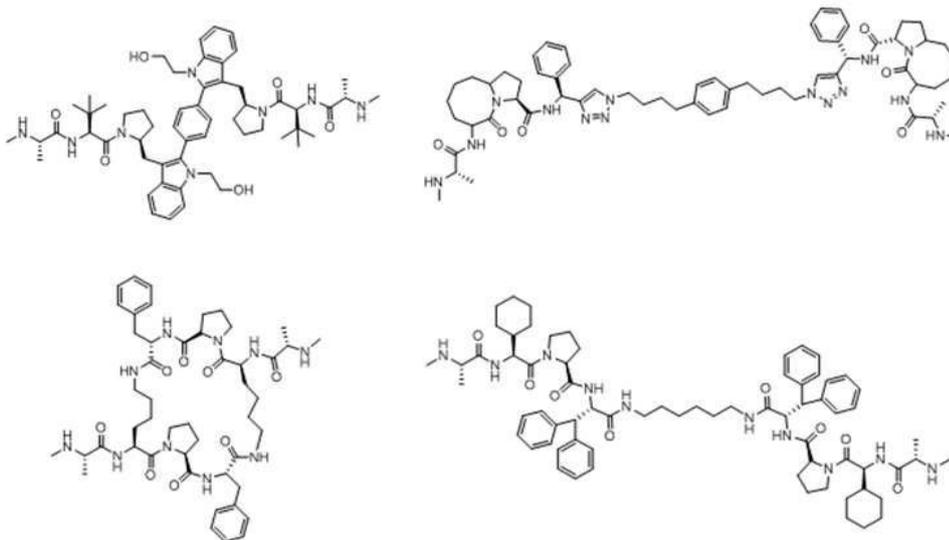


[0169]

[0170] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, IAP E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

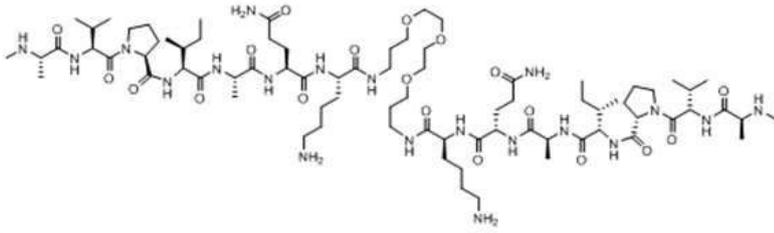


[0171]



[0172]

및



[0173]

[0174]

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



$n = 0, 2$ 또는, 바람직하게는, 1

화학식 (XIII),

[0175]

[0176]

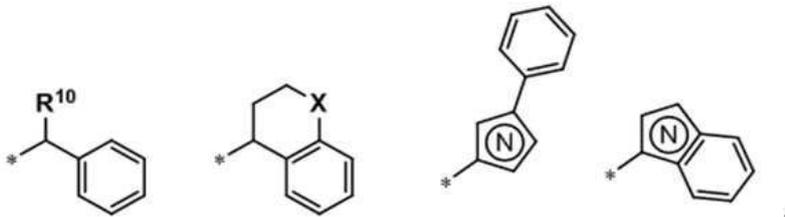
여기에서,

[0177]

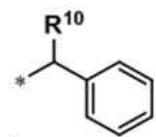
화학식 (XIII)의 Z는 없거나 0이고;

[0178]

화학식 (XIII)의 R¹은 다음으로부터 선택되고;



[0179]



[0180]

의 R¹⁰은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;

[0181]

X는 CH₂ 및 O로부터 선택되고;



[0182]

는 질소 함유 헤테로아릴이다.

[0183]

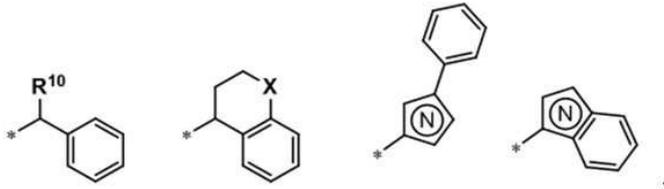
본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, Flygare, J.A. 등, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010)에서 요약된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XIV)의 구조를 가질 수 있다.



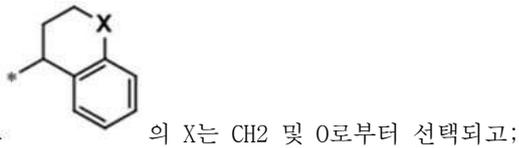
[0184]

화학식 (XIV),

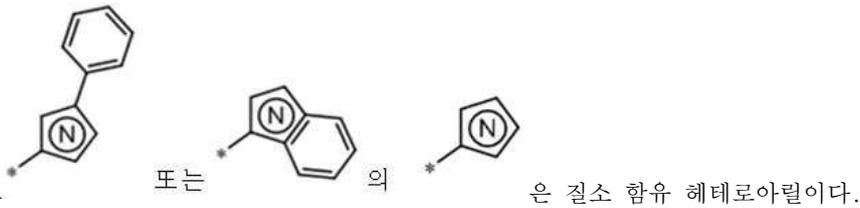
- [0185] 여기서,
- [0186] 화학식 (XIV)의 Z는 없거나 0이고;
- [0187] 화학식 (XIV)의 R³ 및 R⁴는 H 또는 Me로부터 독립적으로 선택되고;
- [0188] 화학식 (XIV)의 R¹은 다음으로부터 선택되고;



- [0189] ...
- [0190] ... 의 R¹⁰은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;



- [0191] ... 의 X는 CH2 및 0로부터 선택되고;



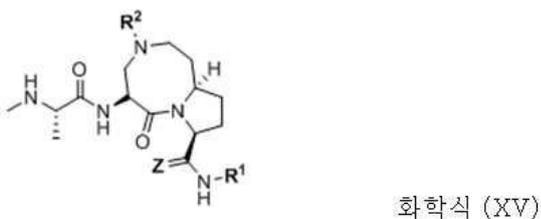
- [0192] ... 또는 ... 의 ... 은 질소 함유 헤테로아릴이다.

- [0193] 본원에 기술된 화합물에서, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



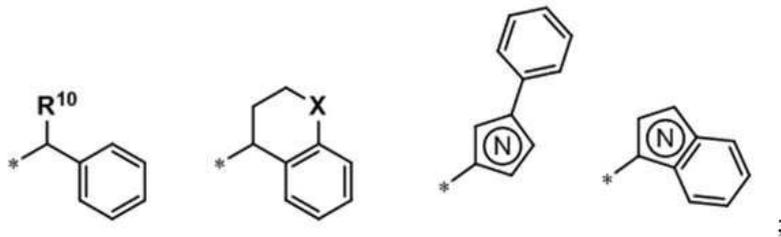
- [0194] ...
- [0195] 이는 미국 특허 공보 제2008/0269140호 및 미국 특허 제7,244,851호에 개시된 리간드의 유도체이다.

- [0196] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2008/128171호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체인 화학식 (XV)의 구조를 가질 수 있다:

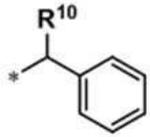


- [0197] ...
- [0198] 여기서,
- [0199] 화학식 (XV)의 Z는 없거나 0이고;

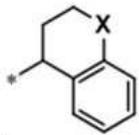
[0200] 화학식 (XV)의 R¹은 다음으로부터 선택되고;



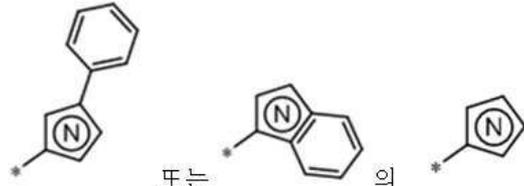
[0201]



[0202] 의 R¹⁰은 H, 알킬 또는 아릴로부터 선택되고;



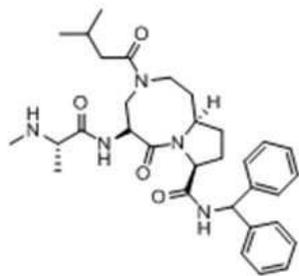
[0203] 의 X는 CH₂ 및 O로부터 선택되고;



[0204] 또는 의 은 질소 함유 헤테로아릴이고;

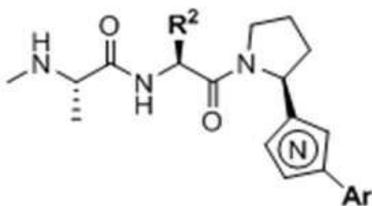
[0205] 화학식 (XV)의 R²는 H, 알킬 또는 아실로부터 선택된다.

[0206] 특정 구현예에서, ILM은 다음의 구조를 갖는다:



[0207]

[0208] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2006/069063호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XVI)의 구조를 가질 수 있다:



[0209] 화학식 (XVI),

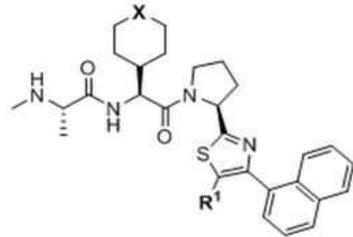
[0210] 여기에서,

[0211] 화학식 (XVI)의 R²는 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬, 보다 바람직하게는 이소프로필, 삼차-부틸, 시클로헥실 및 테트라히드로피라닐, 가장 바람직하게는 시클로헥실로부터 선택되고;

[0212] 화학식 (XVI)의  은 5- 또는 6-원 질소-함유 헤테로아릴, 보다 바람직하게는 5-원 질소-함유 헤테로아릴, 가장 바람직하게는 티아졸이고;

[0213] 화학식 (XVI)의 Ar은 아릴 또는 헤테로아릴이다.

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



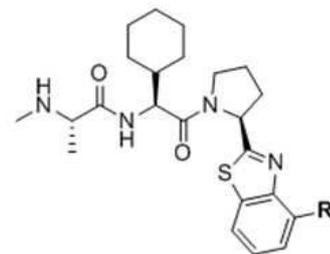
[0215] 화학식 (XVII),

[0216] 여기에서,

[0217] 화학식 (XVII)의 R¹은 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노,  의 기로부터 선택되고; ;

[0218] 화학식 (XVII)의 X는 O 또는 CH₂의 기로부터 선택된다.

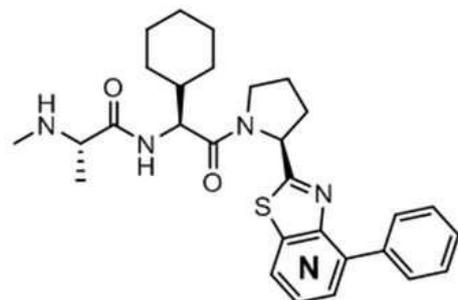
[0219] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antagonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Cohen, F. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XVIII)의 구조를 가질 수 있다.



[0220] 화학식 (XVIII),

[0221] 여기에서 화학식 (XVIII)의 R은 (가변 치환 위치에서) 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 할로겐으로부터 선택된다.

[0222] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, Antagonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Cohen, F. 등, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (XIX)의 구조를 가질 수 있다.

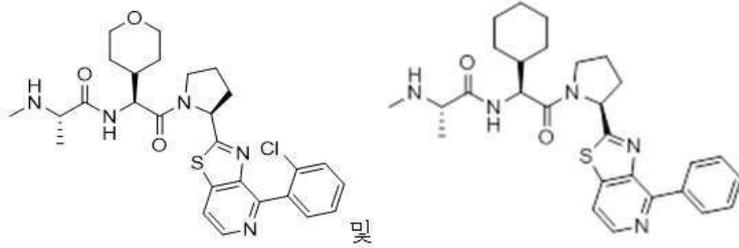


[0223] 화학식 (XIX),



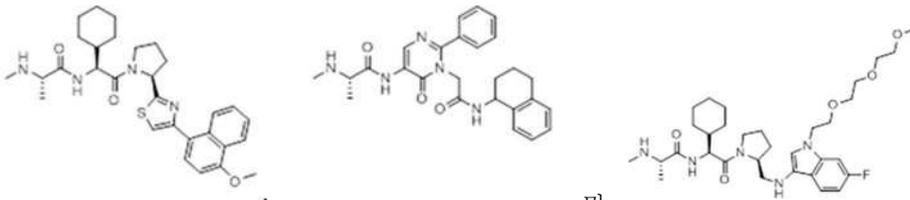
[0224] 여기서,  은 6-원 질소 헤테로아릴이다.

[0225] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



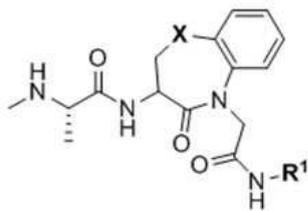
[0226] , 및

[0227] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0228] , 및

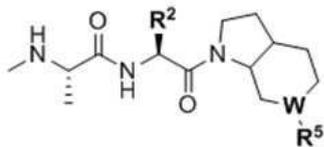
[0229] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2007/101347호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XX)의 구조를 가질 수 있다:



[0230] 화학식 (XX),

[0231] 화학식(XX)의 X는 CH₂, O, NH, 또는 S로부터 선택된다.

[0232] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 미국 특허 제7,345,081호 및 미국 특허 제7,419,975호에 기재된 IAP 리간드 또는 그의 인공적인 모방체의 유도체에 기초하는 화학식 (XXI)의 구조를 가질 수 있다:

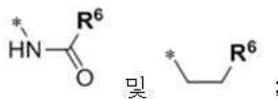


[0233] 화학식 (XXI),

[0234] 여기서,

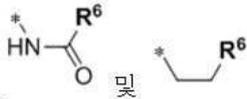


[0235] 화학식 (XXI)의 R²는 다음으로부터 선택되고;



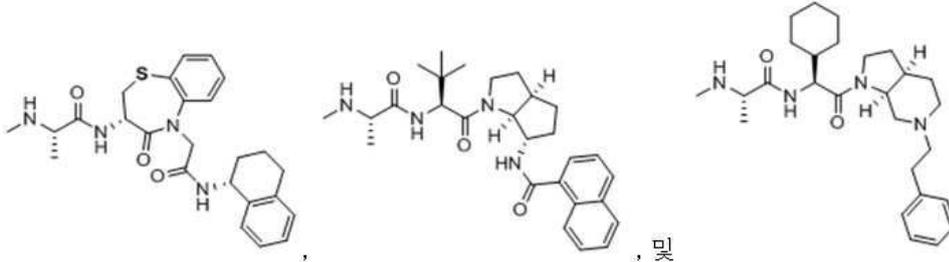
[0236] 화학식 (XXI)의 R⁵는 다음으로부터 선택되고;

[0237] 화학식(XXI)의 W는 CH 또는 N으로부터 선택되고;

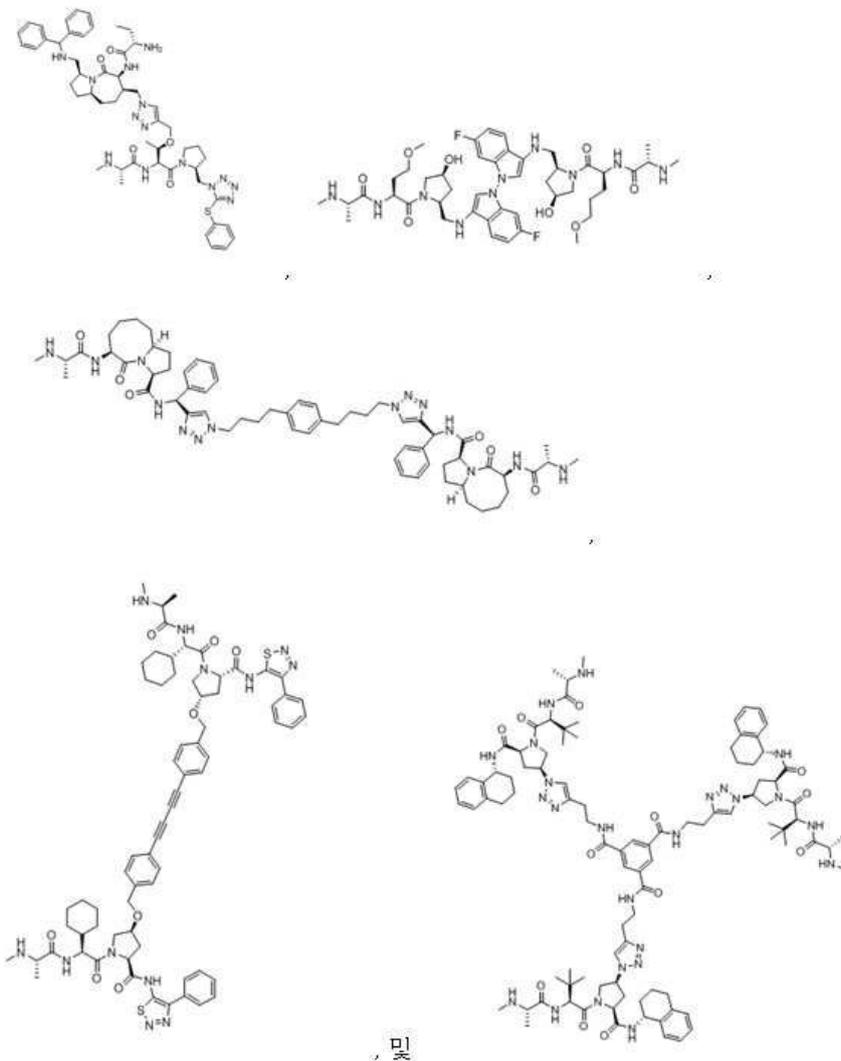


[0238] 의 R⁶는 독립적으로 모노- 또는 비시클릭 융합 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0239] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

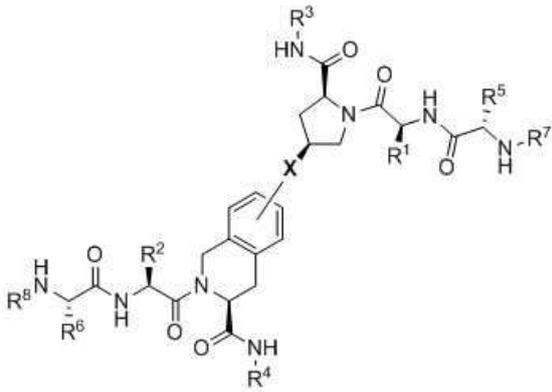


[0240] 특정 구현예에서, 조성물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

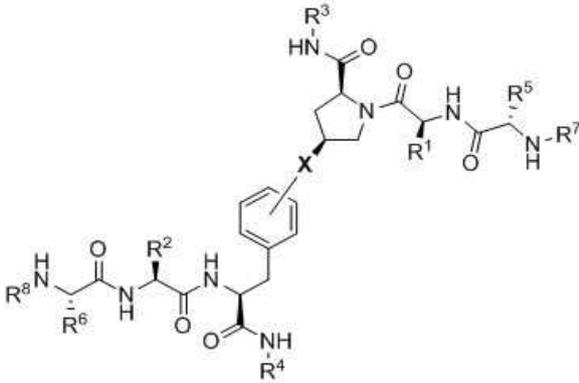


[0241] 이는 WO 공보 제2009/060292호, 미국 특허 제7,517,906호, WO 공보 제2008/134679호, WO 공보 제2007/130626호, 및 WO 공보 제2008/128121호에 기재되어 있다.

[0244] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2015/006524호 및 *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*, Perez HL, J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015)에 기술된 IAP 리간드로부터 유도된 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XXII); 또는



화학식 (XXIII).

[0245]

[0246]

[0247]

[0248]

[0249]

[0250]

[0251]

[0252]

[0253]

[0254]

[0255]

[0256]

여기에서,

화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R¹은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R²는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

또는 대안적으로, 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R¹ 및 R²는 독립적으로 선택적으로 치환된 티오알킬이고 (티오알킬의 S 원자에 부착된 치환기는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -(CH₂)_vCOR²⁰, -CH₂CHR²¹COR²² 또는 -CH₂R²³임);

여기에서,

v는 1 내지 3의 정수이고;

-(CH₂)_vCOR²⁰ 및 -CH₂R²³의 R²⁰ 및 R²²는 OH, NR²⁴R²⁵ 또는 OR²⁶로부터 독립적으로 선택되고;

-CH₂CHR²¹COR²²의 R²¹은 NR²⁴R²⁵ 기로부터 선택되고;

-CH₂R²³의 R²³는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환체는 알킬 및 할로젠을 포함함);

NR²⁴R²⁵의 R²⁴는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

NR²⁴R²⁵의 R²⁵는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -CH₂(OCH₂CH₂O)_nCH₃, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아미드 사슬로

부터 선택되고;

[0257] OR²⁶의 R²⁶는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH₂임);

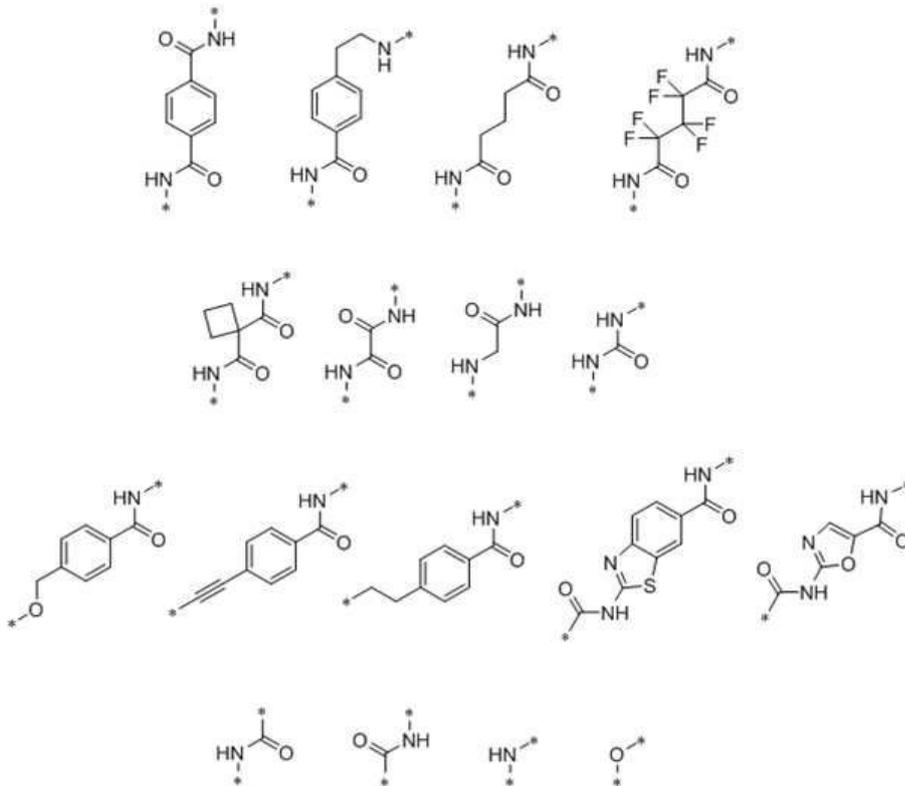
[0258] m은 1 내지 8의 정수이고;

[0259] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R³ 및 R⁴는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로겐 또는 OH임);

[0260] 화학식 (XXII) 또는 화학식 (XXIII)의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

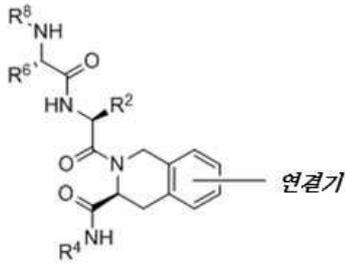
[0261] X는 결합 또는 화학적 연결기, 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 그의 호변 이성질체 또는 입체 이성질체로부터 선택된다.

[0262] 특정 구현예에서, X는 결합이거나 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

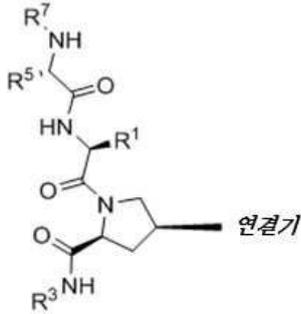


[0263] 여기서 "*"는 PTM, L 또는 ULM, 예를 들어, ILM의 부착 지점이다.

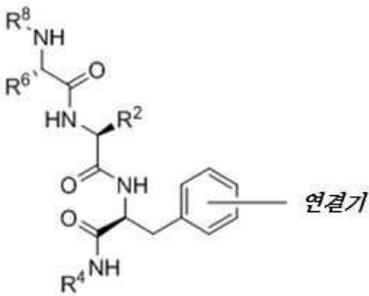
[0265] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2015/006524호 및 *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*, Perez HL, J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015)에 기술된 IAP 리간드, 또는 이들의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXIV) 내지 화학식 (XXVI)의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 대한 화학적 연결기는 다음과 같다.



화학식 (XXIV);



화학식 (XXV); 또는



화학식 (XXVI),

[0266]

[0267]

[0268]

[0269]

[0270]

[0271]

[0272]

[0273]

[0274]

[0275]

[0276]

여기에서,

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

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

또는 대안적으로,

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

여기에서,

v는 1 내지 3의 정수이고;

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

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

$-CH_2R^{23}$ 의 R^{23} 는 선택적으로 치환된 아틸 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적

인 치환기는 알킬 및 할로젠을 포함함);

[0277] NR²⁴R²⁵의 R²⁴는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0278] NR²⁴R²⁵의 R²⁵는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -CH₂(OCH₂CH₂O)_mCH₃, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아미드 사슬로부터 선택되고;

[0279] OR²⁶의 R²⁶는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로젠 또는 NH₂임);

[0280] m은 1 내지 8의 정수이고;

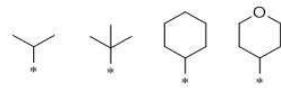
[0281] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R³ 및 R⁴는 독립적으로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고(여기에서 치환기는 알킬, 할로젠 또는 OH임);

[0282] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬; 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 그의 호변 이성질체 또는 입체 이성질체이다.

[0283] 특정 구현예에서, 화학식 (XXII) 내지 화학식 (XXVI)에 따른 ILM에서:

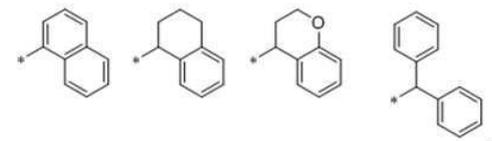
[0284] R⁷ 및 R⁸은 H 또는 Me 로부터 선택되고;

[0285] R⁵ 및 R⁶는 다음을 포함하는 군으로부터 선택되고,



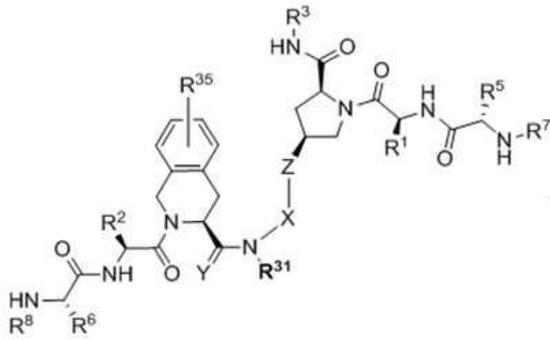
[0286]

[0287] R³ 및 R⁴는 다음을 포함하는 군으로부터 선택된다.

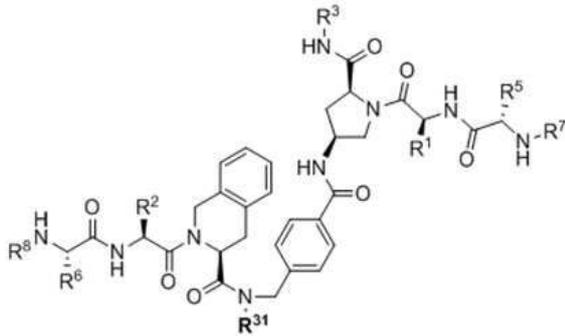


[0288]

[0289] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/055461호 및 *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*, Kim, KS, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XXVII); 및



화학식 (XXVIII),

[0290]

[0291] 여기에서,

[0292] R^{35} 는 알킬, 할로젠, 알콕시, 시아노 및 할로알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;

[0293] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^1 은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0294] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^2 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0295] 또는 대안적으로,

[0296] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^1 및 R^2 는 선택적으로 치환된 티오알킬- $CR^{60}R^{61}SR^{70}$ (여기에서 R^{60} 및 R^{61} 은 H 또는 메틸로부터 선택되고, R^{70} 은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 또는 $-CH_2R^{23}$ 으로부터 선택됨) 으로부터 독립적으로 선택되고,

[0297] 여기에서,

[0298] v 는 1 내지 3의 정수이고;

[0299] $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 및 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 의 R^{20} 및 R^{22} 는 OH, $NR^{24}R^{25}$ 또는 OR^{26} 로부터 독립적으로 선택되고;

[0300] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ 의 R^{21} 은 $NR^{24}R^{25}$ 로부터 선택되고;

[0301] $-CH_2R^{23}$ 의 R^{23} 는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로젠을 포함함);

[0302] $NR^{24}R^{25}$ 의 R^{24} 는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0303] $NR^{24}R^{25}$ 의 R^{25} 는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬,

선택적으로 치환된 헤테로시클릴, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아민 사슬 $-\text{[CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_\delta\text{dNH]}\psi\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_\omega\text{NH}_2$ 로부터 선택되고;

[0304] 여기서 $\delta = 0$ 내지 2, $\psi = 1$ 내지 3, $\omega = 0$ 내지 2이고;

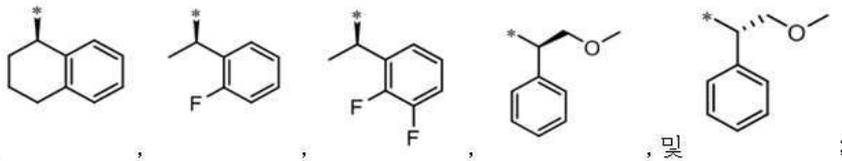
[0305] OR^{26} 의 R^{26} 는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로젠 또는 NH_2 임);

[0306] m 은 1 내지 8의 정수이고,

[0307] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R^3 및 R^4 는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로젠 또는 OH임);

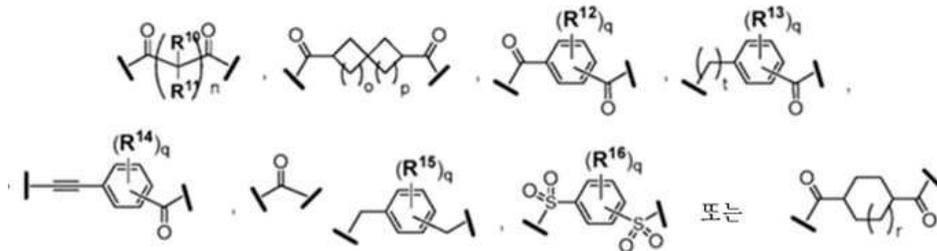
[0308] 화학식 (XXVII) 또는 화학식 (XXVIII)의 R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0309] 화학식 (XXVII) 또는 화학식 (XXVIII)의 R^{31} 은 추가로 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 바람직하게는, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,



[0310] , , , 및 ;

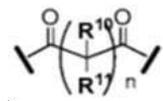
[0311] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 $\text{X} = -(\text{CR}^{81}\text{R}^{82})_m-$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴,



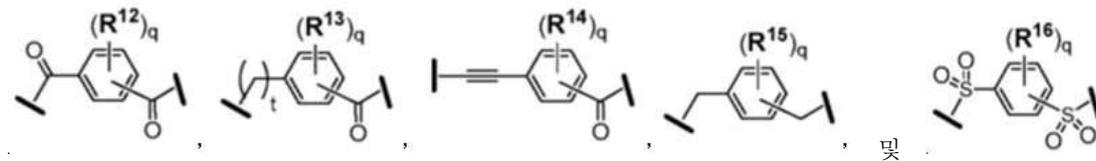
[0312] 로부터 선택되고;

[0313] 화학식 (XXVII)의 Z 는 C=O , $-\text{O}-$, $-\text{NR}$, $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ 로부터 선택되거나, 없을 수 있고;

[0314] $-(\text{CR}^{81}\text{R}^{82})_m$ 의 R^{81} 및 R^{82} 는 수소, 할로젠, 알킬 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^{81} 및 R^{82} 는 함께 취해져 카보시클릭 고리를 형성할 수 있고;



[0315] 의 R^{10} 및 R^{11} 은 수소, 할로젠 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고;



[0316] , 및 의 R^{12} , R^{13} ,

R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나 OR^{17} 이고;

[0317] R^{17} 은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0318] $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 및 $-(C(R^{10})(R^{17}))_n-$ 의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

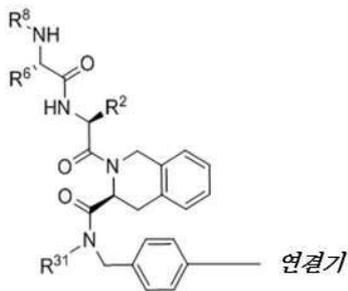
[0319] $-(C(R^o)(R^p))_o-$ 의 o 및 p는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0320] $-(C(R^{12})(R^{13}))_q-$, $-(C(R^{13})(R^{14}))_q-$, $-(C(R^{14})(R^{15}))_q-$ 및 $-(C(R^{15})(R^{16}))_q-$ 의 q 및 t는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

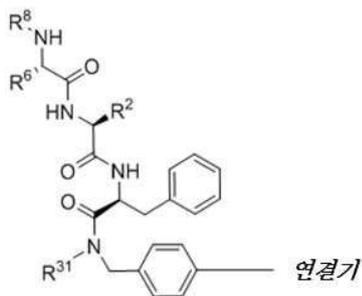
[0321] $-(C(R^r)(R^s))_r-$ 의 r은 0 또는 1이고/이거나;

[0322] 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0323] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/055461호 및 *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*, Kim, KS, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014) 에 기술된 IAP 리간드, 또는 이들의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXIX), 화학식 (XXX), 화학식 (XXXI), 또는 화학식 (XXXII)의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 대한 화학적 연결기는 다음과 같다.

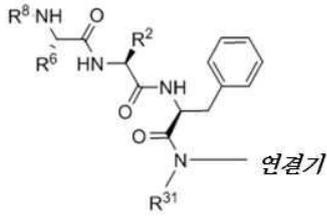


화학식 (XXIX);

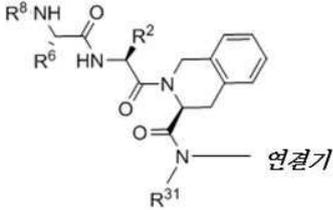


화학식 (XXX);

[0324]



화학식 (XXXI); 및



화학식 (XXXII),

- [0325]
- [0326] 여기서,
- [0327] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R²는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;
- [0328] 또는 대안적으로,
- [0329] 화학식 (XXVII) 및 화학식 (XXVIII)의 R¹ 및 R²는 H, 선택적으로 치환된 티오알킬-CR⁶⁰R⁶¹SR⁷⁰ (여기에서 R⁶⁰ 및 R⁶¹은 H 또는 메틸로부터 선택되고, R⁷⁰은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -(CH₂)_vCOR²⁰, -CH₂CHR²¹COR²² 또는 -CH₂R²³임)으로부터 독립적으로 선택되고,
- [0330] 여기서,
- [0331] v는 1 내지 3의 정수이고;
- [0332] -(CH₂)_vCOR²⁰ 및 -CH₂CHR²¹COR²²의 R²⁰ 및 R²²는 OH, NR²⁴R²⁵ 또는 OR²⁶로부터 독립적으로 선택되고;
- [0333] -CH₂CHR²¹COR²²의 R²¹은 NR²⁴R²⁵로부터 선택되고;
- [0334] -CH₂R²³의 R²³는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로겐을 포함함);
- [0335] NR²⁴R²⁵의 R²⁴는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0336] NR²⁴R²⁵의 R²⁵는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -CH₂CH₂(OCH₂CH₂)_mCH₃, 또는 스페르민 또는 스페르미딘과 같은 폴리아민 사슬 -[CH₂CH₂(CH₂)_δNH]ψCH₂CH₂(CH₂)_ωNH₂로부터 선택되고;
- [0337] 여기서 δ = 0 내지 2, ψ = 1 내지 3, ω = 0 내지 2이고;
- [0338] OR²⁶의 R²⁶는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로겐 또는 NH₂임);
- [0339] m은 1 내지 8의 정수이고;
- [0340] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R⁶ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0341] 화학식 (XXIX) 내지 화학식 (XXXII)의 R³¹은 추가로 선택적으로 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 또는

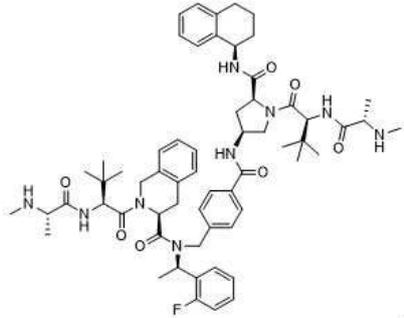
헤테로아릴알킬로부터 선택되고, 바람직하게는, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0342]

[0343]

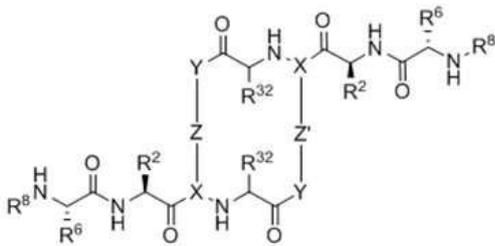
특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음과 같다:



[0344]

[0345]

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



화학식 (XXXIII),

[0346]

[0347]

여기에서,

[0348]

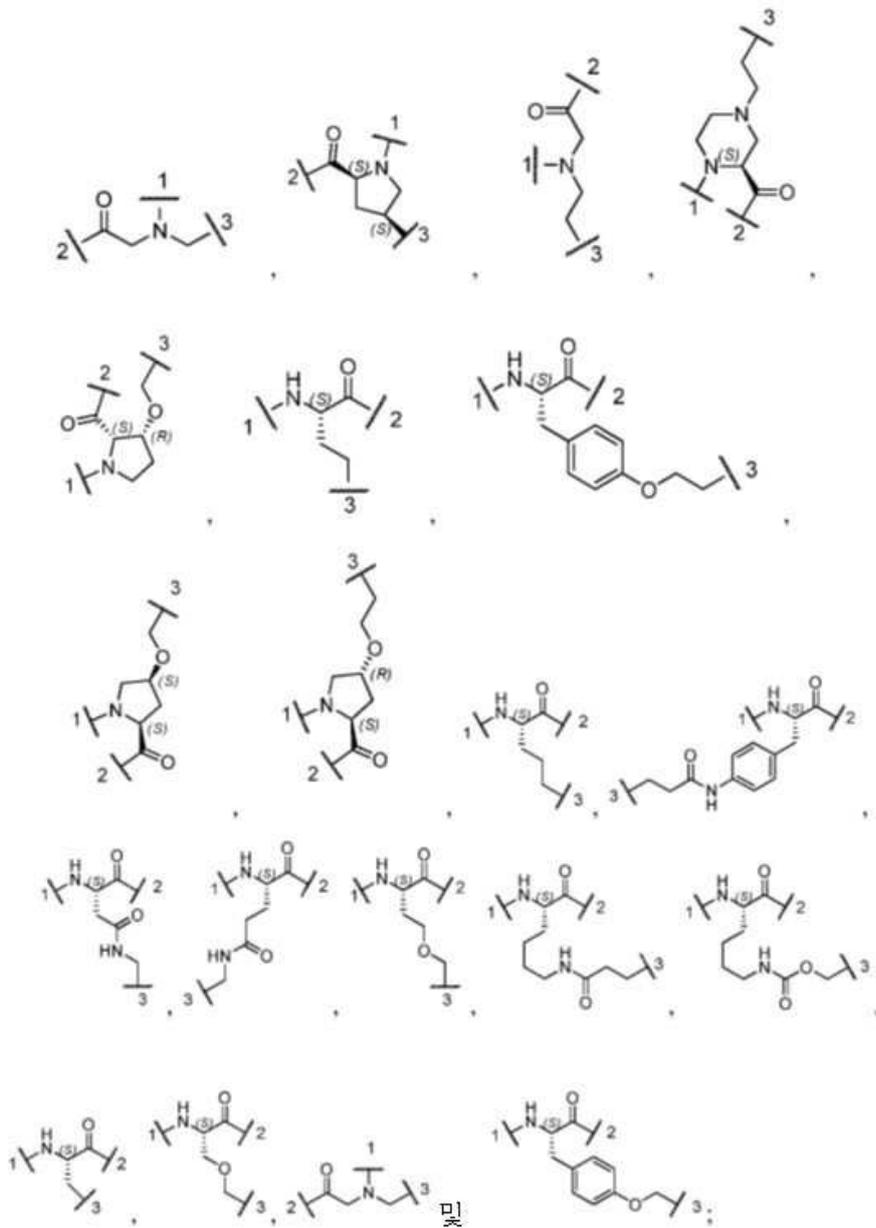
화학식 (XXXIII)의 R^2 는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0349]

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

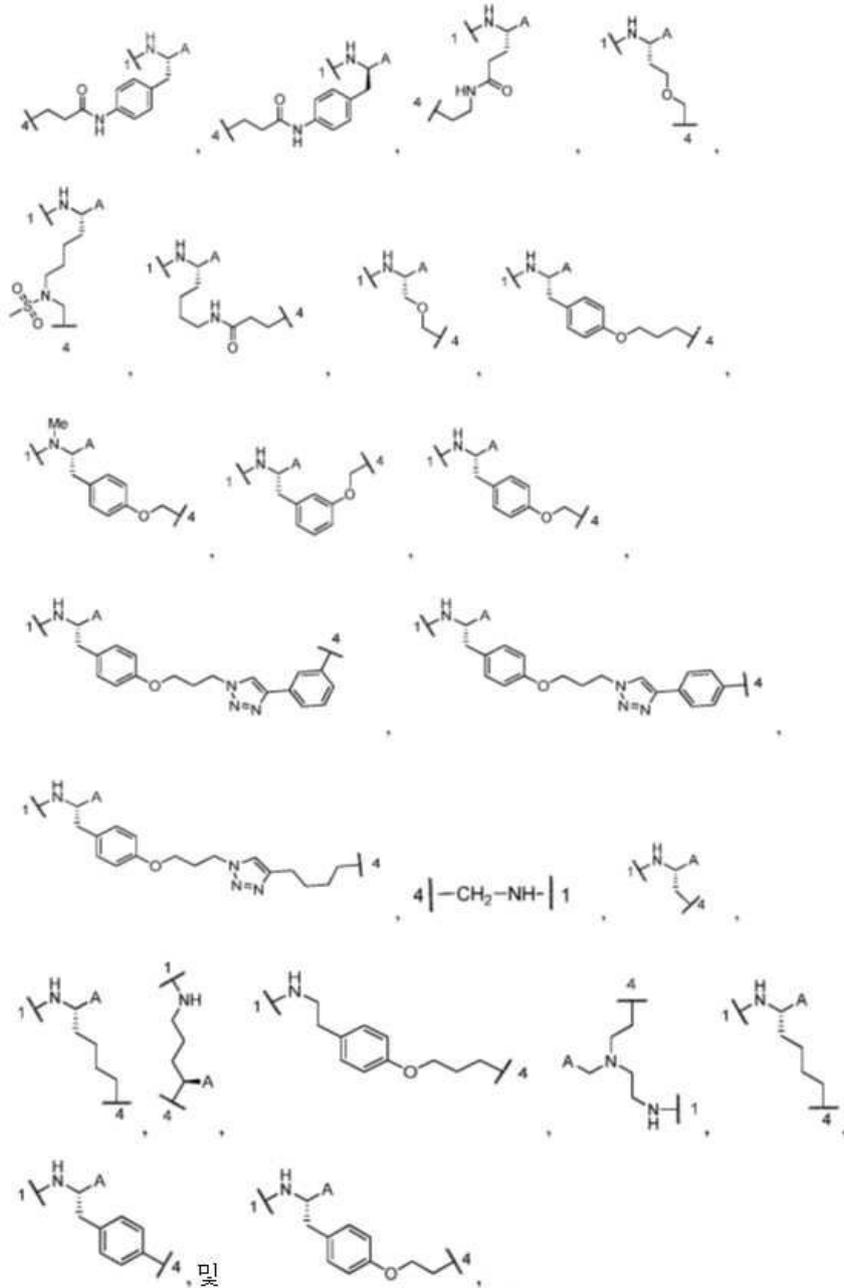
[0350]

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



[0356]

[0357] 화학식 (XXXIII)의 Y는 다음으로부터 선택되고,



[0358]

[0359] 여기에서,

[0360] $-|^1$ 는 화합물의 $-C=O$ 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0361] $-|^2$ 는 화합물의 $-NH$ 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0362] $-|^3$ 는 Z에 대한 제1 부착 지점을 나타내고;

[0363] $-|^4$ 는 Z에 대한 제2 부착 지점을 나타내고;

[0364] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0365] n은 1 내지 3의 정수이고;

[0366] p는 0 내지 4의 정수이고;

부재할 수 있고;

[0377] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R¹ 및 R²는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되거나,

[0378] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R¹ 및 R²는 선택적으로 치환된 티오알킬(티오알킬의 S 원자에 부착된 치환기는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -(CH₂)_vCOR²⁰, -CH₂CHR²¹COR²² 또는 -CH₂R²³임)로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서,

[0379] v는 1 내지 3의 정수이고;

[0380] -(CH₂)_vCOR²⁰ 및 -CH₂CHR²¹COR²²의 R²⁰ 및 R²²는 OH, NR²⁴R²⁵ 또는 OR²⁶로부터 독립적으로 선택되고;

[0381] -CH₂CHR²¹COR²²의 R²¹은 NR²⁴R²⁵로부터 선택되고;

[0382] -CH₂R²³의 R²³는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되고(여기에서 선택적인 치환기는 알킬 및 할로젠을 포함함);

[0383] NR²⁴R²⁵의 R²⁴는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 선택되고;

[0384] NR²⁴R²⁵의 R²⁵는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 분지형 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, -CH₂(OCH₂CH²⁰O)mCH₃, 또는 폴리아미드 사슬로부터 선택되고;

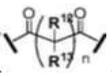
[0385] R²⁶는 선택적으로 치환된 알킬이고(여기에서 선택적인 치환기는 OH, 할로젠 또는 NH₂임);

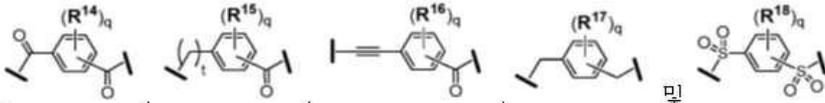
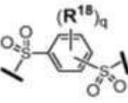
[0386] -(CR¹⁰R¹¹)_m의 m은 1 내지 8의 정수이고;

[0387] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R³ 및 R⁴는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서 치환기는 알킬, 할로젠 또는 OH임);

[0388] 화학식 (XXXIV) 또는 화학식 (XXXV)의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0389] -(CR¹⁰R¹¹)_m-의 R¹⁰ 및 R¹¹은 수소, 할로젠 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0390] 의 R¹² 및 R¹³은 수소, 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R¹² 및 R¹³은 함께 취해져 카보시클릭 고리를 형성할 수 있고;

[0391]  및 의 R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ 및 R¹⁸은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 알킬 또는 OR¹⁹로부터 독립적으로 선택되고;

[0392] OR¹⁹의 R¹⁹은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

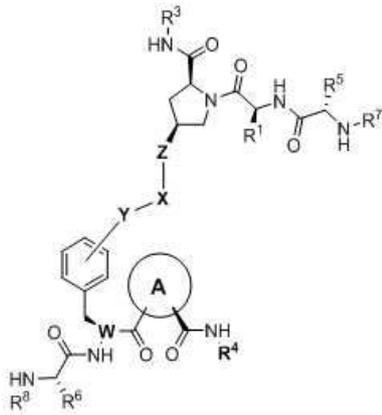
[0393] -(CR¹⁰R¹¹)_m-의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

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

[0395] $-(CR^{10}R^{11})_m-$ 의 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고; r은 0 또는 1이고;

[0396] $-(CR^{10}R^{11})_m-$ 의 t는 1, 2, 또는 3; 및/또는 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0397] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/025759호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXVI)의 구조를 가질 수 있다.

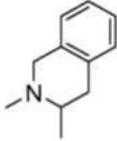


화학식 (XXXVI),

[0398]

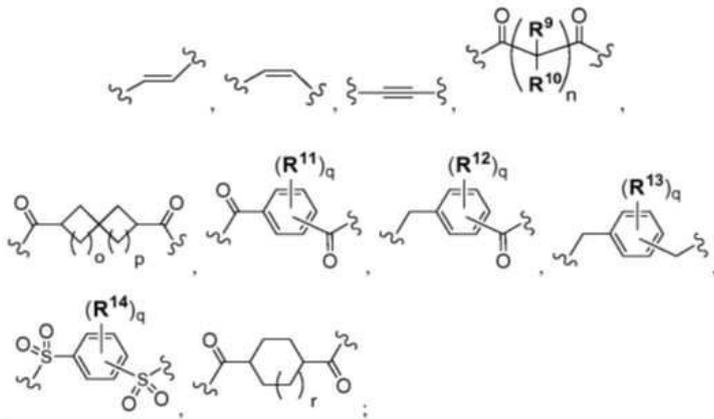
[0399] 여기에서:

[0400]

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

[0401]

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



[0402]

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

[0403]

화학식 (XXXVI)의 V는 -N- 또는 -CH-로부터 선택되고;

[0404]

화학식 (XXXVI)의 W는 -CH- 또는 -N-으로부터 선택되고;

[0405]

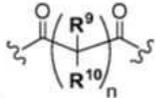
화학식 (XXXVI)의 R¹은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0406]

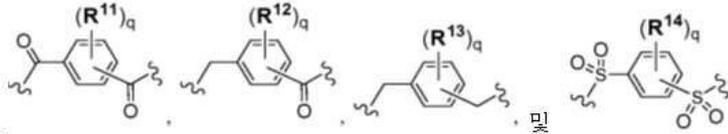
화학식 (XXXVI)의 R³ 및 R⁴는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴,

선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0407] 화학식 (XXIV), 화학식 (XXV) 또는 화학식 (XXVI)의 R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 바람직하게는 메틸이고;

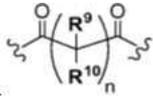


[0408] 화학식 (XXIV)의 R⁹ 및 R¹⁰은 수소, 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 취하여 고리를 형성할 수 있고;



[0409] 화학식 (XXV), (XXVI), (XXVII) 및 (XXVIII)의 R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 알킬 또는 OR¹⁵로부터 독립적으로 선택되고;

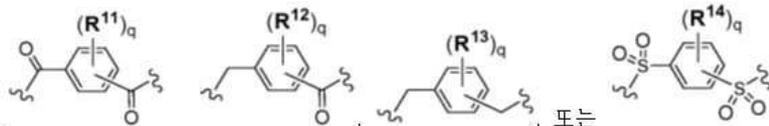
[0410] OR¹⁵의 R¹⁵은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;



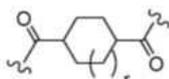
[0411] -(CR²¹R²²)_m- 및 화학식 (XXIX)의 m 및 n은 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 독립적으로 선택되고;



[0412] 화학식 (XXX)의 o 및 p는 0, 1, 2 또는 3으로부터 독립적으로 선택되고;

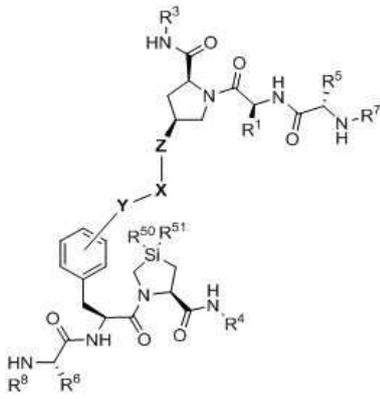


[0413] 화학식 (XXXI), (XXXII), (XXXIII) 또는 (XXXIV)의 q는 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 선택되고;

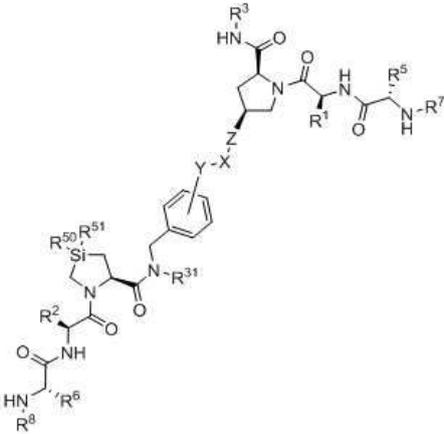


[0414] 화학식 (XXXV)의 r은 0 또는 1, 및/또는 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0415] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2014/011712호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XXXVII),



화학식 (XXXVIII),

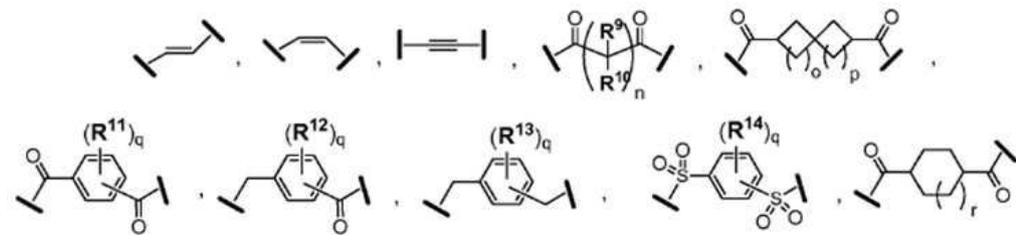
[0416]

[0417]

[0418]

여기에서,

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



, 부재이고;

[0419]

화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 Y 및 Z는 -O-, C=O, -NR⁶-로부터 독립적으로 선택되거나 부재이고;

[0420]

화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R¹ 및 R²는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬아릴 또는 선택적으로 치환된 아릴이고;

[0421]

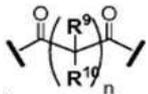
화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R³ 및 R⁴는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0422]

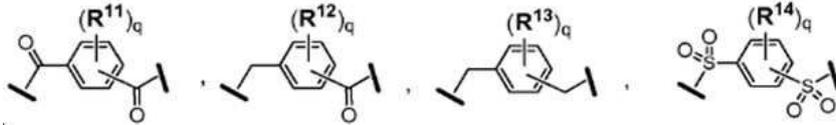
화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R⁵ 및 R⁶는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0423]

화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R⁷ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 바람직하게는 메틸이고;



[0424] ...의 R⁹ 및 R¹⁰은 수소, 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R⁹ 및 R¹⁰은 함께 취해져 고리를 형성할 수 있고;



[0425]

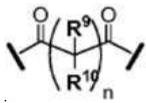
[0426] 의 R¹¹ 내지 R¹⁴은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 알킬 또는

[0427] OR¹⁵로부터 독립적으로 선택되고;

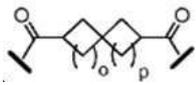
[0428] OR¹⁵의 R¹⁵은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0429] -(CR¹⁶R¹⁷)_m-의 R¹⁶ 및 R¹⁷은 수소, 할로겐 또는 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

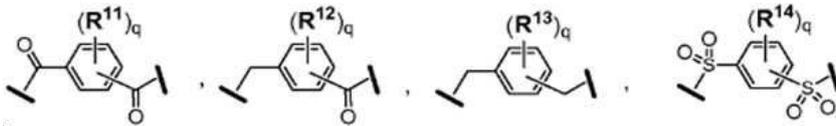
[0430] 화학식 (XXXVII) 및 화학식 (XXXVIII)의 R⁵⁰ 및 R⁵¹은 선택적으로 치환된 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R⁵⁰ 및 R⁵¹은 함께 취해져 고리를 형성하고;



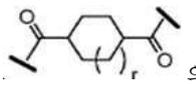
[0431] -(CR¹⁶R¹⁷)_m- 및 ...의 m 및 n은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;



[0432] ...의 o 및 p는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고;



[0433] ...의 q는 0 내지 4의 정수이고;

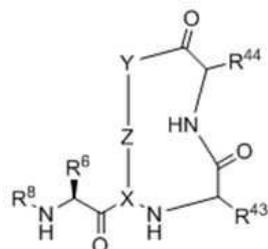


[0434] ...의 r은 0 또는 1의 정수이거나;

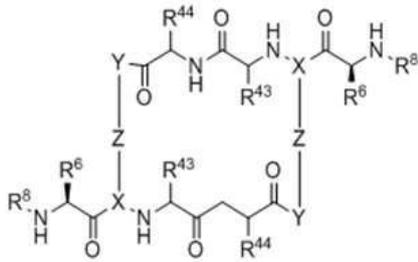
[0435] 약제학적으로 허용되는 염, 그의 호변 이성질체 또는 이의 입체 이성질체이다.

[0436] 일 구현예에서, 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 ILM의 R¹ 및 R²는 t-부틸이고, 화학식 (XXXVII) 또는 화학식 (XXXVIII)의 ILM의 R³ 및 R⁴는 테트라히드로나프탈렌이다.

[0437] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XXXIX) 또는 화학식 (XL)의 구조를 가질 수 있다.



[0438] ... 화학식 (XXXIX),



화학식 (XL),

[0439]

[0440]

[0441]

[0442]

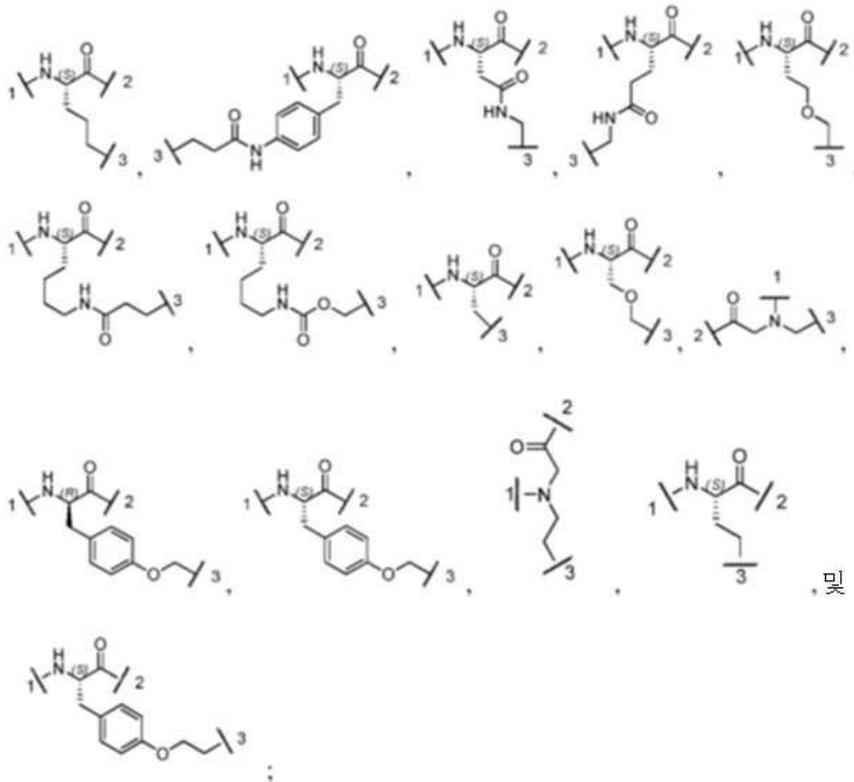
[0443]

여기에서,

화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 R⁴³ 및 R⁴⁴는 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬, 추가로 선택적으로 치환된 시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되고,

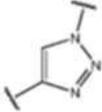
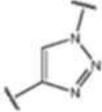
화학식 (XXXIX) 및 화학식 (XL)의 R⁶ 및 R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

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

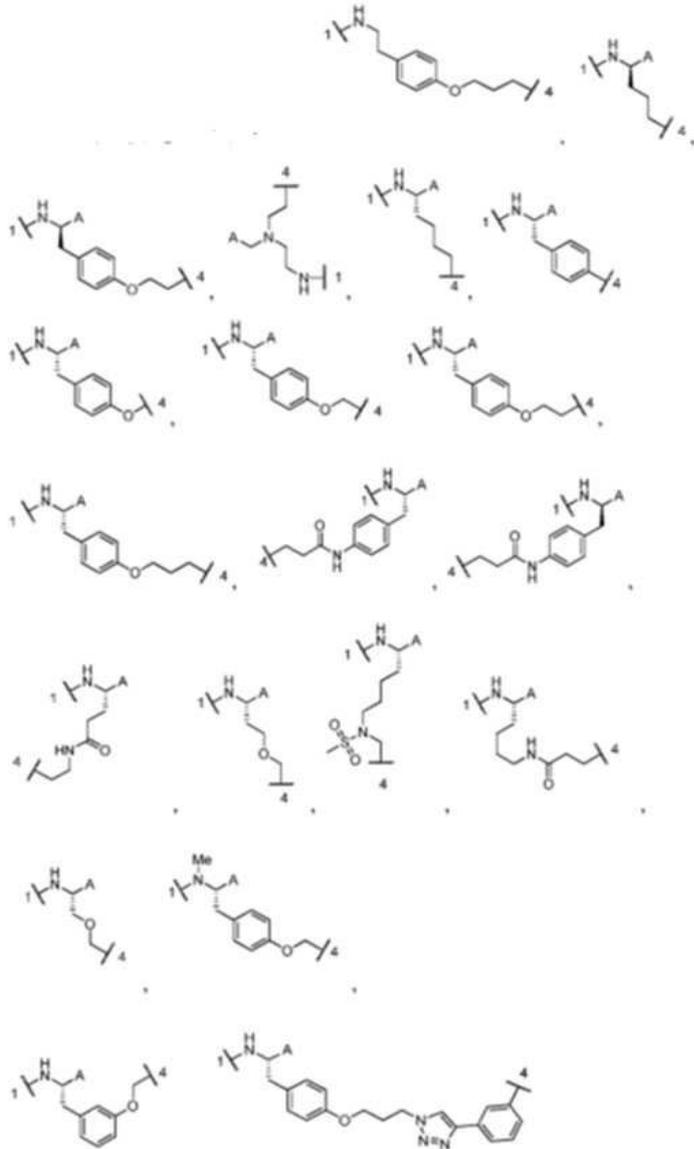


[0444]

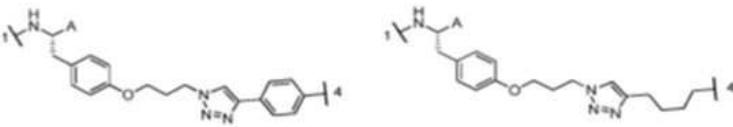
[0445]

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

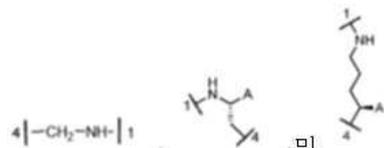
[0446] 각각의 Y는 다음으로부터 선택된다:



[0447]



[0448]



[0449] 및 , 여기에서,

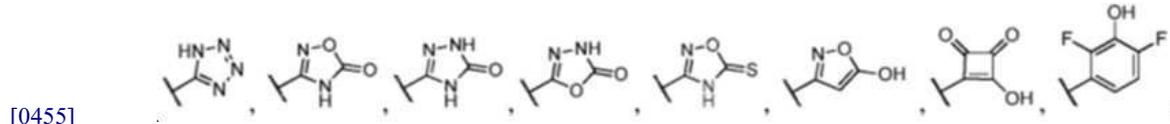
[0450] $-|^1$ 는 화합물의 $-C=O$ 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0451] $-|^2$ 는 화합물의 아미노 부분에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0452] $-|^3$ 는 Z에 대한 제1 부착 지점을 나타내고;

[0453]  는 Z에 대한 제2 부착 지점을 나타내고;

[0454] A는 $-C(O)R^3$ 또는



[0456] 또는 임의의 전술한 것의 호변 이성질체로부터 선택되고, 여기에서:

[0457] $-C(O)R^3$ 의 R^3 는 OH, NHCN, $NHSO_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ 또는 $N(R^{12})(R^{13})$ 로부터 선택되고;

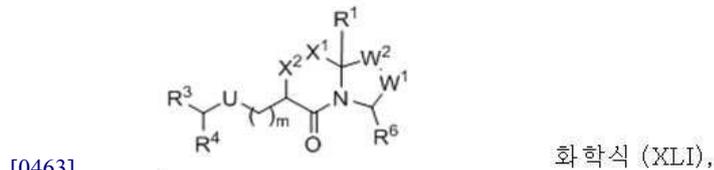
[0458] $NHSO_2R^{10}$ 및 $NHOR^{11}$ 의 R^{10} 및 R^{11} 은 $-C_1-C_4$ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는, 헤테로시클로알킬(이들 중 임의의 것은 선택적으로 치환됨), 및 수소로부터 독립적으로 선택되고;

[0459] $N(R^{12})(R^{13})$ 의 각각의 R^{12} 및 R^{13} 은 수소, $-C_1-C_4$ 알킬, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-NH-(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 벤질, $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-C(O)OH$,

[0460] $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-C(O)CH_3$, $-CH(\text{벤질})-COOH$, $-C_1-C_4$ 알콕시, 및

[0461] $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-O-(C_1-C_4 \text{ 히드록시알킬})$ 로부터 독립적으로 선택되거나; $N(R^{12})(R^{13})$ 의 R^{12} 및 R^{13} 은 이들이 일반적으로 결합되는 질소 원자와 함께 취해져, N, O 및 S로부터 선택되는 하나의 추가적인 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 포화 헤테로시클릴(포화 헤테로고리는 메틸로 선택적으로 치환됨)을 형성한다.

[0462] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLI)의 구조를 가질 수 있다.



[0464] 여기에서,

[0465] 화학식 (XLI)의 W^1 은 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8a})(R^{8b})$ 로부터 선택되고;

[0466] 화학식 (XLI)의 W^2 는 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 로부터 선택되고(W^1 및 W^2 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0467] 화학식 (XLI)의 R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0468] X^1 이 O, $N-R^A$, S, $S(O)$ 또는 $S(O)_2$ 로부터 선택되는 경우, X^2 는 $C(R^{2a}R^{2b})$ 이고;

[0469] 또는:

[0470] 화학식 (XLI)의 X^1 은 $CR^{2c}R^{2d}$ 로부터 선택되고 X^2 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고, R^{2c} 및 R^{2a} 는 함께 결합을 형성하고;

[0471] 또는:

[0472] 화학식 (XLI)의 X^1 및 X^2 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원

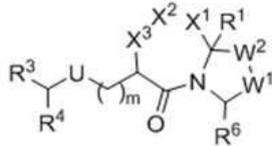
헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고;

- [0473] 또는:
- [0474] 화학식 (XLI)의 X^1 은 CH_2 로부터 선택되고, X^2 는 $C=O$, $C=C(R^c)_2$, 또는 $C=NR^c$ 이고(여기에서 각각의 R^c 는 H, $-CN$, $-OH$, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택됨);
- [0475] $N-R^A$ 의 R^A 는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_2$ 알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0476] $CR^{2c}R^{2d}$ 및 $CR^{2a}R^{2b}$ 의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 $-C(=O)R^B$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0477] $-C(=O)R^B$ 의 R^B 는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 $-NR^D R^E$ 로부터 선택되고;
- [0478] $NR^D R^E$ 의 R^D 및 R^E 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0479] 화학식 (XLI)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;
- [0480] 화학식 (XLI)의 $-U-$ 는 $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NH(C=O)O-$, $-O(C=O)NH-$, 또는 $-NHS(=O)_2NH-$ 로부터 선택되고;
- [0481] 화학식 (XLI)의 R^3 는 C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0482] 화학식 (XLI)의 R^4 는 $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 또는 $-OR^5$ 로부터 선택되고;
- [0483] $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 및 $-OR^5$ 의 각각의 R^5 는 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 헤테로알킬 및 $-C_1-C_3$ 알킬-(C_3-C_5 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0484] 또는:
- [0485] 화학식 (XLI)의 R^3 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0486] 또는:
- [0487] 화학식 (XLI)의 R^3 는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

- [0488] 화학식 (XLI)의 R^6 는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$
알킬)- $NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $S(=O)2NHR^7$; $-(C_1-C_3$ 알킬)-
 $NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환
된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0489] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)R^7$,
 $-(C_1-C_3$ 알킬)- $C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $S(=O)2NHR^7$; $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-$
 C_3 알킬)- $NHS(=O)2NHR^7$ 의 각각의 R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시
클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테
로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시
클로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(CH_2)_p-$
 CH (비치환이거나 치환된 아릴) $_2$, $-(CH_2)_p-CH$ (비치환이거나 치환된 헤테로아릴) $_2$, $-(CH_2)_p-CH$ (비치환이거나 치환
된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴)$, $-(비치$
 $환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)$, $-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나$
 $치환된 아릴)$, 또는 $-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)$ 로부터 독립적으로
선택되고;
- [0490] R^7 의 p 는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;
- [0491] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , 및 R^{8d} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로
알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0492] 또는:
- [0493] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 함께 결합을 형성하고;
- [0494] 또는:
- [0495] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는
1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보
시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부
터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형
성하고;
- [0496] 또는:
- [0497] R^{8c} 및 R^{8d} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1
내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리
또는 헤테로스피로고리를 형성하고;
- [0498] 또는:
- [0499] R^{8a} 및 R^{8b} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1
내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리
또는 헤테로스피로고리를 형성하고;
- [0500] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클
로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 치환되고;
- [0501] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} 및 R^{8d} 의 각각의 R^9 은 할로젠, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시,

C₁-C₄ 플루오로알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄알킬), -NH(C₁-C₄알킬)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)C₁-C₃알킬, -S(=O)₂CH₃, -NH(C₁-C₄알킬)-OH, -NH(C₁-C₄알킬)-O-(C-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬)-NH₂; -O(C₁-C₄알킬)-NH-(C₁-C₄알킬), 및 -O(C₁-C₄알킬)-N-(C₁-C₄알킬)₂로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R⁹은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로젠, -OH, 또는 C₁-C₃알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0502] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XLII),

[0503]

여기에서,

[0504]

화학식 (XLII)의 W¹은 O, S, N-R^A, 또는 C(R^{8a})(R^{8b})이고;

[0505]

화학식 (XLII)의 W²는 O, S, N-R^A, 또는 C(R^{8c})(R^{8d})이고(W¹ 및 W² 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0506]

화학식 (XLII)의 R¹은 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 C₃-C₆시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0507]

화학식 (XLII)의 X¹이 N-R^A인 경우, X²는 C=O, 또는 CR^{2c}R^{2d}이고, X³는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0508]

또는:

[0509]

화학식 (XLII)의 X¹이 S, S(O) 또는 S(O)₂로부터 선택되는 경우, X²는 CR^{2c}R^{2d}이고, X³는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0510]

또는:

[0511]

화학식 (XLII)의 X¹이 O인 경우, X²는 CR^{2c}R^{2d} 및 N-R^A이고, X³는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0512]

또는:

[0513]

화학식 (XLII)의 X¹이 CH₃인 경우, X²는 O, N-R^A, S, S(O) 또는 S(O)₂로부터 선택되고, X³는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0514]

화학식 (XLII)의 X¹이 CR^{2e}R^{2f}이고 X²는 CR^{2c}R^{2d}인 경우, R^{2e} 및 R^{2c}는 함께 결합을 형성하고, 화학식 (XLII)의 X³는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0515]

또는:

[0516]

화학식 (XLII)의 X¹ 및 X³ 둘 모두는 CH₂이고, 화학식 (XLII)의 X²는 C=O, C=C(R^c)₂, 또는 C=NR^c이고(여기에서 각각의 R^c는 H, -CN, -OH, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C₁-C₆ 알킬, 비치환이거나 치환된 C₃-C₆시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C₂-C₅헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 C₃-C₆시클로알킬), -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 C₂-C₅헤테로시클로알킬), -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택 됨);

[0517]

또는:

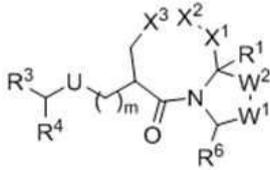
[0518]

- [0519] 화학식 (XLII)의 X^1 및 X^2 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, X^3 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고;
- [0520] 또는:
- [0521] 화학식 (XLII)의 X^2 및 X^3 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLII)의 X^1 은 $CR^{2e}R^{2f}$ 이고;
- [0522] $N-R^A$ 의 R^A 는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_2$ 알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0523] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$ 의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , 및 R^{2f} 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 $-C(=O)R^B$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0524] $-C(=O)R^B$ 의 R^B 는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 $-NR^D R^E$ 로부터 선택되고;
- [0525] $NR^D R^E$ 의 R^D 및 R^E 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0526] 화학식 (XLII)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;
- [0527] 화학식 (XLII)의 -U-는 $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NH(C=O)O-$, $-O(C=O)NH-$, 또는 $-NHS(=O)_2NH-$ 로부터 선택되고;
- [0528] 화학식 (XLII)의 R^3 는 C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0529] 화학식 (XLII)의 R^4 는 $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 또는 $-OR^5$ 로부터 선택되고;
- [0530] $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 및 $-OR^5$ 의 R^5 는 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 헤테로알킬 및 $-C_1-C_3$ 알킬-(C_3-C_5 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0531] 또는:
- [0532] 화학식 (XLII)의 R^3 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0533] 또는:

- [0534] 화학식 (XLII)의 R^3 는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0535] 화학식 (XLII)의 R^6 는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)_2R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)_2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0536] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)_2R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)_2NHR^7$ 의 각각의 R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 아릴})_2$, $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})_2$, $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 아릴})(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})$, 또는 $-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0537] R^7 의 p는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;
- [0538] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , 및 R^{8d} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0539] 또는:
- [0540] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 함께 결합을 형성하고;
- [0541] 또는:
- [0542] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0543] 또는:
- [0544] R^{8c} 및 R^{8d} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;
- [0545] 또는:
- [0546] R^{8a} 및 R^{8b} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;
- [0547] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 치환되고;

[0548] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} 및 R^{8d} 의 각각의 R^9 은 할로젠, -OH, -SH, (C=O), CN, C₁-C₄알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄알킬), -NH(C₁-C₄알킬)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)C₁-C₃알킬, -S(=O)₂CH₃, -NH(C₁-C₄알킬)-OH, -NH(C₁-C₄알킬)-O-(C-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬)-NH₂; -O(C₁-C₄알킬)-NH-(C₁-C₄알킬), 및 -O(C₁-C₄알킬)-N-(C₁-C₄알킬)₂로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9 은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로젠, -OH, 또는 C₁-C₃알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0549] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLIII)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XLIII),

[0550]

[0551] 여기에서,

[0552] 화학식 (XLIII)의 W^1 은 O, S, N-R^A, 또는 C(R^{8a})(R^{8b})로부터 선택되고;

[0553] 화학식 (XLIII)의 W^2 은 O, S, N-R^A, 또는 C(R^{8c})(R^{8d})로부터 선택되고(W^1 및 W^2 둘 모두가 O가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);

[0554] 화학식 (XLIII)의 R^1 은 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₆시클로알킬, -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 C₃-C₆시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 -C₁-C₆알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;

[0555] 화학식 (XLIII)의 X^1 이 N-R^A, S, S(O), 또는 S(O)₂로부터 선택되는 경우, 화학식 (XLIII)의 X^2 는 CR^{2c}R^{2d}이고, 화학식 (XLIII)의 X^3 는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0556] 또는:

[0557] 화학식 (XLIII)의 X^1 이 O인 경우, 화학식 (XLIII)의 X^2 는 O, N-R^A, S, S(O), 또는 S(O)₂로부터 선택되고, 화학식 (XLIII)의 X^3 는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0558] 또는:

[0559] 화학식 (XLIII)의 X^1 이 CR^{2e}R^{2f}이고 화학식 (XLIII)의 X^2 가 CR^{2c}R^{2d}인 경우, R^{2e} 및 R^{2c}는 함께 결합을 형성하고, 화학식 (XLIII)의 X^3 는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0560] 또는:

[0561] 화학식 (XLIII)의 X^1 및 X^2 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLIII)의 X^3 는 CR^{2a}R^{2b}이고;

[0562] 또는:

[0563] 화학식 (XLIII)의 X^2 및 X^3 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5

내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (VLII)의 X^1 은 $CR^{2e}R^{2f}$ 이고;

[0564] $N-R^A$ 의 R^A 는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_2$ 알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴이고;

[0565] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$ 의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , 및 R^{2f} 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 $-C(=O)R^B$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0566] $-C(=O)R^B$ 의 R^B 는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 $-NR^D R^E$ 이고;

[0567] $NR^D R^E$ 의 R^D 및 R^E 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;

[0568] 화학식 (XLIII)의 m은 0, 1 또는 2이고;

[0569] 화학식 (XLIII)의 -U-는 $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NH(C=O)O-$, $-O(C=O)NH-$, 또는 $-NHS(=O)_2NH-$ 이고;

[0570] 화학식 (XLIII)의 R^3 는 C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 플루오로알킬이고;

[0571] 화학식 (XLIII)의 R^4 는 $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 또는 $-OR^5$ 이고;

[0572] $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 및 $-OR^5$ 의 R^5 는 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 헤테로알킬 및 $-C_1-C_3$ 알킬-(C_3-C_5 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0573] 또는:

[0574] 화학식 (XLIII)의 R^3 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0575] 또는:

[0576] 화학식 (XLIII)의 R^3 는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;

[0577] 화학식 (XLIII)의 R^6 는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)_2R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)_2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0578] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)R^7$,

$-(C_1-C_3\text{알킬})-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-S(=O)2NHR^7$; $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)2NHR^7$ 의 각각의 R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(CH_2)_p-CH$ (비치환이거나 치환된 아릴) $_2$, $-(CH_2)_p-CH$ (비치환이거나 치환된 헤테로아릴) $_2$, $-(CH_2)_p-CH$ (비치환이거나 치환된 아릴)(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴)$, $-(비치환이거나 치환된 아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)$, $-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 아릴)$, 또는 $-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0579] R^7 의 p는 0, 1 또는 2이고;

[0580] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , 및 R^{8d} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0581] 또는:

[0582] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 함께 결합을 형성하고;

[0583] 또는:

[0584] R^{8a} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0585] 또는:

[0586] R^{8c} 및 R^{8d} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

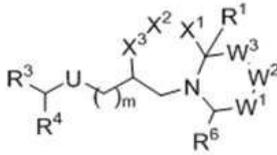
[0587] 또는:

[0588] R^{8a} 및 R^{8b} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0589] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 치환되고;

[0590] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} 및 R^{8d} 의 각각의 R^9 은 할로젠, -OH, -SH, (C=O), CN, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_4 플루오로알콕시, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4\text{알킬})$, $-NH(C_1-C_4\text{알킬})_2$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)C_1-C_3\text{알킬}$, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH(C_1-C_4\text{알킬})-OH$, $-NH(C_1-C_4\text{알킬})-O-(C-C\text{알킬})$, $-O(C_1-C_4\text{알킬})-NH_2$; $-O(C_1-C_4\text{알킬})-NH-(C_1-C_4\text{알킬})$, 및 $-O(C_1-C_4\text{알킬})-N-(C_1-C_4\text{알킬})_2$ 로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9 은 이들이 부착되는 원자와 함께, 할로젠, -OH, 또는 C_1-C_3 알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

[0591] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 WO 공보 제2013/071039호에 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLIV)의 구조를 가질 수 있다.



화학식 (XLIV),

- [0592] ...
- [0593] 여기에서,
- [0594] 화학식 (XLIV)의 W^1 은 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8a})(R^{8b})$ 로부터 선택되고;
- [0595] 화학식 (XLIV)의 W^2 는 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 로부터 선택되고(W^1 및 W^2 둘 모두가 0가 아니거나, 둘 모두가 S가 아닌 경우임);
- [0596] 화학식 (XLIV)의 W^3 는 O, S, $N-R^A$, 또는 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 로부터 선택되고(W^1 , W^2 및 W^3 를 포함하는 고리가 2개의 인접한 산소 원자 또는 황 원자를 포함하지 않는 경우임);
- [0597] 화학식 (XLIV)의 R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 선택되고;
- [0598] 화학식 (XLIV)의 X^1 이 0인 경우, 화학식 (XLIV)의 X^2 는 $CR^{2c}R^{2d}$ 및 $N-R^A$ 로부터 선택되고, 화학식 (XLIV)의 X^3 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고;
- [0599] 또는:
- [0600] 화학식 (XLIV)의 X^1 가 CH_2 인 경우, 화학식 (XLIV)의 X^2 는 O, $N-R^A$, S, S(O), 또는 S(O)₂로부터 선택되고, 화학식 (XLIV)의 X^3 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고;
- [0601] 또는:
- [0602] 화학식 (XLIV)의 X^1 이 $CR^{2e}R^{2f}$ 이고 화학식 (XLIV)의 X^2 가 $CR^{2c}R^{2d}$ 인 경우, R^{2e} 및 R^{2c} 는 함께 결합을 형성하고, 화학식 (XLIV)의 X^3 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고;
- [0603] 또는:
- [0604] 화학식 (XLIV)의 X^1 및 X^3 둘 모두는 CH_2 이고, 화학식 (XLII)의 X^2 는 $C=O$, $C=C(R^c)_2$, 또는 $C=NR^c$ 이고(여기에서, 각각의 R^c 는 H, -CN, -OH, 알콕시, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택됨);
- [0605] 또는:
- [0606] 화학식 (XLIV)의 X^1 및 X^2 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (XLIV)의 X^3 는 $CR^{2a}R^{2b}$ 이고;
- [0607] 또는:
- [0608] 화학식 (XLIV)의 X^2 및 X^3 는 C 및 N으로부터 독립적으로 선택되고, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로

로 포화된 3 내지 10원 시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환 포화되거나 부분적으로 포화된 3 내지 10원 헤테로시클로알킬 고리, 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 융합 치환되거나 비치환인 5 내지 10원 헤테로아릴 고리의 구성원이고, 화학식 (VLIV)의 X^1 은 $CR^{2e}R^{2f}$ 이고;

- [0609] $N-R^A$ 의 R^A 는 H, C_1-C_6 알킬, $-C(=O)C_1-C_2$ 알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;
- [0610] $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ 및 $CR^{2e}R^{2f}$ 의 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , 및 R^{2f} 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴) 및 $-C(=O)R^B$ 로부터 독립적으로 선택되고;
- [0611] $-C(=O)R^B$ 의 R^B 는 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), 또는 $-NR^D R^E$ 로부터 선택되고;
- [0612] $NR^D R^E$ 의 R^D 및 R^E 는 H, 비치환이거나 치환된 C_1-C_6 알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_6 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_5 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), 또는 $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0613] 화학식 (XLIV)의 m은 0, 1 또는 2로부터 선택되고;
- [0614] 화학식 (XLIV)의 -U-는 $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-NHS(=O)_2-$, $-S(=O)_2NH-$, $-NHC(=O)NH-$, $-NH(C=O)O-$, $-O(C=O)NH-$, 또는 $-NHS(=O)_2NH-$ 로부터 선택되고;
- [0615] 화학식 (XLIV)의 R^3 는 C_1-C_3 알킬, 또는 C_1-C_3 플루오로알킬로부터 선택되고;
- [0616] 화학식 (XLIV)의 R^4 는 $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 또는 $-OR^5$ 로부터 선택되고;
- [0617] $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ 및 $-OR^5$ 의 R^5 는 H, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, C_1-C_3 헤테로알킬 및 $-C_1-C_3$ 알킬-(C_3-C_5 시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고;
- [0618] 또는:
- [0619] 화학식 (XLIV)의 R^3 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0620] 또는:
- [0621] 화학식 (XLI)의 R^3 는 U의 질소 원자에 결합되어 비치환이거나 치환된 5 내지 7원 고리를 형성하고;
- [0622] 화학식 (XLI)의 R^6 는 $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)R^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3$ 알킬)- $NHS(=O)_2NHR^7$, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 또는 비치환이거나 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0623] $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-C(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)2R^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-S(=O)_2NHR^7$; $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHC(=O)NHR^7$, $-(C_1-C_3\text{알킬})-NHS(=O)2NHR^7$ 의 각각의 R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬, 비치환이거나 치환된 아릴, 비치환이거나 치환된 헤테로아릴, $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 C_2-C_{10} 헤테로시클로알킬), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 아릴), $-C_1-C_6$ 알킬-(비치환이거나 치환된 헤테로아릴), $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 아릴})_2$, $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})_2$, $-(CH_2)_p-CH(\text{비치환이거나 치환된 아릴})(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$, $-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 아릴})$, 또는 $-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})-(\text{비치환이거나 치환된 헤테로아릴})$ 로부터 독립적으로 선택되고;

[0624] R^7 의 p는 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[0625] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , 및 R^{8f} 는 H, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 플루오로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 헤테로알킬, 및 비치환이거나 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0626] 또는:

[0627] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8d} , R^{8e} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 함께 결합을 형성하고;

[0628] 또는:

[0629] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8d} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의와 같고, R^{8c} 및 R^{8e} 는 함께 결합을 형성하고;

[0630] 또는:

[0631] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8d} , R^{8e} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8b} 및 R^{8c} 는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0632] 또는:

[0633] $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8d} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의된 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8e} 는 이들이 부착되는 원자와 함께, S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 7원 포화 또는 부분적으로 포화된 카보시클릭 고리 또는 헤테로시클릭 고리, 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 아릴 고리, 또는 S, O 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 융합 5 내지 10원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0634] 또는:

[0635] $C(R^{8c})(R^{8d})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8a} 및 R^{8b} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, O 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0636] 또는:

[0637] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8e})(R^{8f})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8e} , 및 R^{8f} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8c} 및 R^{8d} 는 이들이 부착되는 원자

와 함께 S, 0 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0638] 또는:

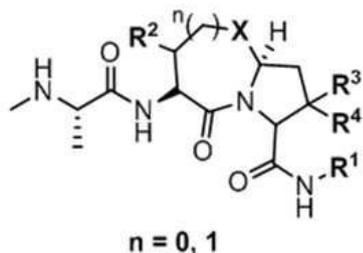
[0639] $C(R^{8a})(R^{8b})$ 및 $C(R^{8c})(R^{8d})$ 의 R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , 및 R^{8d} 는 전술한 정의한 바와 같고, R^{8e} 및 R^{8f} 는 이들이 부착되는 원자와 함께 S, 0 및 N로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 비치환이거나 치환된 포화 또는 부분적으로 포화된 3 내지 7원 스피로고리 또는 헤테로스피로고리를 형성하고;

[0640] 또는:

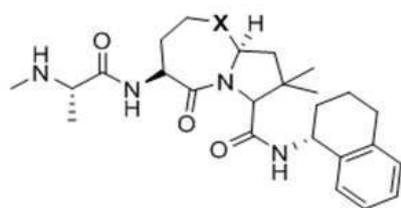
[0641] 여기에서 각각의 치환된 알킬, 헤테로알킬, 융합 고리, 스피로고리, 헤테로스피로고리, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1 내지 3개의 R^9 로 치환되고;

[0642] R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} , R^{8e} , 및 R^{8f} 의 각각의 R^9 는 할로젠, -OH, -SH, (C=O), CN, C₁-C₄알킬, C₁-C₄플루오로알킬, C₁-C₄알콕시, C₁-C₄플루오로알콕시, -NH₂, -NH(C₁-C₄알킬), -NH(C₁-C₄알킬)₂, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=O)C₁-C₃알킬, -S(=O)₂CH₃, -NH(C₁-C₄알킬)-OH, -NH(C₁-C₄알킬)-O-(C₁-C₄알킬), -O(C₁-C₄알킬)-NH₂; -O(C₁-C₄알킬)-NH-(C₁-C₄알킬), 및 -O(C₁-C₄알킬)-N-(C₁-C₄알킬)₂로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9 은 이들이 부착되는 원자와 함께 할로젠, -OH, 또는 C₁-C₃알킬로 치환되거나 비치환인 메틸렌 디옥시 또는 에틸렌 디옥시 고리를 형성한다.

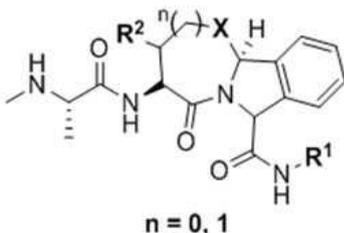
[0643] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with unique selectivity for ML-IAP*, Vamos, M., 등, ACS Chem. Biol., 8(4), 725-32 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체로부터 유도된 화학식 (XLV), 화학식 (XLVI) 또는 화학식 (XLVII)의 구조를 가질 수 있다.



[0644] 화학식 (XLV),



[0645] 화학식 (XLVI),



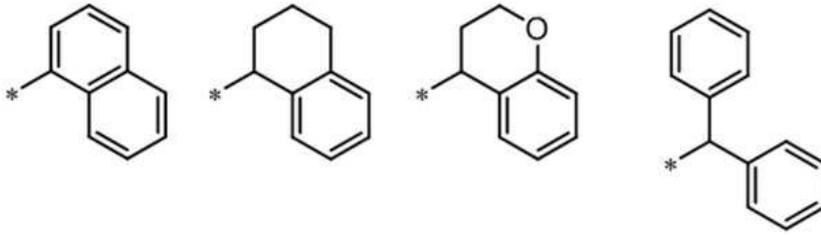
[0646] 화학식 (XLVII),

[0647] 여기에서,

[0648] 화학식 (XLV)의 R^2 , R^3 및 R^4 는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;

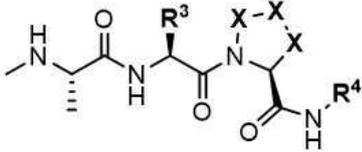
[0649] 화학식 (XLV)의 X는 O 또는 S로부터 독립적으로 선택되고;

[0650] 화학식 (XLV)의 R¹은 다음으로부터 선택된다.



[0651]

[0652] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (XLVIII)에 따른 구조를 갖는다:

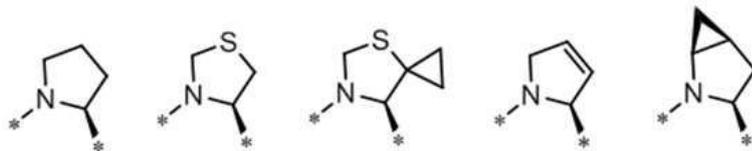


[0653] 화학식 (XLVIII),

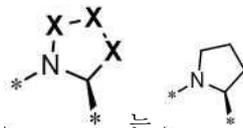
[0654] 화학식 (XLVIII)의 R³ 및 R⁴는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;



[0655] 는 다음으로부터 선택되는 5-원 헤테로고리이다:

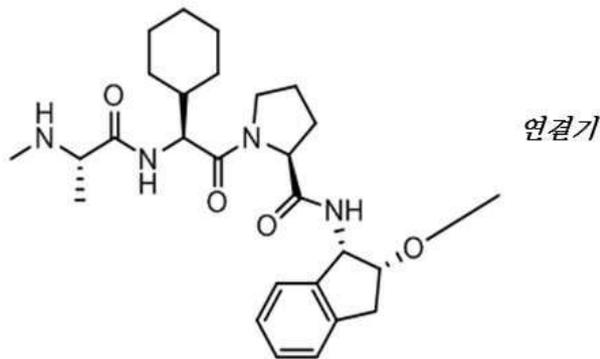


[0656]



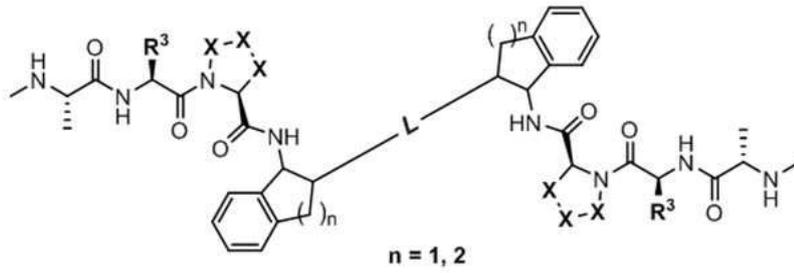
[0657] 특정 구현예에서, 화학식 (XLVIII)의 는 이다.

[0658] 특정 구현예에서, ILM은 다음에서 나타내는 바와 같은 구조를 가지며 연결기 L에 부착된다:



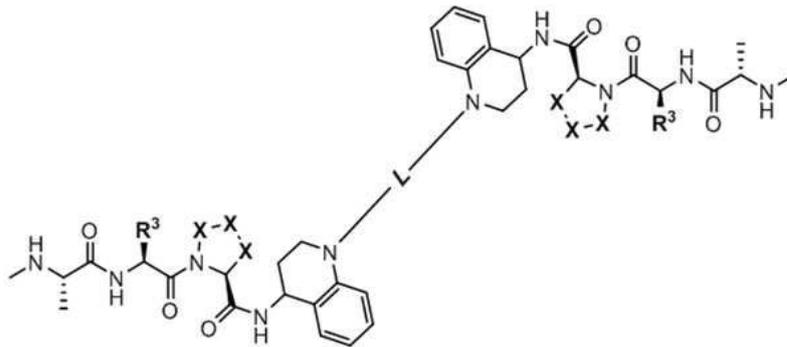
[0659]

[0660] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)에 따른 구조를 갖는다:

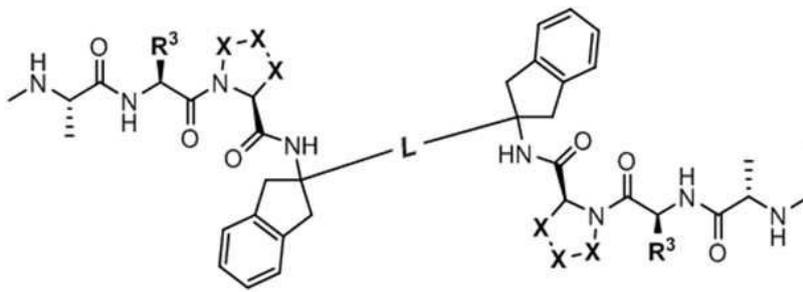


화학식 (XLIX),

[0661]



화학식 (L),

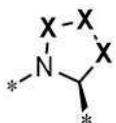


화학식 (LI),

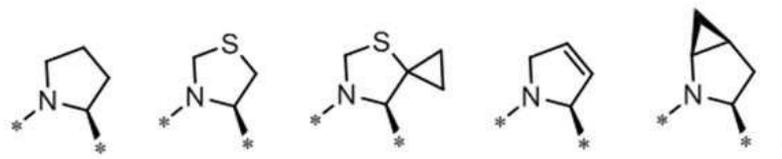
[0662]

[0663] 여기에서,

[0664] 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 R^3 는 H 또는 ME로부터 독립적으로 선택되고;

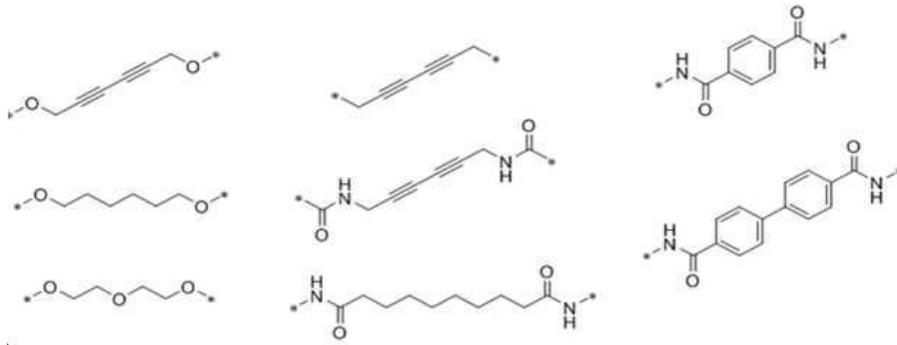


[0665] *는 다음으로부터 선택되는 5-원 헤테로고리이고:



[0666]

[0667] 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 L은 다음으로부터 선택된다.



[0668]

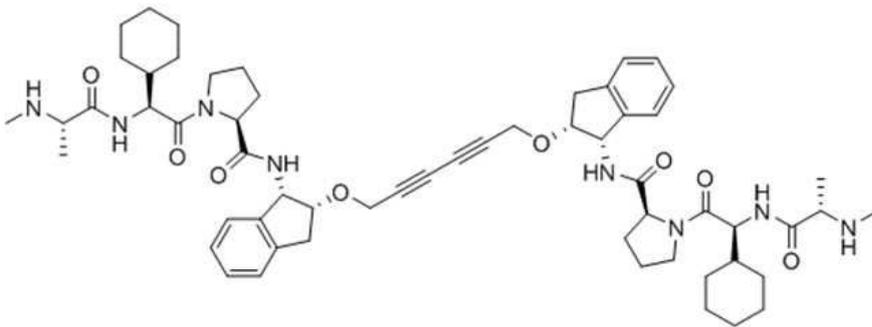
[0669] 특정 구현예에서, 화학식 (XLIX), 화학식 (L) 또는 화학식 (LI)의 L은 다음과 같다.

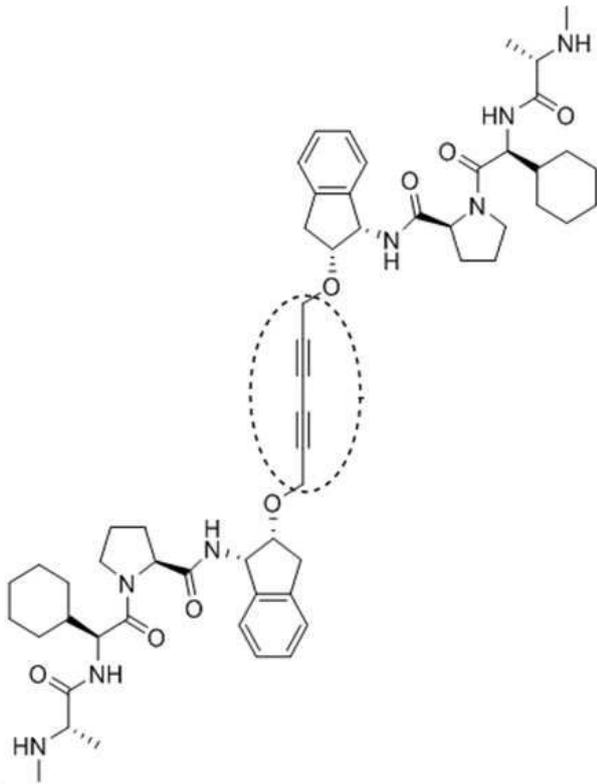
[0670]

[0671] 특정 구현예에서, ILM은 화학식 (LII)에 따른 구조를 갖는다:

[0672]

[0673] 특정 구현예에서, 화학식 (LII)에 따른 ILM은  로 표시된 영역에서 연결기 L에 화학적으로 연결되며, 이는 다음과 같다.

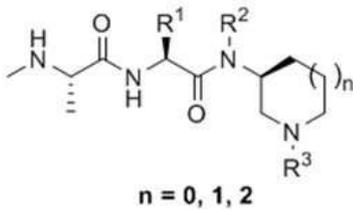




[0674]

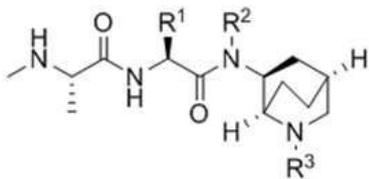
[0675]

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



[0676]

화학식 (LIII),



[0677]

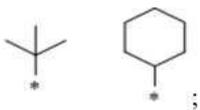
화학식 (LIV),

[0678]

여기에서,

[0679]

화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R¹은 다음으로부터 선택되고:

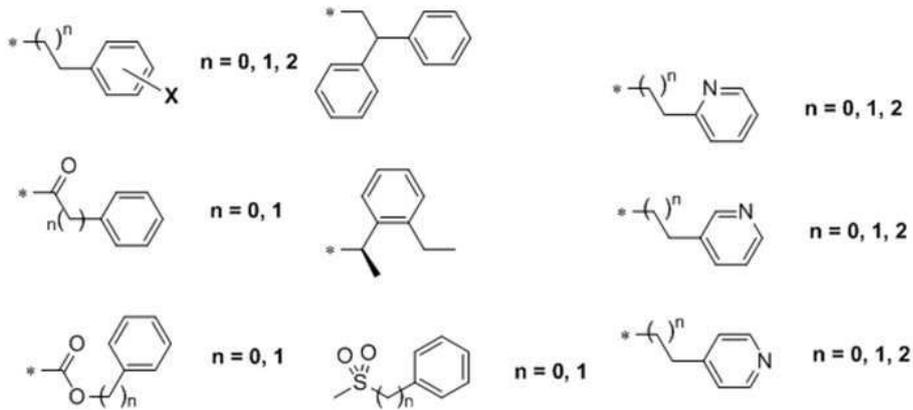


[0680]

[0681]

화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R²는 H 또는 Me로부터 선택되고:

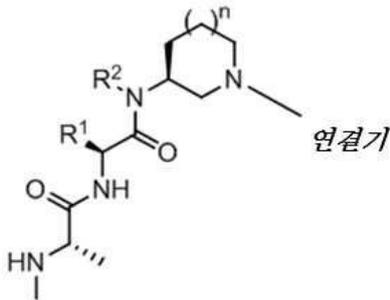
[0682] 화학식 (LIII) 및 화학식 (LIV)의 R³는 다음으로부터 선택되고:



[0683]

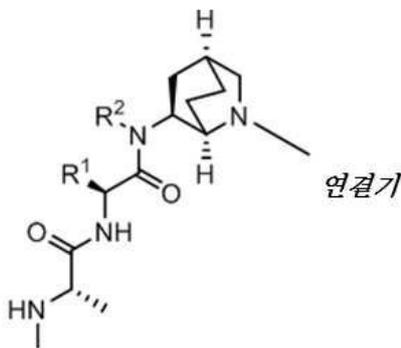
[0684] X는 H, 할로젠, 메틸, 메톡시, 히드록시, 니트로 또는 트리플루오로메틸로부터 선택된다.

[0685] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 화학식 (LV) , 화학식 (LVI) 또는 그의 인공적인 모방체의 구조를 가질 수 있고, 연결기에 화학적으로 연결될 수 있다.



[0686]

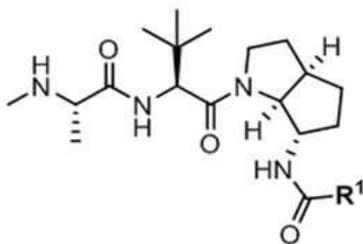
화학식 (LV),



[0687]

화학식 (LVI).

[0688] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Orally bioavailable antagonists of inhibitor of apoptosis proteins based on an azabicyclooctane scaffold*, Cohen, F 등, J. Med. Chem., 52(6), 1723-30 (2009)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LVII)의 구조를 가질 수 있다.

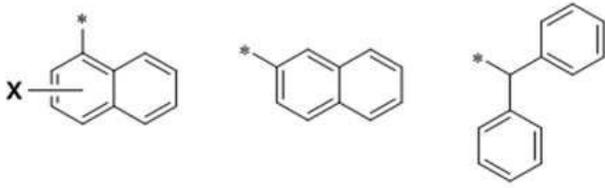


[0689]

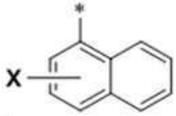
화학식 (LVII)

[0690] 여기에서,

[0691] 화학식 (LVII)의 R1은 다음으로부터 선택되고;

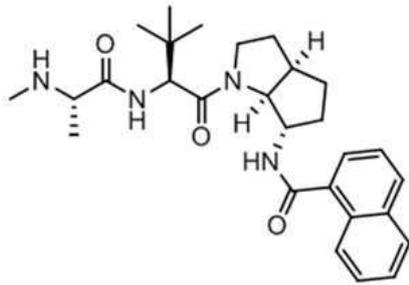


[0692]



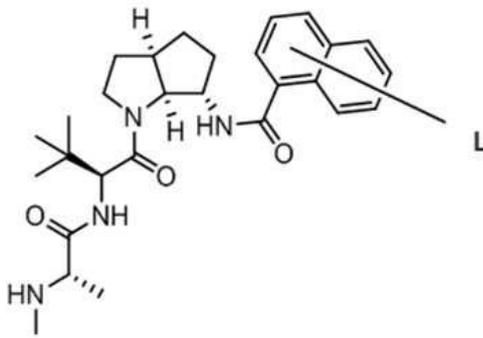
[0693] 의 X는 H, 플루오로, 메틸 또는 메톡시로부터 선택된다.

[0694] 특정 구현예에서, ILM은 다음의 구조로 대표된다:

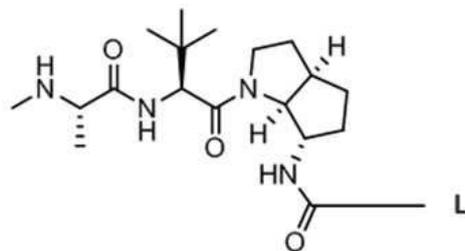


[0695]

[0696] 특정 구현예에서, ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다(ILM과 연결기 L 사이의 화학적 연결은 다음과 같음).

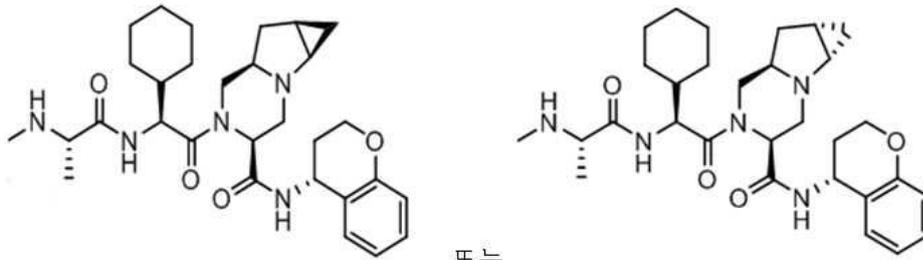


[0697] ; 및



[0698]

[0699] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Design, stereoselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Asano, M 등, *Bioorg. Med. Chem.*, 21(18): 5725-37 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 다음의 구조로 이루어진 군으로부터 선택된다.

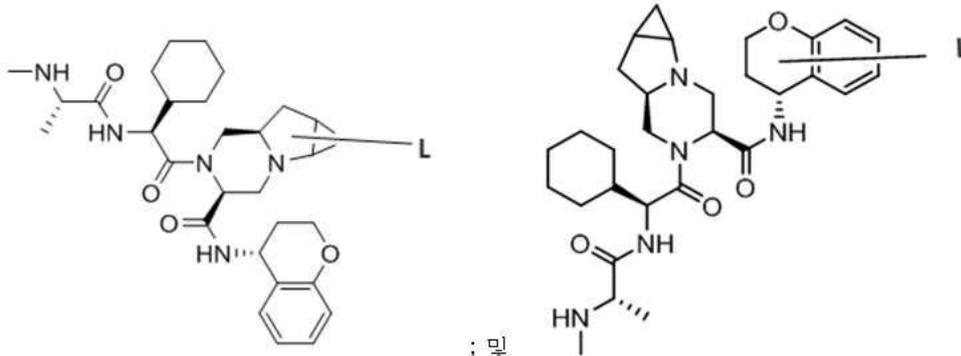


또는

[0700]

[0701]

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

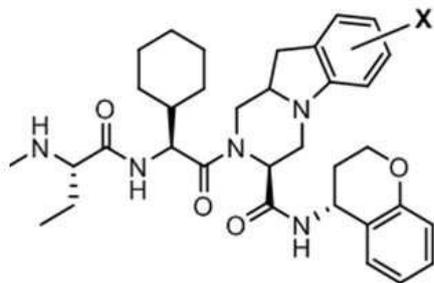


; 및

[0702]

[0703]

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



화학식 (LVIII),

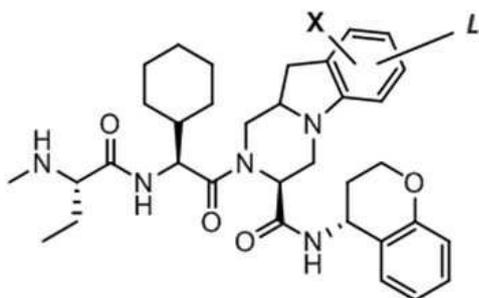
[0704]

[0705]

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

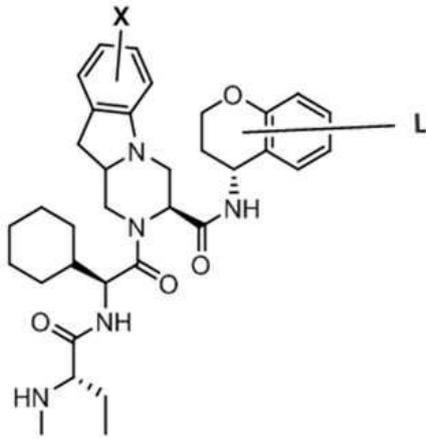
[0706]

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



화학식 (LIX) 또는

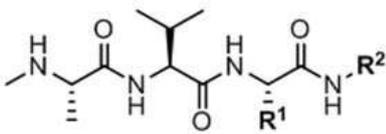
[0707]



[0708] 화학식 (LX),

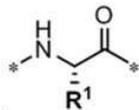
[0709] 여기에서 화학식 (LIX) 및 화학식 (LX)의 X는 H, 할로젠 또는 시아노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기이고; 화학식 (LIX) 및 화학식 (LX)의 L은 본원에 기술된 바와 같은 연결기이다.

[0710] 본원에 기술된 임의의 화합물에서, ILM은 *Design, synthesis and evaluation of inhibitor of apoptosis (IAP) antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP*, Ardecky, RJ 등, *Bioorg. Med. Chem.*, 23(14): 4253-7 (2013)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LXI)의 구조를 가질 수 있다.

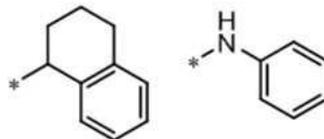


[0711] 화학식 (LXI),

[0712] 여기에서,

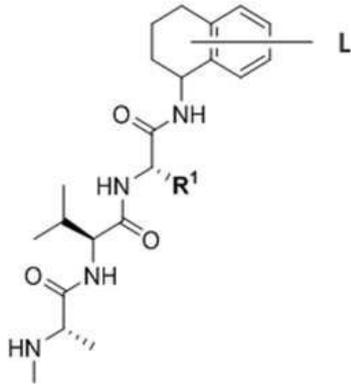


[0713] 화학식 (LXI)의 *는 천연 또는 인공적인 아미노산이고;

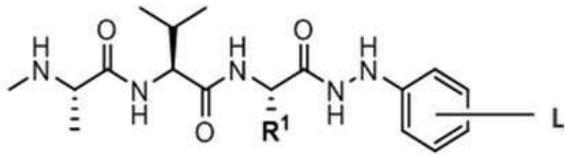


[0714] 화학식 (LXI)의 R²는 다음으로부터 선택된다:

[0715] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 화학식 (LXII) 또는 화학식 (LLXIII), 또는 그의 인공적인 모방체의 구조를 가질 수 있고, 연결기 L에 화학적으로 연결될 수 있다.

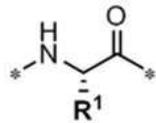


화학식 (LXII), 또는



화학식 (LXIII),

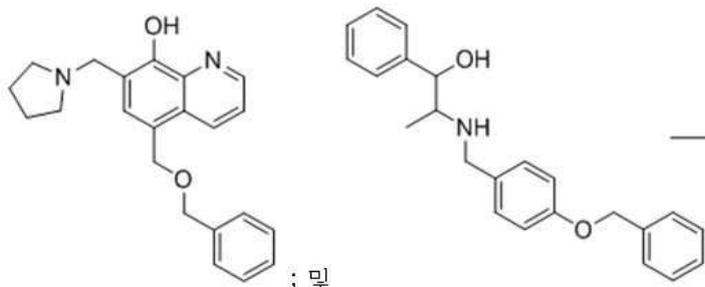
[0716]



[0717] 화학식 (LXI)의 *는 천연 또는 인공적인 아미노산이고;

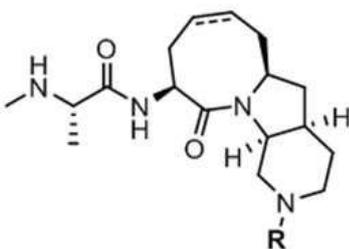
[0718] 화학식 (LXI)의 L은 본원에 기재된 바와 같은 연결기이다.

[0719] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은 *Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor or apoptosis protein inhibitors*, Wang, J 등, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 349(2): 319-29 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가질 수 있다.



[0720]

[0721] 본원에 기술된 임의의 화합물 중, ILM은, *Structure-based design and synthesis of tricyclic IAP (Inhibitors of Apoptosis Proteins) inhibitors*, Hird, AW 등, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24(7): 1820-4 (2014)에서 기술된 IAP 리간드, 또는 그의 인공적인 모방체에 기초하는 화학식 (LXIX)에 따른 구조를 가질 수 있다.

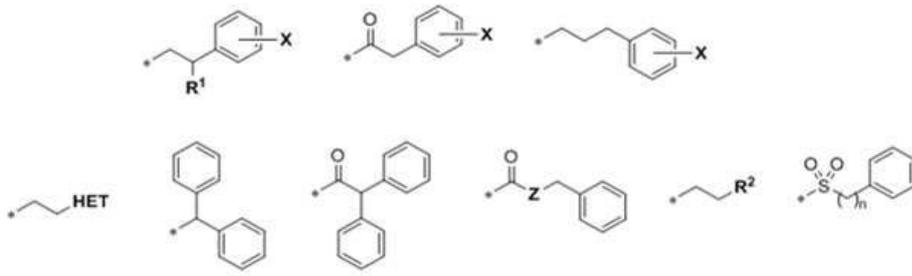


화학식 (LXIX),

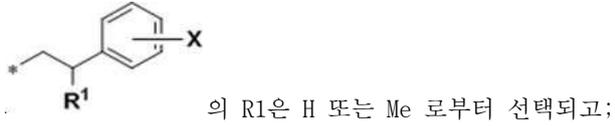
[0722]

[0723] 여기에서 화학식 (LIX)의 R은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

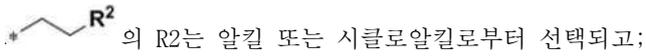
[0724]



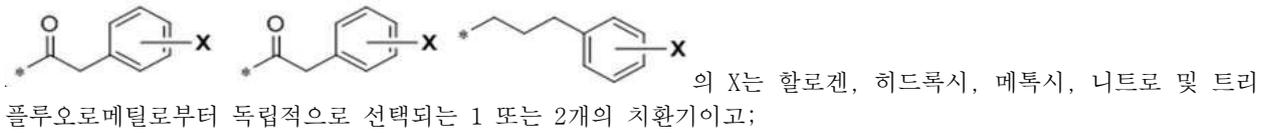
[0725]



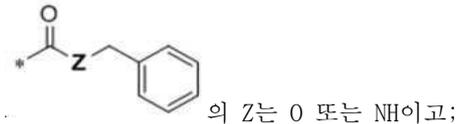
[0726]



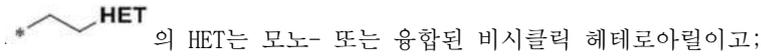
[0727]



[0728]



[0729]



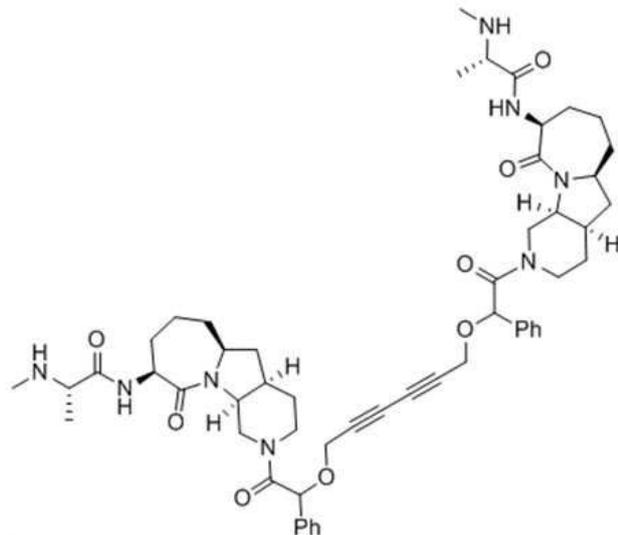
[0730]

화학식 (LIX)의 --- 은 선택적인 이중 결합이다.

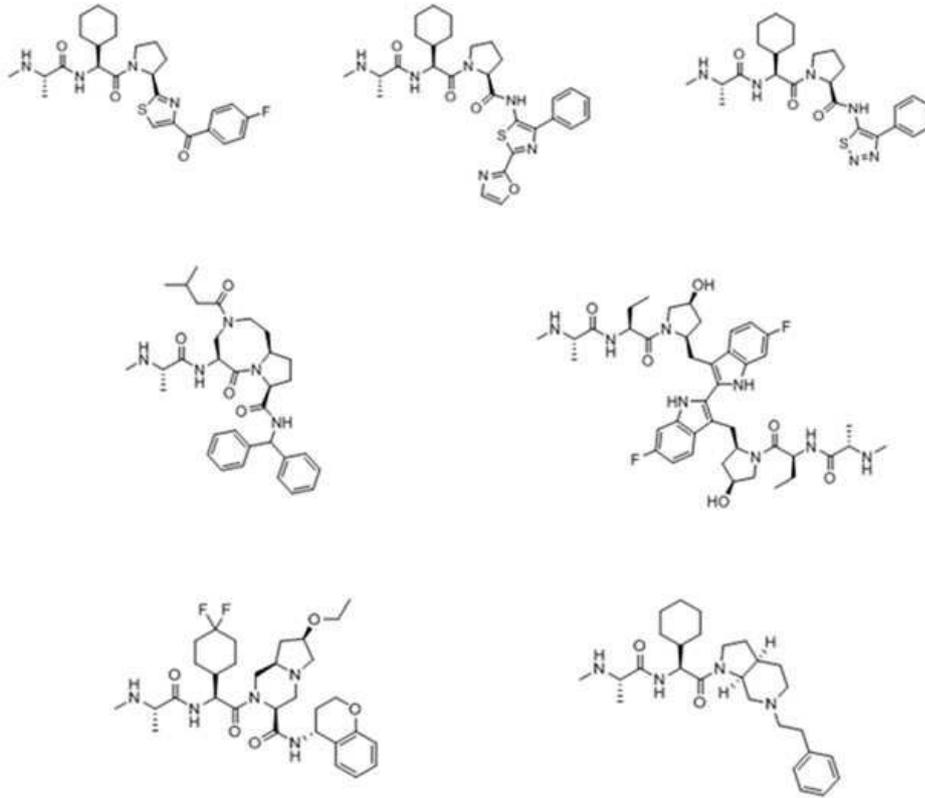
[0731]

특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 대표되는 화학적 구조를 갖는다.

[0732]



[0733] 특정 구현예에서, 화합물의 ILM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는다.



[0734]

[0735] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

[0736] 용어 "알킬"은 그의 문맥 내에서, 선형, 분지-사슬 또는 고리형 완전 포화 탄화수소 라디칼 또는 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₁₀, 보다 바람직하게는 C₁-C₆, 대안적으로는 C₁-C₃ 알킬기를 의미하며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 알킬기의 예는, 다른 것들 중에서, 메틸, 에틸, n-부틸, 2차-부틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, 이소프로필, 2-메틸-프로필, 시클로프로필, 시클로-프로필-메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실에틸 및 시클로헥실이다. 특정 구현예에서, 알킬기는 할로젠 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 할로젠 치환기(중중 염소 또는 브롬)를 갖는 알킬기 내에서 종결되는 측쇄(중중 폴리에틸렌 글리콜기를 통해 연결됨)를 함유하며, 이는 이러한 잔기를 함유하는 화합물의 단백질에 대한 공유 결합을 야기한다.

[0737] 용어 "알케닐"은 선형, 분지-사슬형 또는 적어도 하나의 C=C 결합을 함유하는 시클릭 C₂-C₁₀ (바람직하게는 C₂-C₆) 탄화수소를 지칭한다.

[0738] 용어 "알키닐"은 선형, 분지-사슬형 또는 적어도 하나의 C≡C 결합을 함유하는 시클릭 C₂-C₁₀ (바람직하게는 C₂-C₆) 탄화수소를 지칭한다.

[0739] 용어 "알킬렌"은, 사용될 경우, 선택적으로 치환될 수 있는 -(CH₂)_n- 기(n은 일반적으로 0 내지 6인 정수임)를 지칭한다. 치환될 경우, 알킬렌기는 바람직하게는 하나 이상의 메틸렌기 상에서 C₁-C₆ 알킬기(시클로프로필기 또는 t-부틸기 포함)로 치환되지만, 본원에서 다르게 기술되지 않는 이상, 하나 이상의 할로, 바람직하게는 1 내지 3 개의 할로, 또는 1 또는 2개의 히드록실기, O-(C₁-C₆ 알킬) 기 또는 아미노산 측쇄로 또한 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기는 단일 할로젠기, 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 알콕시(또는 다른 기)로 치환될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 알킬렌(중중, 메틸렌)기는, 천연 또는 인공 아미노산의 측쇄 기,

예를 들어, 알라닌, β-알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 시스틴, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 페닐알라닌, 히스티딘, 이소류신, 리신, 류신, 메티오닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 발린, 트립토판, 및 티로신과 같은 아미노산 측쇄 기로 치환될 수 있다.

[0740] 용어 "치환되지 않은"은 수소 원자로만 치환된 것을 의미한다. C₀를 포함하는 탄소 원자의 범위는, 탄소가 부재하고 H로 치환됨을 의미한다. 따라서 C₀ 내지 C₆인 탄소 원자의 범위는 1, 2, 3, 4, 5 및 6의 탄소 원자를 포함하고, C₀의 경우, H가 탄소를 대신한다.

[0741] 용어 "치환된" 또는 "선택적으로 치환된"은, 문맥 내에서 분자상의 임의의 위치의 탄소(또는 질소)에서의 하나 이상의 치환기(본 발명에 따른 화합물의 잔기 상에서 독립적으로 5개 까지의 치환기, 바람직하게는 3개 까지의 치환기, 종종 1개 또는 2개의 치환기, 및 그들 자체가 추가로 치환될 수 있는 치환기를 포함할 수 있음)를 독립적으로(즉, 하나 이상의 치환기가 발생하는 경우, 각각의 치환기는 다른 치환기에 독립적임) 의미하며, 치환기로서, 히드록실, 티올, 카복실, 시아노(C≡N), 니트로(NO₂), 할로젠(바람직하게는, 특히 알킬기, 특히 트리플루오로 메틸과 같은 메틸기 상의 1, 2 또는 3개의 할로젠), 알킬기(바람직하게는, C₁-C₁₀, 보다 바람직하게는, C₁-C₆), 아릴(특히 페닐 및 치환된 페닐, 예를 들어, 벤질 또는 벤조일), 알콕시기(바람직하게는, 페닐 및 치환된 페닐을 포함하는 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴), 티오에테르(C₁-C₆ 알킬 또는 아릴), 아실(바람직하게는, C₁-C₆ 아실), 알킬렌 에스테르를 포함하는 (바람직하게는 C₁-C₆ 알킬 또는 아릴기로 치환된 에스테르 작용기 보다는 알킬렌기 상에서 부착이 이루어지는) 에스테르 또는 티오에스테르(바람직하게는, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴), 바람직하게는, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴, 할로젠(바람직하게는, F 또는 Cl), 아민(알킬기가 1개 또는 2개의 히드록실기로 치환될 수 있는 C₁-C₆ 알킬 아민 또는 C₁-C₆ 디알킬 아민을 더 포함하는 5- 또는 6-원 고리형 알킬렌 아민을 포함함) 또는 선택적으로 치환된 -N(C₀-C₆ 알킬)C(O)(O-C₁-C₆ 알킬)기(이는 단일 할로젠, 바람직하게는 염소 치환기를 함유하는 알킬기가 추가로 결합되는 폴리에틸렌 글리콜 사슬로 선택적으로 치환될 수 있음), 히드라진, 바람직하게는 1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 치환된 아미도(1 또는 2개의 C₁-C₆ 알킬기로 선택적으로 치환된 카복사미드를 포함함), 알칸올(바람직하게는, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴), 또는 알칸산(바람직하게는, C₁-C₆ 알킬 또는 아릴)을 포함한다. 본 발명에 따른 치환기는, 예를 들어 -SiR₁R₂R₃기를 포함하며, 여기에서, 각각의 R₁ 및 R₂는 본원에서 달리 설명되는 바와 같고, R₃는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 R₁, R₂, R₃는 이러한 문맥에서 C₁-C₃ 알킬기(이소프로필기 또는 t-부틸기를 포함함)이다. 전술한 각각의 기는 치환된 잔기에 직접적으로 연결될 수 있거나, 대안적으로, 치환기는, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_m- 또는 대안으로 선택적으로 치환된 -(OCH₂)_m-, -(OCH₂CH₂)_m-, 또는 -(CH₂CH₂O)_m-기를 통해, 치환된 잔기(바람직하게는, 아릴 또는 헤테로아릴 잔기의 경우)에 연결될 수 있고, 이는 전술한 치환기 중 임의의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 알킬렌기 -(CH₂)_m- 또는 -(CH₂)_n-기, 또는 에틸렌 글리콜 사슬과 같은 다른 사슬은, 위에서 나타낸 바와 같이, 사슬 상의 임의의 위치에서 치환될 수 있다. 알킬렌기 상의 바람직한 치환기는 할로젠 또는 C₁-C₆(바람직하게는 C₁-C₃)알킬기를 포함하고, 이는 1개 또는 2개의 히드록실기, 1개 또는 2개의 에테르기(O-C₁-C₆기), 3개 이하의 할로기(바람직하게는 F), 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄 및 선택적으로 치환된 아미드(바람직하게는 전술한 바와 같이 치환된 카복사미드) 또는 우레탄기(종종, 1개 또는 2개의 C₀-C₆ 알킬 치환기를 가지고, 더 치환될 수 있음)로 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 알킬렌기(종종 단일 메틸렌기)는 1개 또는 2개의 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 바람직하게는 C₁-C₄ 알킬기, 가장 빈번하게는 메틸 또는 0-메틸기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산의 측쇄로 치환된다. 본 발명에서, 분자의 잔기는 5개 까지의 치환기, 바람직하게는 3개 까지의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 가장 빈번하게는, 본 발명에서 치환되는 잔기는 1개 또는 2개의 치환기로 치환된다.

[0742] 용어 "치환된"(각 치환기는 임의의 다른 치환체와 독립됨)은 또한, 사용되는 문맥 내에서 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, 아미도, 카복사미도, 술폰아미드를 포함하는 술폰, 케토, 카복시, C₁-C₆ 에스테르(옥시에스테르 또는 카보닐에스테르), C₁-C₆ 케토, 우레탄 -O-C(O)-NR₁R₂ 또는 -N(R₁)-C(O)-O-R₁, 니트로, 시아노 및 아민(특히 1개 또는 2개 히드록실기로 선택적으로 치환될 수 있는 C₁-C₆알킬렌-NR₁R₂, 모노- 또는 디-C₁-C₆알킬 치환된 아민을 포함함)을 의미한다. 이러한 기 각각은, 달리 지시되지 않는 한, 문맥 내에서 1 내지 6개의 탄소 원자를 함

유한다. 특정 구현예에서, 바람직한 치환기는, 치환기가 이용되는 문맥에 따라, 예를 들어 -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, -(CH₂)_m- (여기에서, m 및 n은 문맥상, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), -S-, -S(O)-, SO₂- 또는 -NH-C(O)-NH-, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nSH, -(CH₂)_nCOOH, C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_nO-(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_nC(O)O-(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -(OCH₂)_nOH, (CH₂)_nCOOH, C₁-C₆ 알킬, -(OCH₂)_nO-(C₁-C₆ 알킬), -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆ 알킬), -(OCH₂)_nNHC(O)-R₁, -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, -S(O)₂-R₃, -S(O)-R₃(R₃는 C₁-C₆ 알킬 또는 -(CH₂)_m-NR₁R₂ 기입), NO₂, CN 또는 할로젠(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)을 포함한다. R₁ 및 R₂는 각각, 문맥 내에서, H 또는 C₁-C₆ 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠기, 바람직하게는 불소로 선택적으로 치환될 수 있음)이다. 용어 "치환된"은 또한, 정의된 화합물 및 이용된 치환기의 화학적 문맥 내에서, 본원에서 달리 기술된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리기를 의미한다. 알킬렌기는, 비록 다수의 다른 기들이 치환기로서 이용될 수 있지만, 바람직하게는 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬기(결과적으로 키랄 중심을 제공하는 메틸, 에틸 또는 히드록시메틸 또는 히드록시에틸이 바람직함), 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 기의 측쇄, 전술한 바와 같은 아미도기, 또는 우레탄기 O-C(O)-NR₁R₂기(여기에서, R₁ 및 R₂는 본원에서 달리 기술된 바와 같음)로 본원에서 달리 기술된 바와 같이 치환될 수 있다. 다양하게 선택적으로 치환된 잔기는 3개 이상의 치환기, 바람직하게는 3개 이하의 치환기 및 바람직하게는 1개 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있다. 화합물 내 분자의 특정 위치에서 치환이 필요하지만 (주로, 원자가 때문에), 어떠한 치환도 표시되지 않는 예에서, 그 치환기는, 치환의 문맥에서 달리 제시되지 않는 한, H인 것으로 해석되거나 또는 이해되는 것이 주지된다.

[0743] 용어 "아릴" 또는 "방향족"은, 문맥 내에서, 단일 고리(예를 들어, 벤젠, 페닐, 벤질) 또는 축합 고리(예를 들어, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐 등)를 갖는 치환되거나(본원에서 달리 기재된 바와 같이) 치환되지 않은 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 고리(들) 상에서 임의의 이용가능한 안정된 위치에서 또는 제시된 화학 구조식 내에서 달리 지시된 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물에 결합될 수 있다. 아릴기의 다른 예는, 문맥 내에서, 다른 것들 중에서, 이미다졸, 푸릴, 피롤, 푸라닐, 티엔, 티아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 트리아졸, 옥사졸 또는 융합된 고리 시스템(예를 들어, 인돌, 퀴놀린, 인돌리진, 아자인돌리진, 벤조푸라잔 등)과 같은 고리(단일 고리) 내에 하나 이상의 질소, 산소, 또는 황 원자를 갖는 헤테로고리 방향족 고리 시스템, "헤테로아릴"기를 포함할 수 있고, 이는 전술된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다. 언급될 수 있는 헤테로아릴기 중에는, 다른 것들 중에서, 질소-함유 헤테로아릴기, 예를 들어, 피롤, 피리딘, 피리돈, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 트리아진, 테트라졸, 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퓨린, 인다졸, 퀴놀린, 디히드로퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 이소퀴놀린, 디히드로이소퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린, 퀴놀리진, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 이미다조피리딘, 이미다조트리아진, 피라지노피리다진, 아크리딘, 페난트리딘, 카바졸, 카바졸린, 피리미딘, 페난트롤린, 페나센, 옥사디아졸, 벤즈 이미다졸, 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.

[0744] 용어 "치환된 아릴"은 적어도 하나의 방향족 고리 또는 복수(이들 중 적어도 하나는 방향족임)의 융축된 고리로 구성된 방향족 카보시클릭기를 지칭하며, 여기에서 고리(들)은 하나 이상의 치환기로 치환된다. 예를 들어, 아릴기는 다음으로부터 선택되는 치환기를 포함할 수 있다: -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nO-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_nO-(CH₂)_n-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_n-C(O)(C₀-C₆) 알킬, -(CH₂)_n-C(O)O(C₀-C₆)알킬, -(CH₂)_n-OC(O)(C₀-C₆)알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C₁-C₆ 알킬) 아민(아민 상의 알킬기는 1 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(바람직하게는, F, Cl)로 선택적으로 치환됨), OH, COOH, C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, 또는 CN 기(이들 각각은 페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-, 바람직하게는 파라- 에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기(바람직하게는 페닐기 자체는 ULM기를 포함하는 PTM기에 연결된 연결기로 치환됨), 및/또는 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, 또는 CN 기(페닐 고리의 오르토-, 메타- 및/또는 파라-위치, 바람직하게는 파라-위치), 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는

는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[0752] R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[0753] Y^C 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이다.

[0754] 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.

[0755] 본원에 사용되는 용어 "아릴알킬"은 위에 정의된 알킬기에 연결된 위에 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다. 아릴알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자인 알킬기를 통해 모 잔기(parent moiety)에 부착된다. 아릴알킬기 내의 아릴기는 위에 정의된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0756] 용어 "헤테로고리"는 적어도 하나의 헤테로원자, 즉 N, O 또는 S를 함유하고 방향족(헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있는 고리형 기를 지칭한다. 따라서, 헤테로아릴 잔기는 사용되는 문맥에 따라 헤테로고리의 정의 하에 포함된다. 예시적인 헤테로아릴기는 본원에 기술되어 있다.

[0757] 예시적인 헤테로고리류는 다른 것들 중에서도, 아제티디닐, 벤즈이미다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐, 디히드로이미다졸릴, 디히드로피라닐, 디히드로푸라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 에틸렌 요소, 1,3-디옥솔란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 인돌리닐, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이속사졸리디닐, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 피리돈, 2 피롤리돈, 피리딘, 피페라지닐, N-메틸피페라지닐, 피페리디닐, 프탈이미드, 숙신이미드, 피라지닐, 피라졸리닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 피롤릴, 퀴놀리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀린, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 테트라히드로티오펜, 옥산, 옥세타닐, 옥사티올라닐, 티안을 포함한다.

[0758] 헤테로고리기는 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 히드록실, 케토, 티오케토, 카복시, 카복시알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로고리, 헤테로시클로옥시, 히드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO$ -알킬, $-SO$ -치환된 알킬, $-SO$ 아릴, $-SO$ -헤테로아릴, $-SO_2$ -알킬, $-SO_2$ -치환된 알킬, $-SO_2$ -아릴, 옥소(=O), 및 $-SO_2$ -헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원으로 선택적으로 치환될 수 있다. 이러한 헤테로고리기는 단일 고리 또는 다수의 응축된 고리를 가질 수 있다. 질소 헤테로고리 및 헤테로아릴의 예는, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 시놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이속사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 모르폴리노, 피페리디닐, 테트라히드로푸라닐, 등 및 N-알콕시-질소 함유 헤테로고리를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "헤테로고리"는 또한 임의의 헤테로고리가 벤젠 고리 또는 시클로헥산 고리 또는 다른 헤테로고리(예를 들어, 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴 등)에 융합되는 비시클릭기를 포함한다.

[0759] 용어 "시클로알킬"은 본원에서 정의된 바와 같은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함하는 고리 내에 3 내지 20개의 탄소 원자를 가진 포화 단일 고리형 탄화수소기로부터 유도된 1가(univalent) 기를 의미하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용어 "치환된 시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기 및 하나 이상의 치환기, 예를 들어, 아미노, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포로 치환된 것을 의미하지만 이에 한정되지 않는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 기의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

다.

[0760] "헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기에서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 고리 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체된다. "치환된 헤테로시클로알킬"은 단일 고리형 또는 다중 고리형 알킬기를 지칭하며, 여기에서 그의 고리 구조의 적어도 하나의 탄소 원자는 N, O, S 또는 P로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로원자로 대체되고, 이 군은 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 카빌옥시, 카빌메르캅토, 아릴, 니트로, 메르캅토 또는 술포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기를 함유하는 반면, 이들 일반 치환기는 본원에서 정의된 이에 상응하는 거의 정의와 동일한 의미를 갖는다.

[0761] 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.

[0762] 본원에서 용어 "독립적으로"는 독립적으로 적용되고, 용도에 따라 독립적으로 변하는 변수를 나타내는 데 사용된다.

[0763] 용어 "저급 알킬"은 메틸, 에틸 또는 프로필을 지칭한다.

[0764] 용어 "저급 알콕시"는 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시를 지칭한다.

[0765] 본원에서 기술된 임의의 구현예에서, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R'', Q1 내지 Q4, A, 및 R_n은 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ILM 또는 ILM' 기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

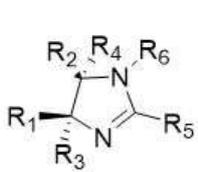
[0766] **예시적인 MLM**

[0767] 소정의 추가적인 구현예에서, 이작용성 화합물의 MLM은 치환된 이미다졸린, 치환된 스피로-인돌리논, 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리딘, 치환된 모르폴리논, 치환된 피롤로피리미딘, 치환된 이미다졸로피리딘, 치환된 티아로클로이미다졸린, 치환된 피롤로피롤리디논, 및 치환된 이소퀴놀린논과 같은 화학적 잔기를 포함한다.

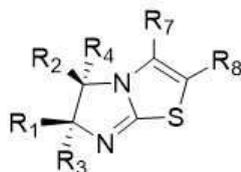
[0768] 추가적인 구현예에서, MLM은 시스- 또는 트랜스-구성으로서 위치된 인접한 비스-아릴 치환기과 함께 전술한 코어 구조를 포함한다.

[0769] 다른 추가적인 구현예에서, MLM은, RG7112, RG7388, SAR405838, AMG-232, AM-7209, DS-5272, MK-8242, 및 NVP-CGM-097 내에서와 같은 구조적 특징의 일부, 및 이들의 유사체 또는 유도체를 포함한다.

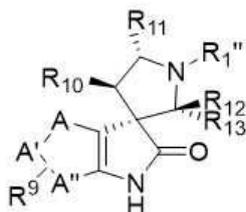
[0770] 소정의 바람직한 구현예에서, MLM은 화학식 (A-1)로 대표되는 치환된 이미다졸린, 또는 화학식 (A-2)로 대표되는 티아졸로이미다졸린, 또는 화학식 (A-3)으로 대표되는 스피로 인돌리논, 또는 화학식 (A-4)로 대표되는 피롤리딘, 또는 화학식 (A-5)로 대표되는 피롤리딘/모트필리논, 또는 화학식 (A-6)으로 대표되는 이소퀴놀리논, 또는 화학식 (A-7)로 대표되는 피롤로피리미딘/이미다졸로피리딘 또는 화학식 (A-8)로 대표되는 피롤로피롤리디논/이미다졸로피롤리디논의 유도체이다.



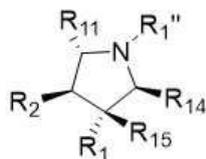
화학식 (A-1)



화학식 (A-2)



화학식 (A-3)

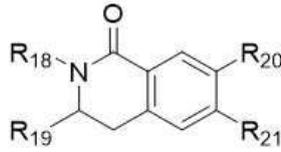


화학식 (A-4)

[0771]



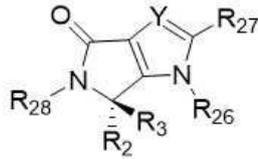
화학식 (A-5)



화학식 (A-6)



화학식 (A-7)



화학식 (A-8)

[0772]

[0773]

[0774]

[0775]

[0776]

[0777]

[0778]

[0779]

[0780]

[0781]

화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)에서,

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

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

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

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

화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₁, R₂는, 아릴 또는 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는, 단일 고리형이거나 이중 고리형일 수 있고, 비치환이거나 할로젠, -CN, C1 내지 C6 알킬기, C3 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소로 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폭시드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 아마이드, 및 2 내지 6개의 탄소를 갖는 디알킬 아민으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환됨);

화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₃, R₄는 H, 메틸 및 C1 내지 C6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₅는 아릴 또는 황 또는 질소로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는, 단일 고리형이거나 이중 고리형일 수 있고, 비치환이거나 할로젠, -CN, C1 내지 C6 알킬기, C3 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소로 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폭시드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 아마이드, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 디알킬 아민, 알킬 에테르(C2 내지 C6), 알킬 케톤(C3 내지 C6), 모르폴리닐, 알킬 에스테르(C3 내지 C6), 알킬 시아나이드(C3 내지 C6)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환됨);

화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₆는 H 또는 -C(=O)R^b이고(여기에서, 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^b는 알킬, 시클로알킬, 모노-, 디- 또는 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 4-모르폴리닐, 1-(3-옥소피페라지닐), 1-피페리디닐, 4-N-R^c-모르폴리닐, 4-R^c-1-피페리디닐 및 3-R^c-1-피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^c는 알킬, 불소 치환된 알킬, 시아노 알킬, 히드록실-치환된

알킬, 시클로알킬, 알콕시알킬, 아미드 알킬, 알킬 술폰, 알킬 술폰사이드, 알킬 아미드, 아릴, 헤테로아릴, 모노-, 비스- 및 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로아릴, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$, 및 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기에서 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^d 는 알콕시, 알킬 술폰, 알킬 술폰사이드, N-치환된 카복사미드, -NHC(O)-알킬, -NH-SO₂-알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0782] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_7 은 H, C1 내지 C6 알킬, 고리형 알킬, 불소 치환된 알킬, 시아노 치환된 알킬, 5- 또는 6-원 헤테로 아릴 또는 아릴, 치환된 5- 또는 6-원 헤테로 아릴 또는 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0783] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_8 은 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$, $-\text{R}^e$ -알콕시, $-\text{R}^e$ -아릴, $-\text{R}^e$ -헤테로아릴, 및 $-\text{R}^e-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f-\text{C}(\text{O})-\text{R}^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^e 는 1 내지 6개의 탄소를 가진 알킬렌, 또는 결합이고; 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^f 는 치환된 4- 내지 7-원 헤테로고리이고; 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^g 는 아릴, 헤테로 아릴, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 및 4- 내지 7-원 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0784] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_9 은 화학식 (A-3)의 융합된 비시클릭 방향족 고리 상의 모노-, 비스- 또는 삼중-치환기로 이루어진 군으로부터 선택되고(여기에서, 비치환이거나 C1 또는 F로 치환된 치환기는 할로젠, 알켄, 알킨, 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨);

[0785] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{10} 은 아릴 또는 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고(헤테로아릴기는 황 또는 질소로서의 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴기는 모노-고리형 또는 이중-고리형일 수 있고, 아릴 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나, 할로젠, F, Cl, -CN, 알켄, 알킨, C1 내지 C6 알킬기, C1 내지 C6 시클로알킬, -OH, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 불소 치환된 알콕시, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰사이드, 1 내지 6개의 탄소를 갖는 술폰, 2 내지 6개의 탄소를 갖는 케톤으로 치환될 수 있음);

[0786] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{11} 은 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^h)(\text{R}^i)$ 이고(여기에서 R^h 및 R^i 는, H, C1 내지 C6 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 술폰으로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로 아릴, 모노-, 비스- 또는 삼중-치환된 아릴 또는 헤테로 아릴, 알킬 카복실산, 헤테로아릴 카복실산, 알킬 카복실산, 불소로 치환된 알킬 카복실산, 아릴로 치환된 시클로알킬, 헤테로 아릴로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨);

[0787] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^h 및 R^i 는 H로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며, 4-히드록시시클로헥산, 모노- 및 디-히드록시로 치환된 알킬(C3 내지 C6), 3-히드록시시클로부탄, 페닐-4-카복실산, 및 치환된 페닐-4-카복실산과 같은 고리를 형성하도록 연결되고;

[0788] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{12} 및 R_{13} 은 H, 저급 알킬(C1 내지 C6), 저급 알케닐 (C2 내지 C6), 저급 알키닐 (C2 내지 C6), 시클로알킬(4, 5 및 6-원 고리), 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 5- 및 6-원 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, R_{12} 및 R_{13} 은 고리 상의 치환을 갖거나 갖지 않고 5- 및 6-원 고리를 형성하도록 연결될 수 있다.

[0789] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{14} 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로고리, 치환된 헤테로고리, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐 및 치환된 시클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0790] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{15} 는 CN이고;

[0791] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R_{16} 은, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, C2-6 알케닐, C1-6 알킬 또는 C3-6 시클로알킬, 하나의 CH_2 가 S(=O), -S, 또는 -S(=O)₂로 대체된 알킬 또는 시클로알킬, 단말 CH_3 가 S(=O)₂N(알킬)(알킬), -C(=O)N(알킬)(알킬), -N(알킬)S(=O)₂(알킬),

-C(=O)2(알킬), -O(알킬)로 대체된 알킬 또는 시클로알킬, 수소가 히드록실기로 대체된 C1-6 알킬 또는 알킬-시클로알킬, 선택적으로 -(C=O)-기를 함유하는 3 내지 7원 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬, 또는 5 또는 6원 아릴 또는 헤테로아릴기로 이루어진 군(여기에서, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴기는 O, N, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유할 수 있고, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기는 비치환이거나 할로젠, C1-6 알킬기, 히드록실화된 C1-6 알킬, 티오에테르, 에스테르, 술폰, 술폰 시드, 불소를 함유하고 에스테르 또는 시아노기로 치환된 C1-6알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0792] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₁₇은 (CH₂)_nC(O)NR^kR^l이고(여기에서, R^k 및 R^l은 H, C1-6 알킬, 히드록실화된 C1-6 알킬, C1-6 알콕시 알킬, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알킬, 하나의 탄소가 S(O), S(O)(O)로 대체된 C1-6 알킬, 하나 또는 다수의 수소가 불소로 대체된 C1-6 알콕시알킬, 수소가 시아노기로 대체된 C1-6 알킬, 5 및 6원 아릴 또는 헤테로아릴, 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알킬기를 갖는 알킬 헤테로아릴, 및 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알킬기를 갖는 알킬 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴기는 추가로 치환될 수 있음));

[0793] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₁₈은 치환된 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고(치환체는 바람직하게는 -N(C1-4 알킬)(시클로알킬), -N(C1-4 알킬)알킬-시클로알킬, 및 -N(C1-4 알킬) [(알킬)-(헤테로고리-치환)-시클로알킬]임);

[0794] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₁₉는 아릴, 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고(이들 아릴 또는 헤테로아릴기는 할로젠, C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, CF₃, F, CN, 알킬, 알킬 술폰으로 치환될 수 있고, 할로젠 치환은 모노-, 비스- 또는 삼중-치환될 수 있음);

[0795] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₀ 및 R₂₁은 C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, C1-6 알콕시, 히드록실화된 C1-6 알콕시 및 불소로 치환된 C1-6 알콕시로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, R₂₀ 및 R₂₁은 추가로 치환될 수 있는 5, 6 및 7-원 고리형 또는 헤테로고리형 고리를 형성하도록 추가로 연결될 수 있음);

[0796] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₂는 H, C1-6 알킬, C1-6 시클로알킬, 카복실산, 카복실산 에스테르, 아미드, 역 아미드, 술폰아미드, 역 술폰아미드, N-아실 우레아, 질소-함유 5-원 헤테로고리(5-원 헤테로고리는 C1-6 알킬, 알콕시, 불소-치환된 알킬, CN, 및 알킬술폰으로 추가로 치환될 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0797] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₃은 아릴, 헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-알킬, -O-알킬-시클로알킬, -NH-알킬, -NH-알킬-시클로알킬, -N(H)-아릴, -N(H)-헤테로아릴, -N(알킬)-아릴, -N(알킬)-헤테로아릴로부터(아릴 또는 헤테로아릴기는 할로젠, C1-6 알킬, 히드록실화된 C1-6 알킬, 시클로알킬, 불소-치환된 C1-6 알킬, CN, 알콕시, 알킬 술폰, 아미드 및 술폰아미드로 치환될 수 있음) 선택되고;

[0798] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₄는 -CH2-(C1-6 알킬), -CH2-시클로알킬, -CH2-아릴, CH2-헤테로아릴로 이루어진 군(여기에서 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, 알콕시, 히드록실화된 알킬, 시아노-치환된 알킬, 시클로알킬 및 치환된 시클로알킬로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0799] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₅는 C1-6 알킬, C1-6 알킬-시클로알킬, 알콕시-치환된 알킬, 히드록실화된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 5,6 및 7-원 질소-함유 포화 헤테로고리로 이루어진 군(5,6-융합 및 6,6-융합 질소-함유 포화 헤테로고리 및 이들 포화 헤테로고리는 C1-6 알킬, 불소-치환된 C1-6 알킬, 알콕시, 아릴 및 헤테로아릴기로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0800] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₆은 C1-6 알킬, C3-6 시클로알킬로 이루어진 군(알킬 또는 시클로알킬은 -OH, 알콕시, 불소-치환된 알콕시, 불소-치환된 알킬, -NH₂, -NH-알킬, NH-C(O)알킬, -NH-S(O)₂-알킬, 및 -S(O)₂-알킬로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

[0801] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₇은 아릴, 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴로 이루어진 군(아릴 또는 헤테로아릴기는 C1-6 알킬, 알콕시, NH₂, NH-알킬, 할로젠, 또는 -CN으로 치환될 수 있고, 치환은 독립적으로 모노-,

비스- 또는 삼중-치환일 수 있음)으로부터 선택되고;

[0802] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₂₈은 아릴, 5 및 6-원 헤테로아릴, 비시클릭 헤테로아릴, 시클로알킬, 포화된 헤테로고리(예를 들어, 피페리딘, 피페리디논, 테트라하드로피란, 및 N-아실-피페리딘)로 이루어진 군(여기에서, 시클로알킬, 포화된 헤테로고리, 아릴 또는 헤테로아릴은 -OH, 알콕시, 할로젠, -CN, 알킬 술폰 및 불소로 치환된 알킬기를 포함하는 모노-, 비스- 또는 삼중-치환으로 추가로 치환될 수 있음)으로부터 선택되고;

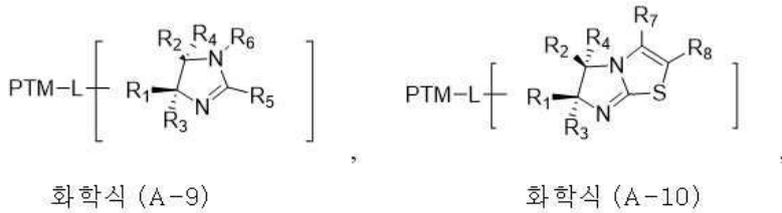
[0803] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R₁은 알킬, 아릴로 치환된 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴-치환된 시클로알킬 및 알콕시로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0804] 소정의 구현예에서, 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 R^f 및 R^g내의 헤테로고리는 치환된 피롤리딘, 치환된 피페리딘, 치환된 피페리진이다.

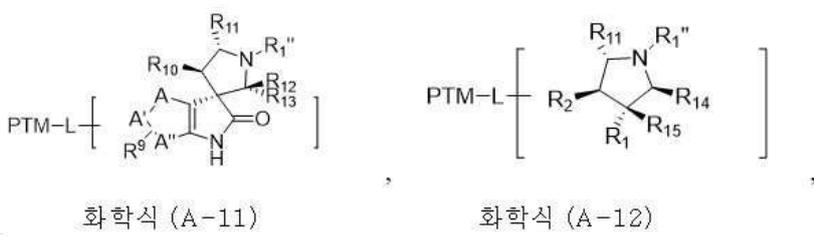
[0805] 보다 구체적으로, MLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물 내에서 도시된 1개 이상의 상이한 특징부의 조합으로부터 발생하는 '하이브리드' 분자를 포함한다.

[0806] 화학식 (A-1) 내지 화학식 (A-8)의 MLM을 사용하여, 다음의 PROTAC는 분해를 위한 특정 단백질을 표적화하기 위해 제조될 수 있다(여기에서, 'L'은 연결부(즉 연결기)이고, "PTM"은 표적 단백질에 결합하는 리간드임).

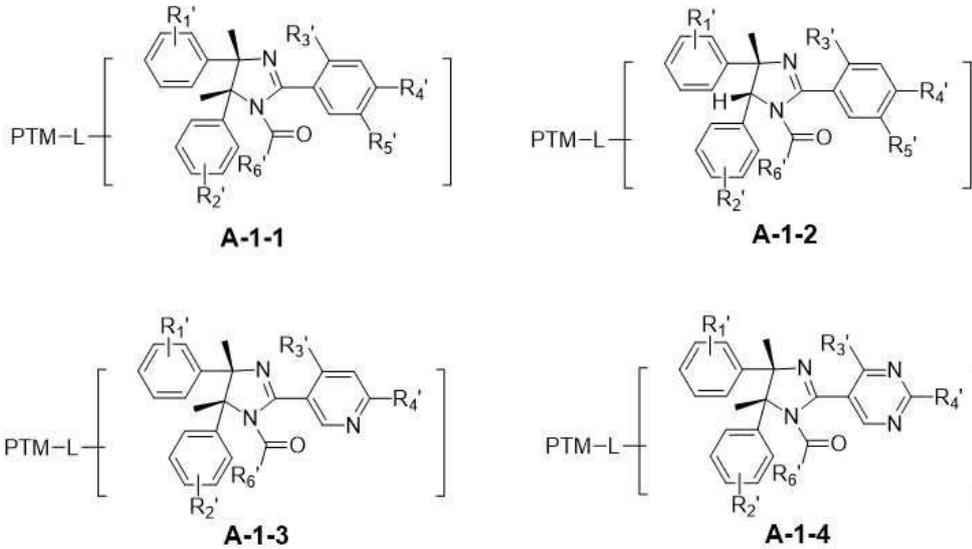
[0807] 특정 구현예에서, 본 명세서는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 이작용성 분자를 제공한다:



[0808]



[0812] 특정 구현예에서, 본 발명은 다음의 구조를 갖는 이작용성 또는 키메라 분자를 제공한다: PTM-L-MLM, 여기에서, PTM은 L에 의해 MLM에 결합된 단백질 표적 결합 잔기이고, L은 결합(즉, 부재) 또는 화학적 연결기이다. 소정의 구현예에서, MLM은 화학식 A-1-1, A-1-2, A-1-3, 및 A-1-4로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 갖는다:



[0813] 여기서,
 [0814] 여기서,

[0815] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4(즉, 화학식 A-1-1, A-1-2, A-1-3, 및 A-1-4)의 R₁' 및 R₂'은 F, Cl, Br, I, 아세틸렌, CN, CF₃ 및 NO₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0816] R₃'은 -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -OCH₂CH₂OCH₃, 및 -OCH(CH₃)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0817] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R₄'은 H, 할로젠, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -시클로프로필, -CN, -C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OCH₂CH₃, -C(CH₃)₂CH₂OCH₂CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OCH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂CN, -C(CH₃)₂C(O)CH₃, -C(CH₃)₂C(O)NHCH₃, -C(CH₃)₂C(O)N(CH₃)₂, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, 피롤리딘, 및 4-모르폴리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

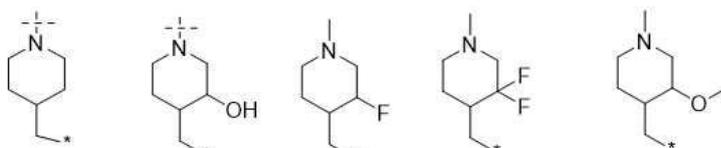
[0818] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R₅'은 할로젠, -시클로프로필, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CH₂CH₃, 1-피롤리딘, -NH₂, -N(CH₃)₂, 및 -NHC(CH₃)₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0819] 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R₆'은 연결기 연결 지점이 "*"로 표시되는 아래에 제시된 구조로부터 선택된다.

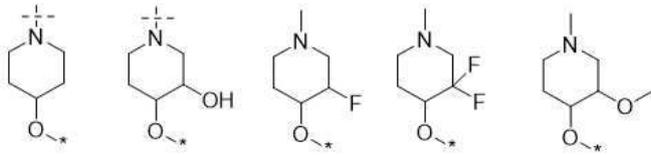
[0820] 연결기 부착의 지점으로서의 R₆'와 별도로, R₄' 또한 연결기 부착 지점으로서 기능할 수 있다. R₄'가 연결기 연결 지점인 경우, 연결기는 위에 나타낸 R₄' 기의 말단 원자에 연결될 것이다.

[0821] 소정의 구현예에서, 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 연결기 연결 지점은 적어도 하나의 R₄' 또는 R₆', 또는 둘 모두이다.

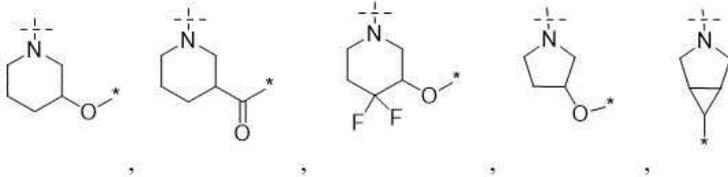
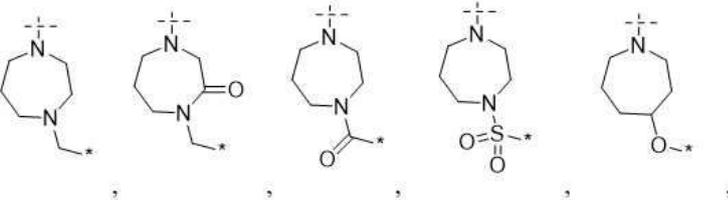
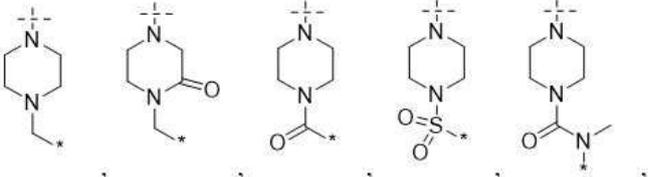
[0822] 소정의 구현예에서, 화학식 A-1-1 내지 화학식 A-1-4의 R₆'은, H,



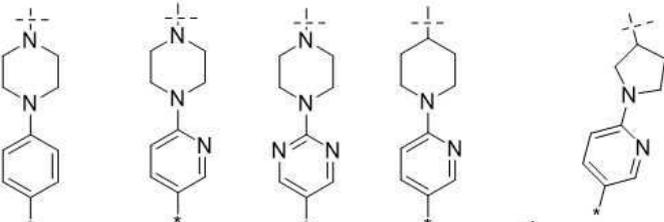
[0823] , , , , , ,



[0824]



[0825]



[0826]

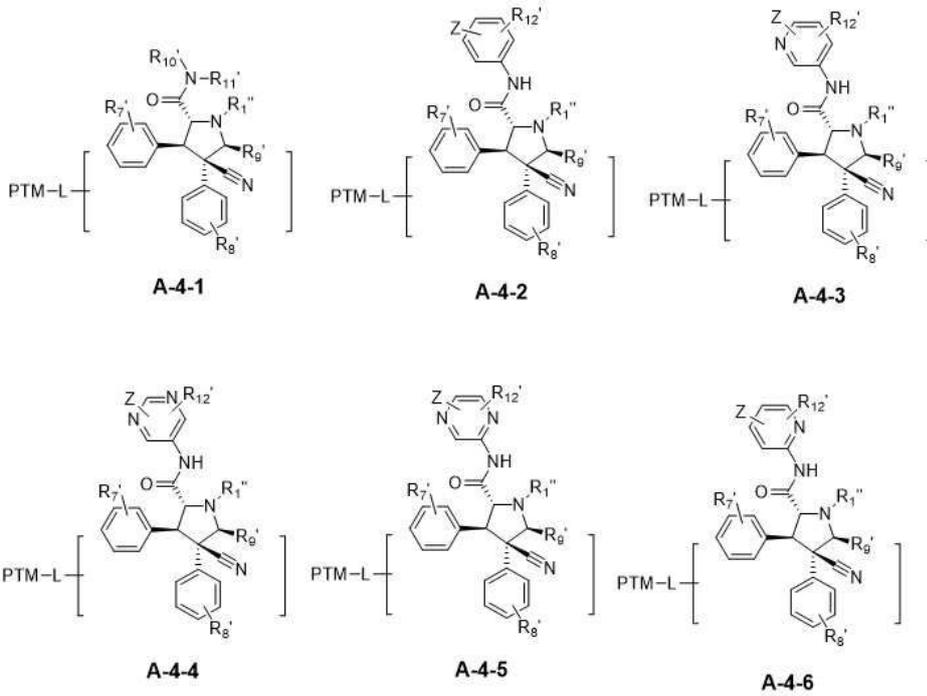
로 이루어진 군으로부터 선택된다(여기에서, "*"는 연결기의 부착 지점을 나타냄).

[0827]

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

[0828]

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



[0829]

[0830] 여기에서,

[0831] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6(즉, 화학식 A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5, 및 A-4-6)의 R7'은 할로젠, 모노-, 및 디- 또는 삼중-치환된 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구성원이고;

[0832] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R8'은 H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, 에틸닐, 시클로프로필, 메틸, 에틸, 이소프로필, 비닐, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, -OH, 다른 C1-6 알킬, 다른 C1-6 알케닐 및 C1-6 알키닐(모노-, 디- 또는 삼중-치환됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0833] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R9'은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로 아릴, 치환된 헤테로아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐 및 치환된 시클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0834] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 Z는 H, -OCH₃, -OCH₂CH₃, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0835] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R10' 및 R11''은 H, (CH₂)_n-R', (CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOR', (CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_n-OR', (CH₂)_n-SR', (CH₂)_n-SOR', (CH₂)_n-CH(OH)-R', (CH₂)_n-COR', (CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂CH₂O)_m(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂CH₂O)_m(CH₂)_n-COOH, (CH₂CH₂O)_m(CH₂)_n-COOR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_nR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-OR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'COR'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-NR'SO₂R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOH, (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COOR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-CONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂R', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-COR', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SONR'R'', (CH₂)_p-(CH₂CH₂O)_m-(CH₂)_n-SO₂NR'R'', 아릴-(CH₂)_n-COOH, 및 헤테로아릴-알킬-CO-알킬 NR'R''_m로 이루어진 군(여기에서, 알킬은 OR' 및 헤테로아릴-(CH₂)_n-헤테로고리(헤테로고리는 알킬, 히드록실, COOR' 및 COR'으로 선택적으로 치환될 수 있음)로 치환될 수 있고, R' 및 R''은 H, 알킬, 할로젠으로 치환된 알킬, 히드록실, NH₂, NH(알킬), N(알킬)₂, 옥소, 카복시, 시클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택됨)으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0836] m, n, 및 p는 독립적으로 0 내지 6이고;

[0837] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R12'은 -O-(알킬), -O-(알킬)-알콕시, -C(O)-(알킬), -C(OH)-알킬-알콕시, -C(O)-NH-(알킬), -C(O)-N-(알킬)₂, -S(O)-(알킬), S(O)₂-(알킬), -C(O)-(고리형 아민), 및 -O-아릴-(알킬), -O-아릴-(알콕시)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0838] 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 R1"은 알킬, 아릴로 치환된 알킬, 알콕시로 치환된 알킬, 시클로알킬, 아릴-치환된 시클로알킬 및 알콕시로 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

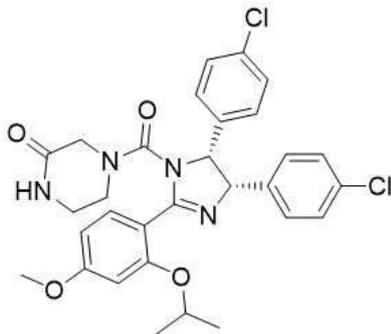
[0839] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 알킬, 알콕시 등은 저급 알킬 또는 저급 알콕시일 수 있다.

[0840] 소정의 구현예에서, 화학식 A-4-1 내지 화학식 A-4-6의 연결기 연결 지점은 Z, R8', R9', R10', R11", R12", 또는 R1" 중 적어도 하나이다.

[0841] 화학식 A-1-1 내지 A-1-4, 화학식 A-4-1 내지 A-4-6에서 나타낸 바와 같은 키메라 분자를 설계하는 데에 사용되는 방법은 화학식 A-2, A-3, A-5, A-6, A-7 및 A-8을 이용하여 MLM에 적용할 수 있다(여기에서, MLM 내의 용매 노출 영역은 PROTAC를 구축할 수 있도록 표적 단백질 리간드 "PTM"에 부착될 연결기 "L"에 연결될 수 있음).

[0842] 예시적인 MDM2 결합 잔기는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다:

[0843] 아래에 기술된 화합물 누트린(nutlin)-3, 누트린-2 및 누트린-1을 포함하여(또는 추가하여), In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, Vassilev, 등, *SCIENCE* vol:303, 844-848 (2004), 및 Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, Schneekloth, 등, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904-5908에 기술된 HDM2/MDM2 억제제 및 이들의 모든 유도체와 유사체:



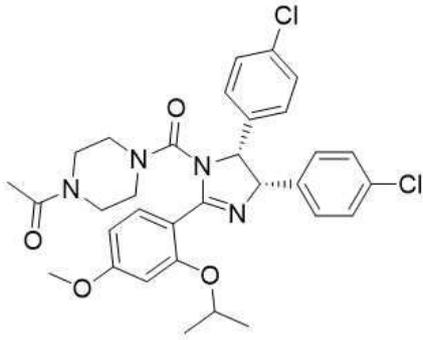
[0844]

[0845] (연결기 L 또는 -(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기에서 또는 히드록실기로서 부착된 경우, 유도됨);



[0846]

[0847] (연결기 L 또는 a-(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기 또는 히드록실기에서 부착된 경우, 유도됨); 및



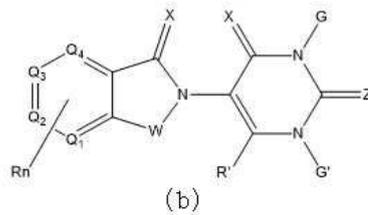
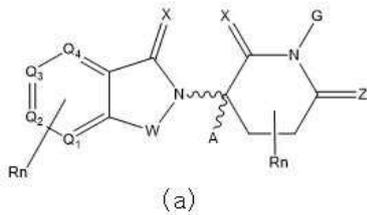
[0848]

[0849] (연결기 L 또는 a-(L-MLM)기가, 예를 들어, 메톡시기를 통하거나 히드록실기로서 부착된 경우, 유도됨).

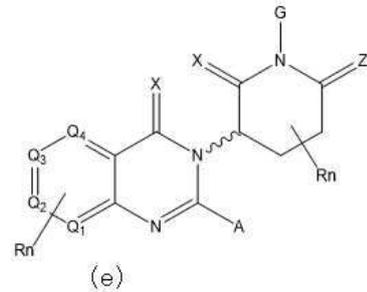
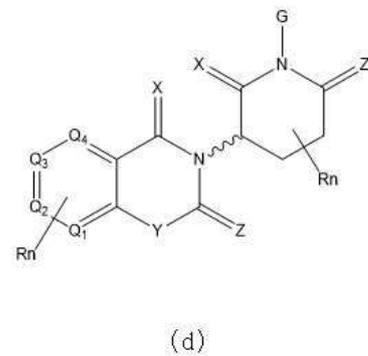
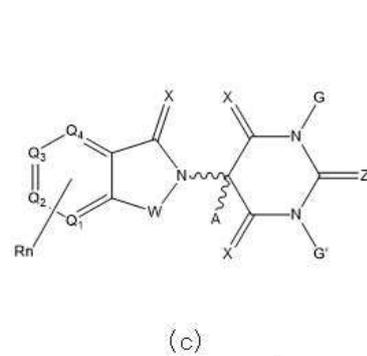
[0850] **예시적인 CLM:**

[0851] 네오-이미드 화합물

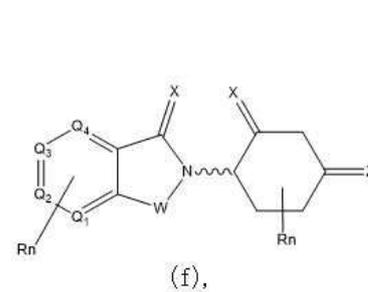
[0852] 일 양태에서, 본 명세서는 세레블론을 결합 및/또는 억제하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 특정 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조식으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0853]



및



[0854]

[0855] 여기에서,

[0856] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

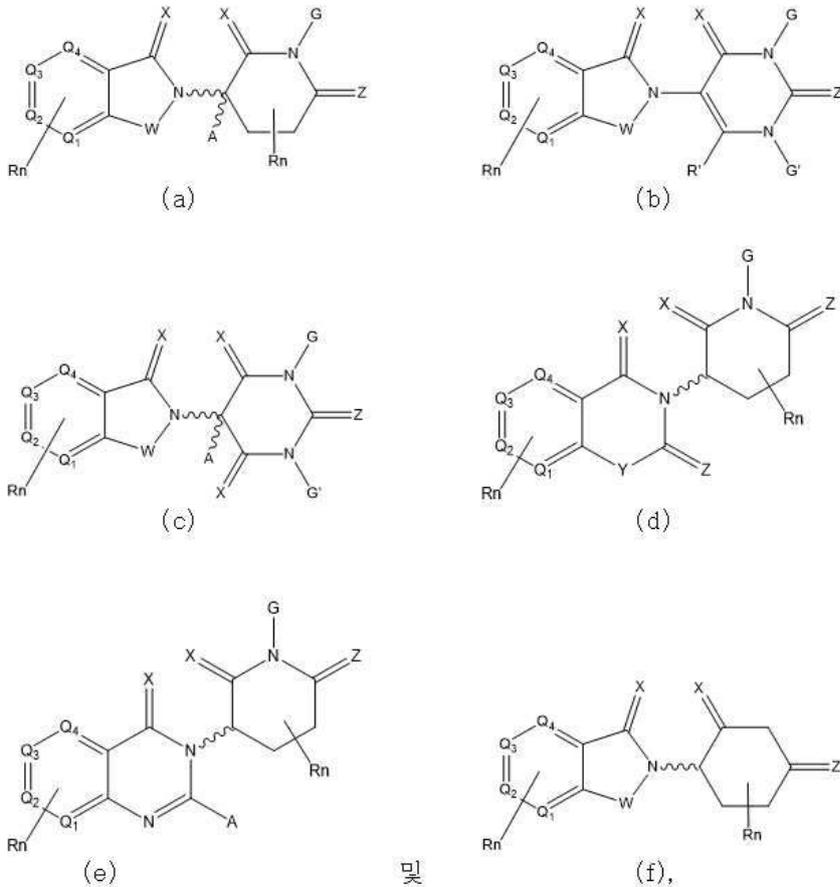
[0857] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 X는 O, S 및 H₂의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0858] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Y는 CH₂, -C=CR', NH, N-알킬, N-아릴, N-헤타릴, N-시클로알킬,

N-헤테로시클릴, O, 및 S의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [0859] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Z는 (X와 Z 둘 모두가 H₂일 수 없다는 점을 제외하고) O 및 S, 또는 H₂의 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0860] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 G 및 G'는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH₂-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0861] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 Q1 내지 Q4는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택되는 기로 치환된 탄소 C를 나타내고;
- [0862] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 A는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, 시클로알킬, Cl 및 F로부터 독립적으로 선택되고;
- [0863] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R은, -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO₂R', -SO₂NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)_nR", -아릴, -헤테릴, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, -시클로알킬, -헤테로시클릴, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO₂)NR'R", -SO₂NR'COR", -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF₅ 및 -OCF₃를 포함하지만 이에 한정되지는 않고;
- [0864] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 헤테로시클릴로부터(이들 각각은 선택적으로 치환됨) 독립적으로 선택되고;
- [0865] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 n은 1 내지 10의 정수(예를 들어, 1 내지 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10)이고;
- [0866] ~~~ (화학식 (a) 내지 화학식 (e))는 입체 특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체 특이적일 수 있는 결합을 나타내고;
- [0867] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R_n은 1 내지 4개의 독립적인 작용기 또는 작용원자를 포함한다.
- [0868] **예시적인 CLM:**

[0869] 본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0870]

여기에서,

[0871]

[0872] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0873]

화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 X는 O, S 및 H₂의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0874]

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

[0875]

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

[0876]

화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 G 및 G'는 H, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) 알킬, OH, R'OCOR, R'OCONR'', CH₂-헤테로시클릴(R'로 선택적으로 치환됨), 및 R'로 선택적으로 치환된 벤질의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0877]

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

[0878]

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

[0879]

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

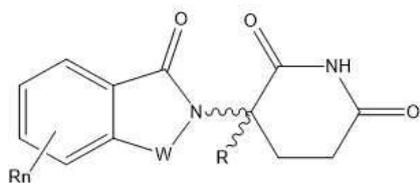
[0880] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R' 및 R"은, 결합, H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로고리, -C(=O)R, 헤테로시클릴로부터(이들 각각은 선택적으로 치환됨) 독립적으로 선택되고;

[0881] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 n은 1 내지 10의 정수이고;

[0882] ~~~ (화학식 (a) 내지 화학식 (e))는 입체 특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체 특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

[0883] 화학식 (a) 내지 화학식 (e)의 R_n은 1개 내지 4개의 독립적인 작용기 또는 작용원자, 예를 들어 O, N 또는 S를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0884] 본원에서 기술된 특정 구현예에서, CLM 또는 ULM은 다음의 기로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



화학식 (g)

[0885]

여기에서,

[0886]

[0887] 화학식 (g)의 W는 CH₂, C=O, NH, 및 N-알킬의 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0888]

[0888] 화학식 (g)의 R은 H, 메틸, 또는 선택적으로 치환된 알킬(예를 들어, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고;

[0889]

[0889] ~~~ (화학식 (g))는 입체특이적((R) 또는 (S)) 또는 비-입체특이적일 수 있는 결합을 나타내고;

[0890]

[0890] 화학식 (g)의 R_n은 1개 내지 4개의 독립적으로 선택되는 작용기 또는 작용원자를 포함하며, 선택적으로 이들 중 하나는, PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0891]

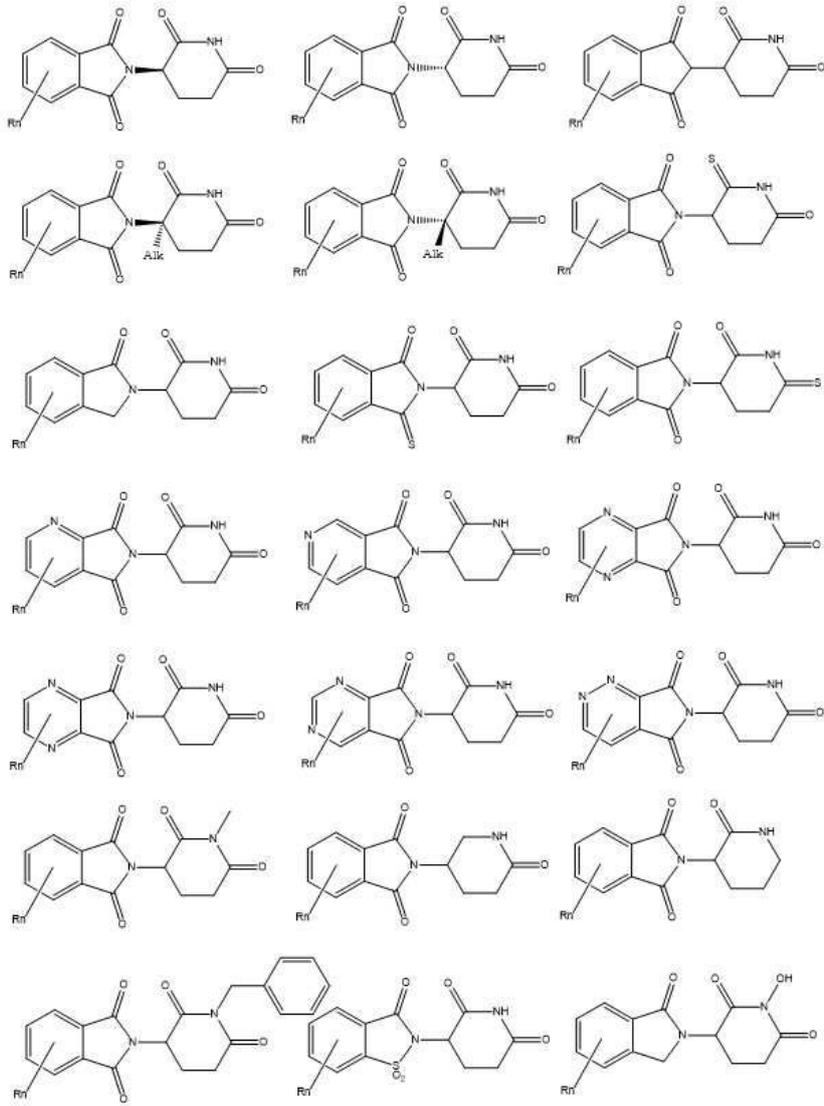
[0891] 본원에서 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (a) 내지 화학식 (g)의 W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1 내지 Q4, A, 및 R_n은 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, CLM 또는 CLM' 기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0892]

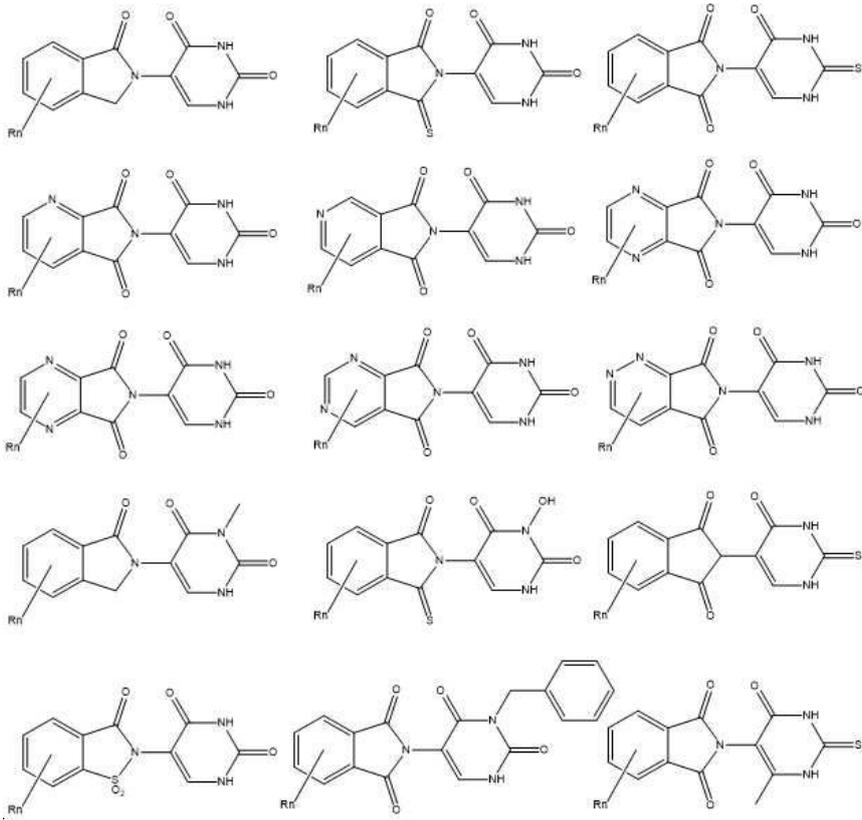
[0892] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, R_n은 1 내지 4개의 작용기 또는 작용원자, 예를 들어, O, OH, N, C1-C6 알킬, C1-C6 알콕시, 아민, 아마이드, 또는 카복시로부터 이루어지고, 선택적으로, 이들 중 하나는 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합되도록 변형된다.

[0893]

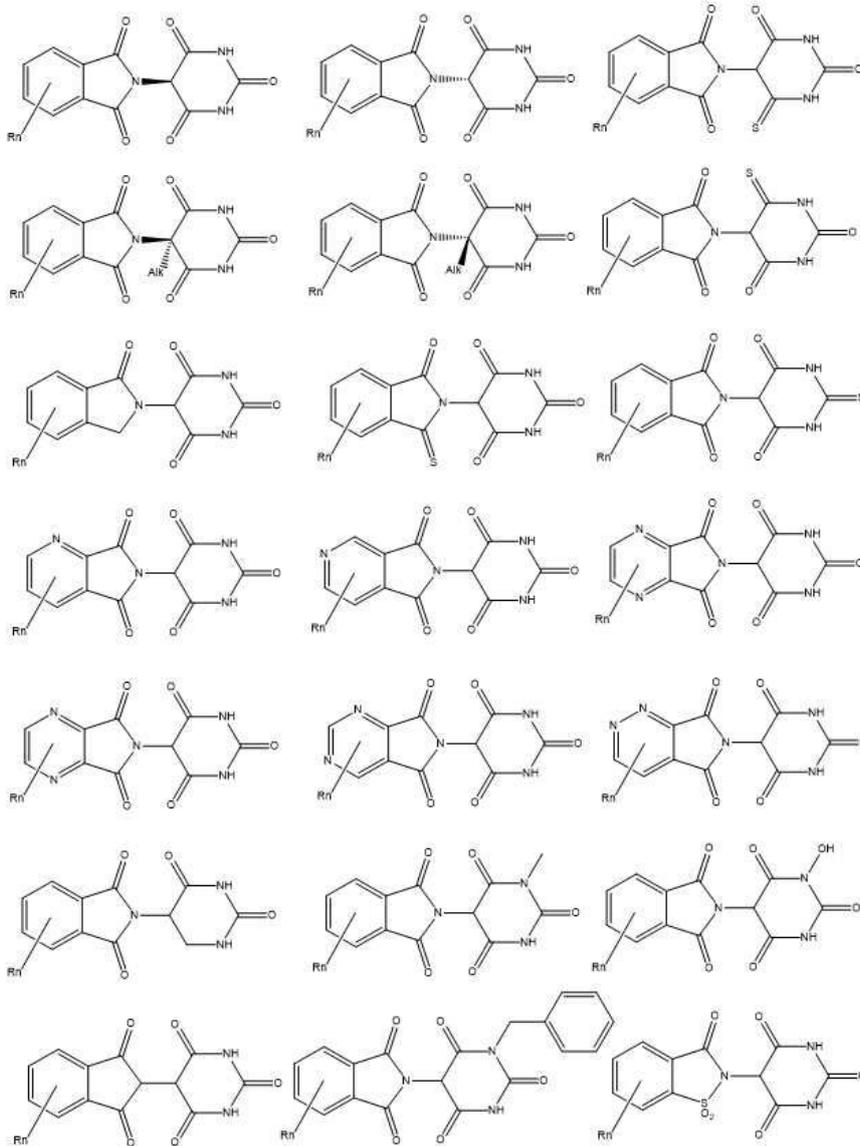
[0893] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물 내에서 도시된 1개 이상의 상이한 특징부의 조합으로부터 발생하는 "하이브리드" 분자를 포함한다.



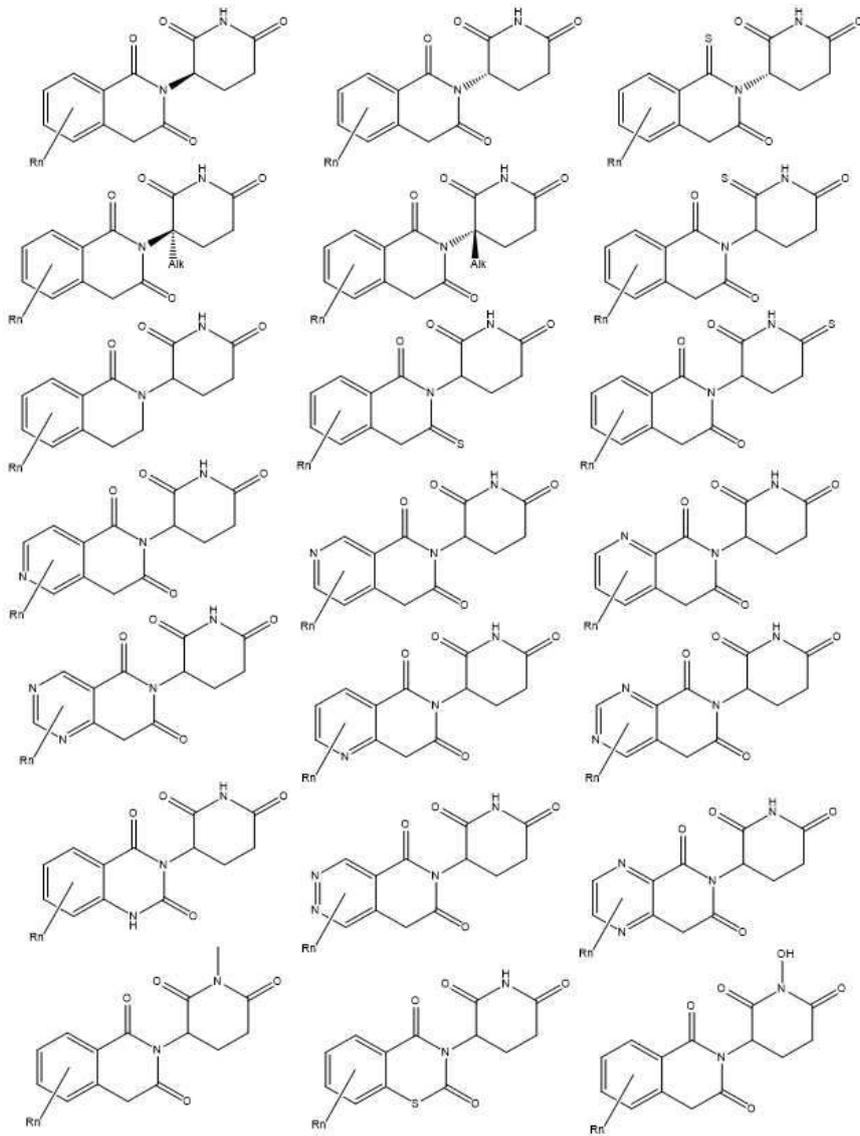
[0894]



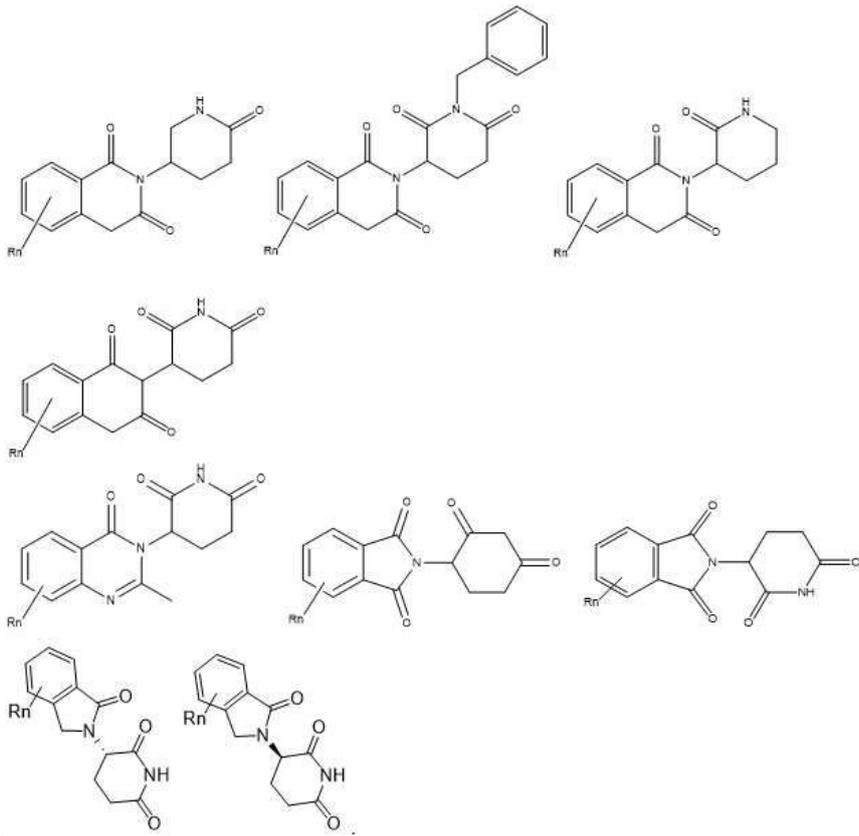
[0895]



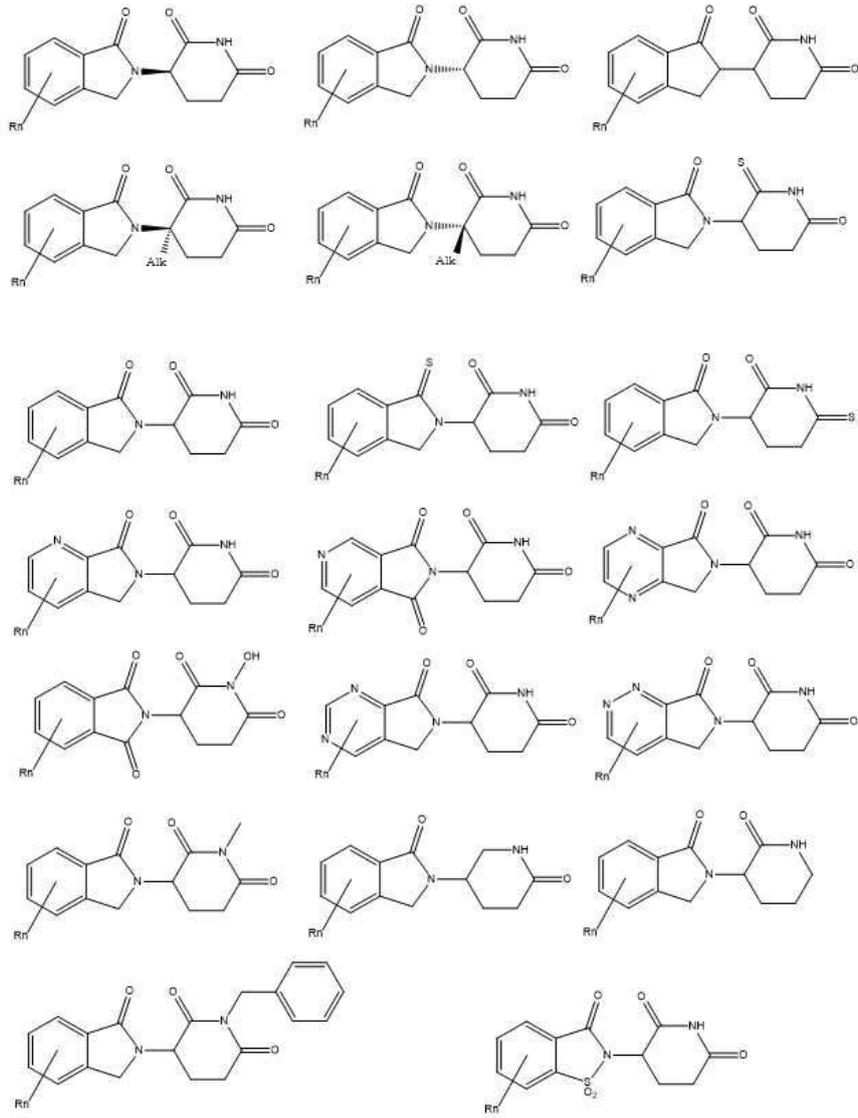
[0896]



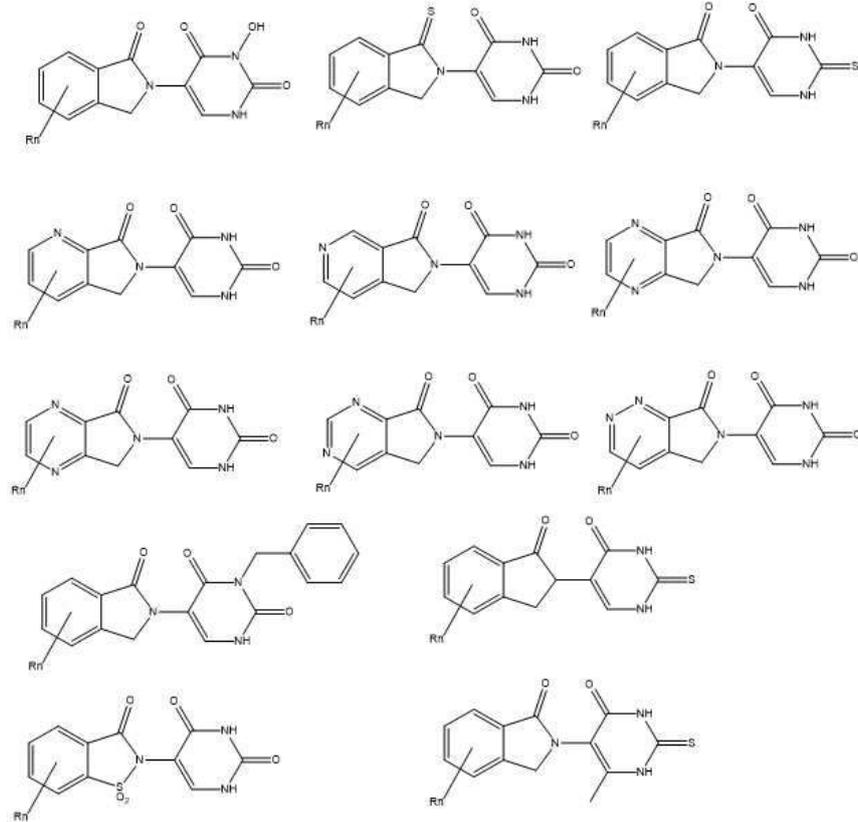
[0897]



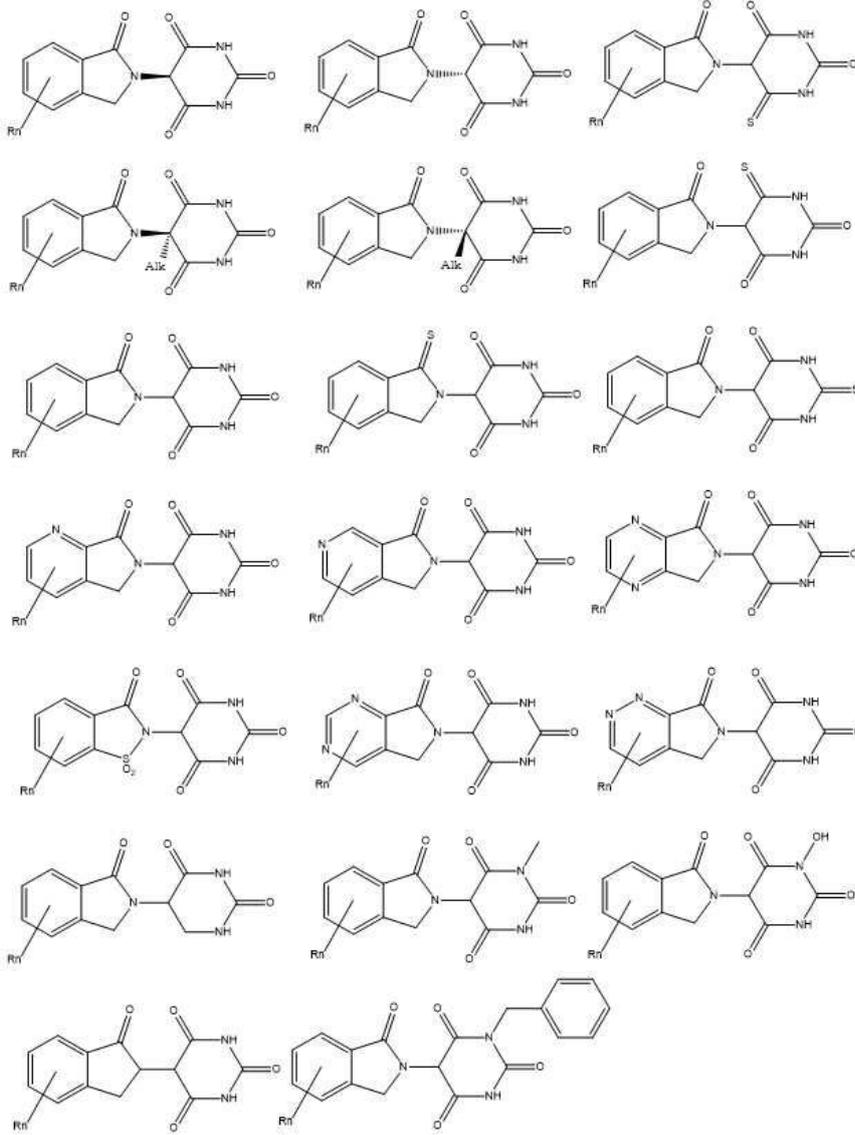
[0898]



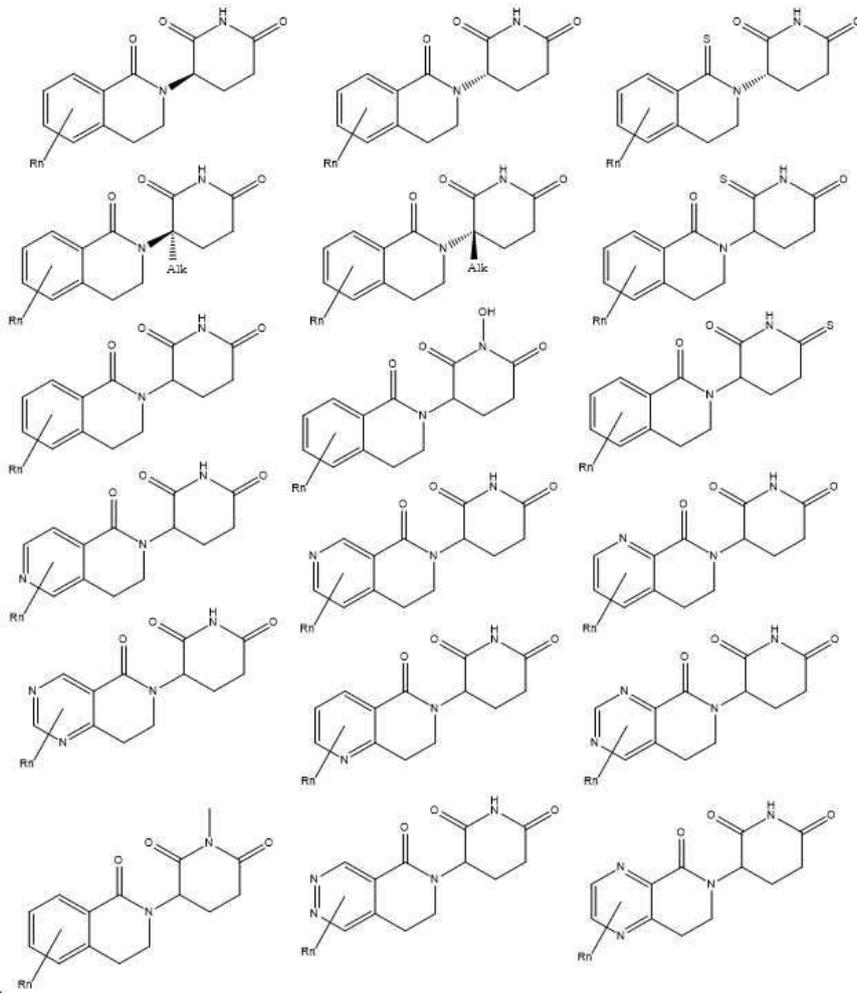
[0899]



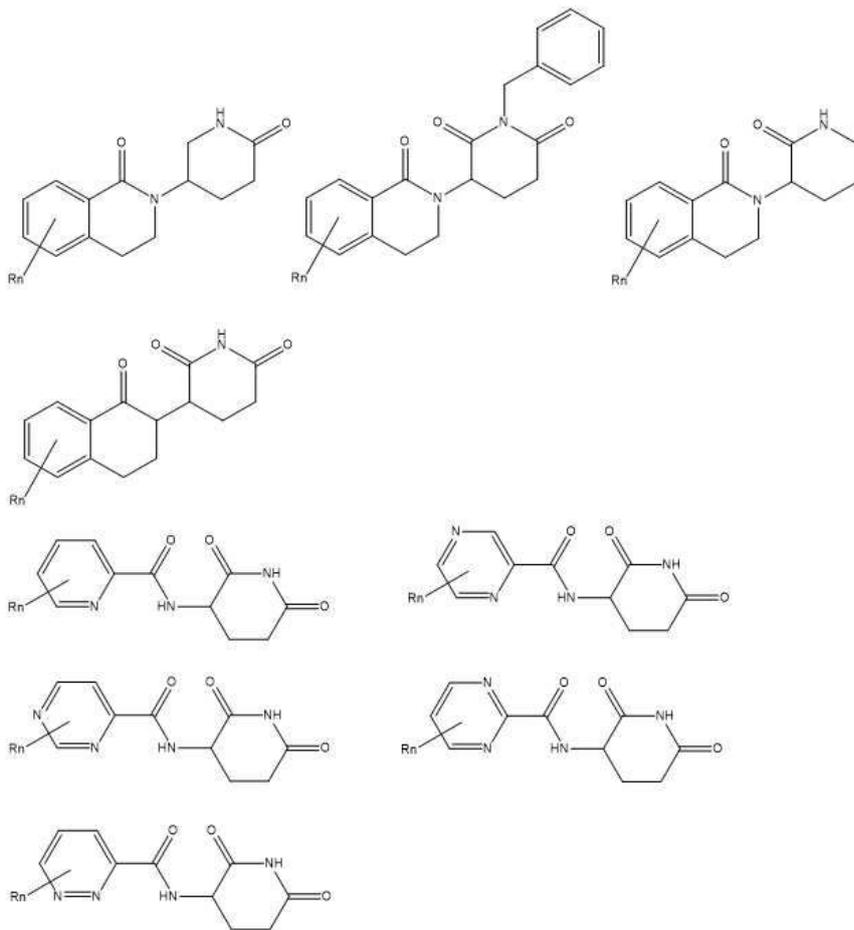
[0900]



[0901]

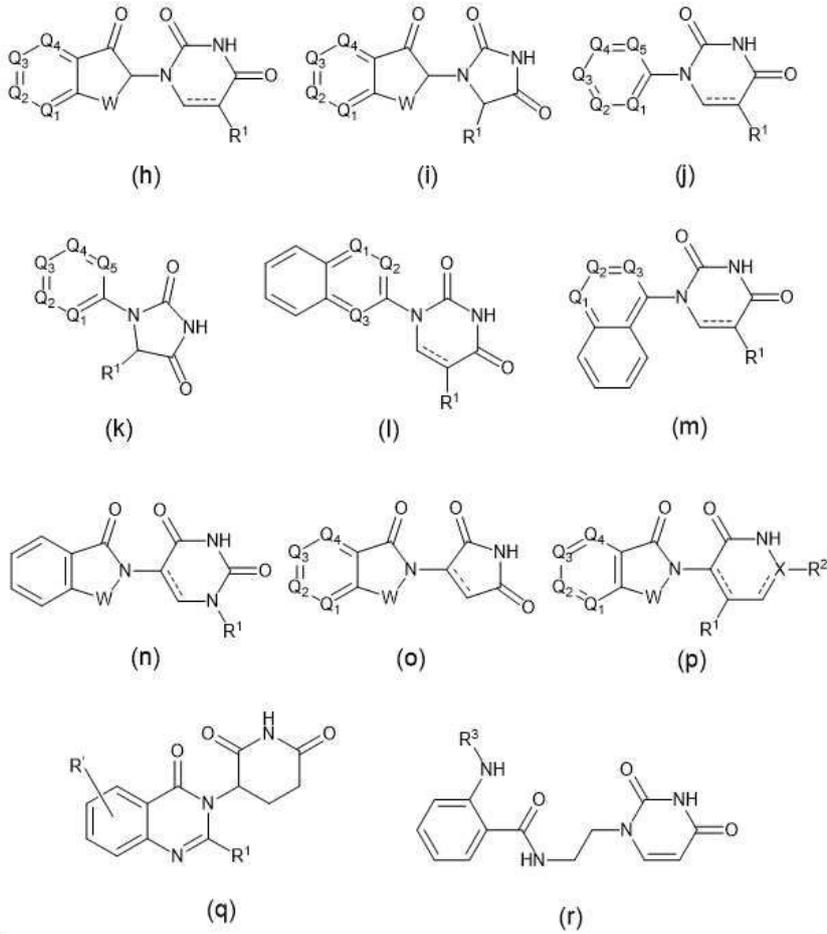


[0902]

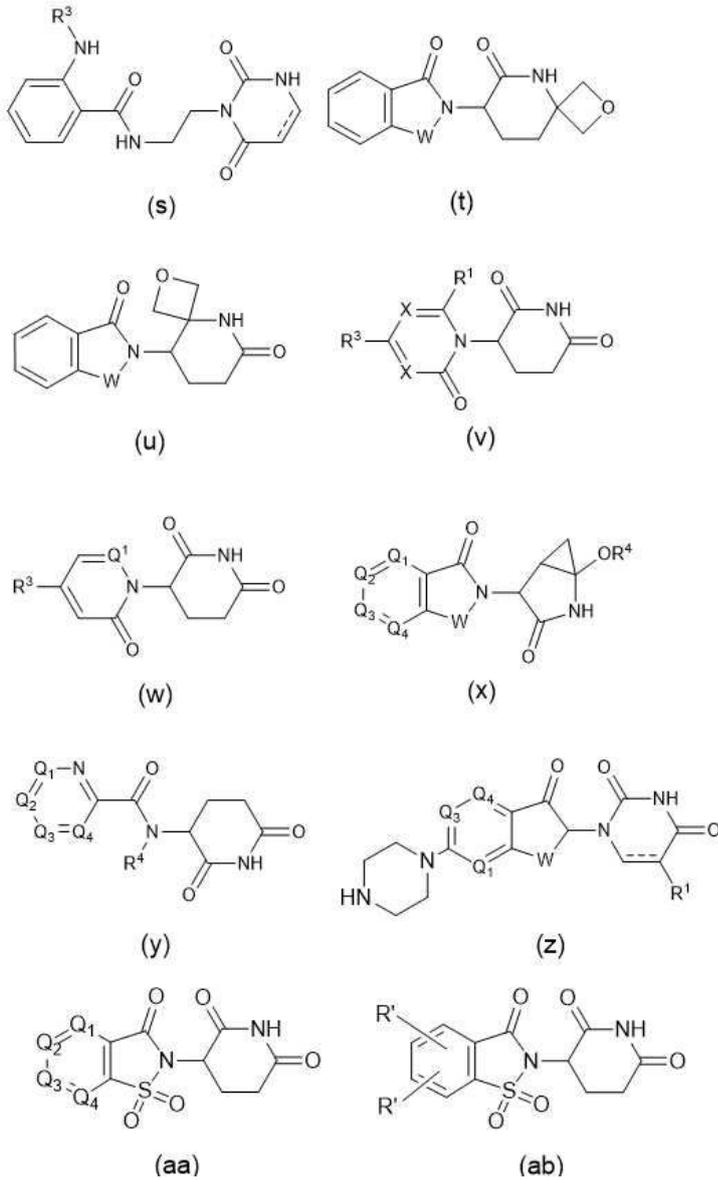


[0903]

[0904] 본원에서 기술된 임의의 화합물에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0905]



- [0906] ..
- [0907] 여기서,
- [0908] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0909] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, Q₅는 R', N 또는 N-산화물로부터 독립적으로 선택된 기로 치환된 탄소 C를 독립적으로 나타내고;
- [0910] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R¹은 H, CN, C1-C3 알킬로부터 선택되고;
- [0911] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R²는 H, CN, C1-C3 알킬, CHF₂, CF₃, CHO의 군으로부터 선택되고;
- [0912] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R³는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;
- [0913] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R⁴는 H, 알킬, 치환된 알킬로부터 선택되고;
- [0914] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R⁵는 H 또는 저급 알킬이고;
- [0915] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 X는 C, CH 또는 N이고;
- [0916] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R'은 H, 할로겐, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;
- [0917] 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R은 H, OH, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 할로겐화 저급 알콕시 또는 할로

겐화 저급 알킬이고,

[0918] (화학식 (h) 내지 화학식 (ab))는 단일 또는 이중 결합이고;

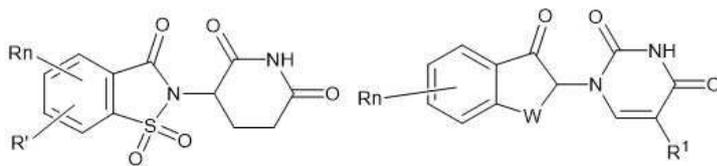
[0919] CLM은 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM(또는 CLM') 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[0920] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 R기(예를 들어, R, R¹, R², R³, R⁴ 또는 R'), W, X, 또는 Q기(예를 들어, Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, 또는 Q₅)를 통해 PTM, 화학적 연결기 (L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

[0921] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM 또는 CLM'은, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄, 및 Q₅를 통해 PTM, 화학적 연결기(L), ULM, CLM, CLM', 또는 이들의 조합에 공유 결합된다.

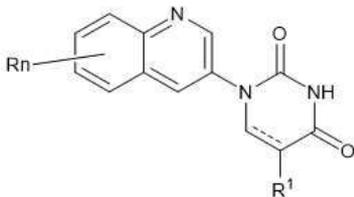
[0922] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (h) 내지 화학식 (ab)의 W, X, R¹, R², R³, R⁴, R', Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Q₅는, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0923] 보다 구체적으로, CLM의 비제한적인 예는 다음에 도시된 화합물 뿐만 아니라, 다음의 화합물의 1개 이상의 특징 부를 조합하여 발생하는 "하이브리드" 분자 또는 화합물을 포함한다:

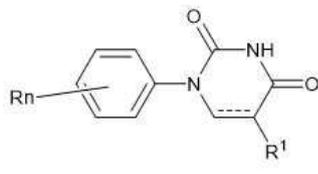


(ac)

(ad)

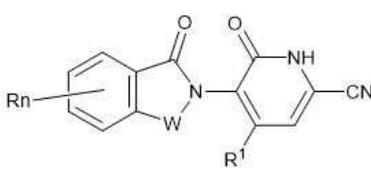


(ae)

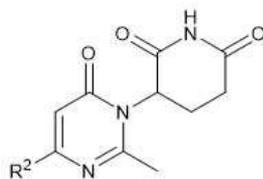


(af)

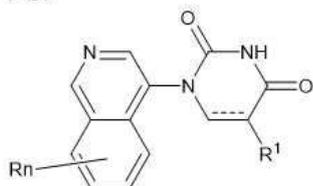
[0924]



(ag)

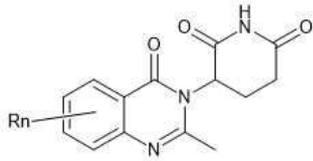


(ah)

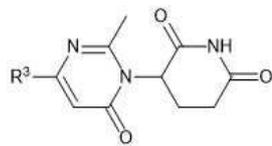


(ai)

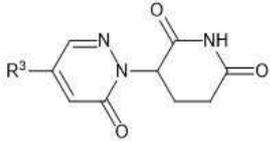
[0925]



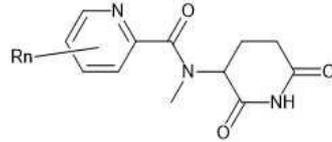
(aj)



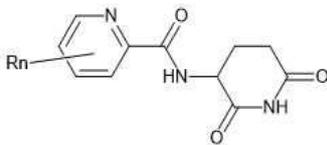
(ak)



(al)



(am)



(an)

[0926]

[0927]

여기에서,

[0928]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W는 CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, 및 N-알킬의 군로부터 독립적으로 선택되고;

[0929]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R¹은 H, CN, C1-C3 알킬의 군으로부터 선택되고;

[0930]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R³는 H, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시로부터 선택되고;

[0931]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R은 H이고;

[0932]

는 단일 또는 이중 결합이고;

[0933]

화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Rn은 작용기 또는 작용원자를 포함한다.

[0934]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 W, R¹, R², Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0935]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 R¹, R², Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

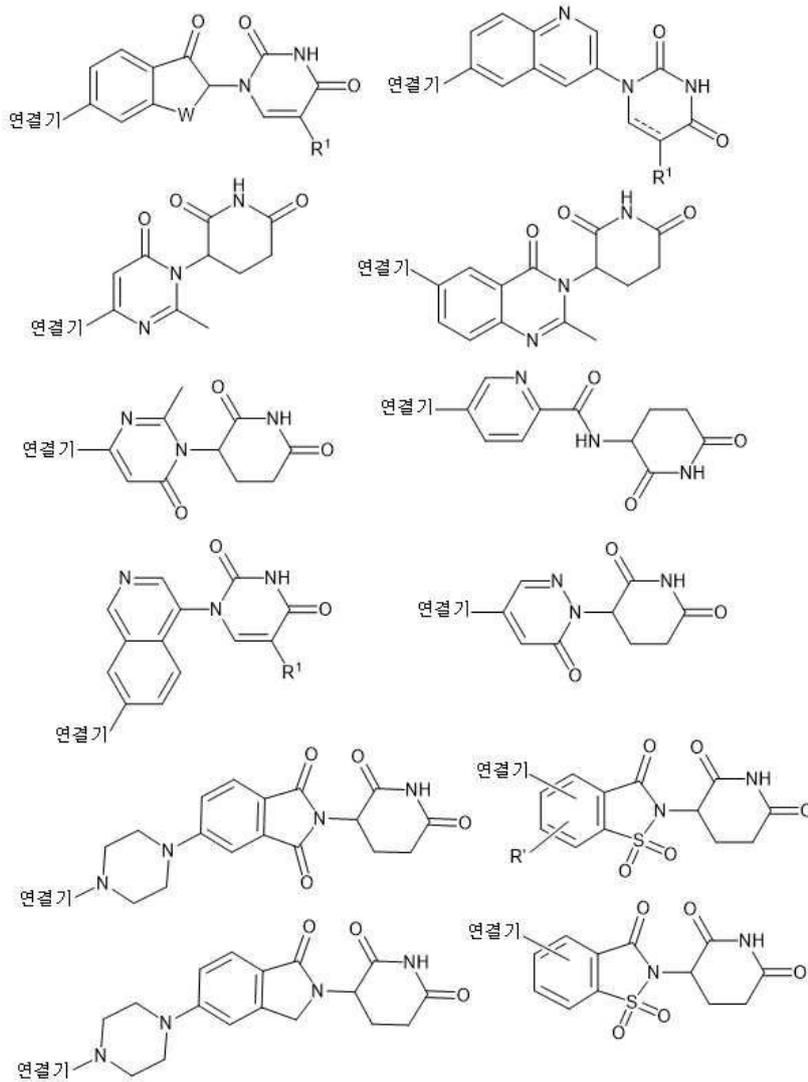
[0936]

본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ 및 Rn은, 연결기 및/또는 하나 이상의 PTM, ULM, ULM', CLM 또는 CLM'기에 부착되는 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

[0937]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화학식 (ac) 내지 화학식 (an)의 Rn은 CLM, CLM', 제2 연결기, 또는 이들의 임의의 다중기 또는 조합과 동일한 화학적 구조를 갖는 PTM, CLM, 제2 CLM에 공유 결합되도록 변형된다.

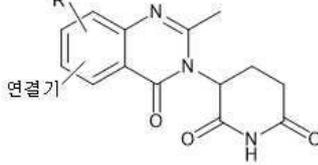
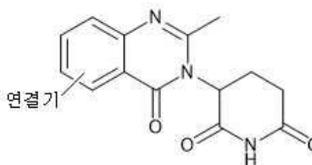
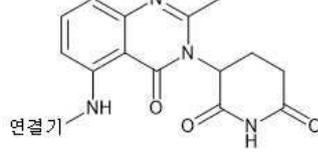
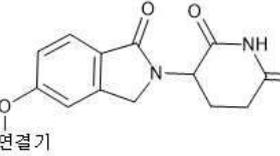
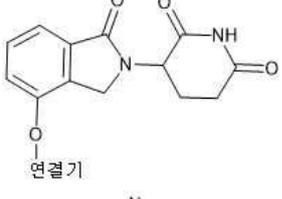
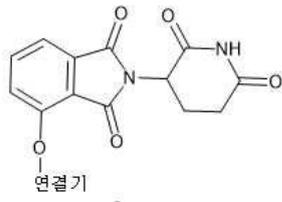
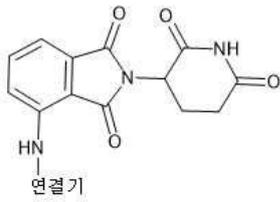
[0938] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, CLM은 다음의 군으로부터 선택된다:



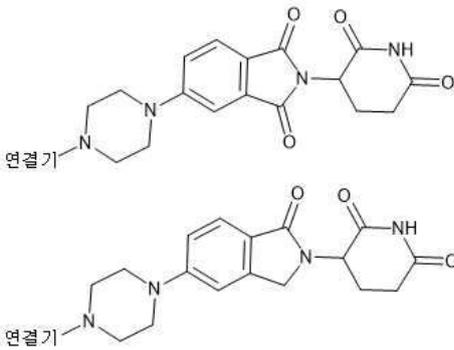
[0939]

[0940] 여기서 R'은 할로젠이고, R¹은 화학식 (h) 내지 화학식 (ab) 또는 화학식 (ab) 내지 화학식 (an)과 관련하여 기술한 바와 같다.

[0941] 특정 경우에, CLM은 세레블론 E3 리가아제에 결합하는 이미드일 수 있다. 이들 이미드 및 연결기 부착 지점은 다음의 구조식일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다:



[0942]



[0943]

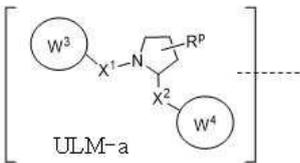
여기에서 R'는 할로젠이다.

[0944]

예시적인 VLM

[0945]

본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 특정 구현예에서, ULM은 VLM이고, 다음의 ULM-a기로부터 선택되는 화학 구조식을 포함한다:



[0946]

여기에서,

[0948]

점선은, 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM 또는 VLM 또는 MLM 또는 ILM 또는 CLM(즉, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM' 또는 ILM' 또는 MLM'), 또는 적어도 하나의 PTM, ULM' 또는 VLM' 또는 CLM' 또는 ILM' 또는 MLM'을 연결기의 다른 말단에 결합시키는 화학적 연결기 잔기의 부착점을 나타내고;

[0949]

화학식 ULM-a의 X^1 , X^2 는, 결합부, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3, Y4}$, C=O, C=S, SO, 및 SO₂의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0950]

화학식 ULM-a의 R^{Y3} , R^{Y4} 는 각각 독립적으로 H, 1개 이상의 할로로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알

킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알콕실(예를 들어, 0 내지 3개의 R^P 기로 선택적으로 치환됨)의 군으로부터 선택되고;

[0951] 화학식 ULM-a의 R^P는 H, 할로, -OH, C₁₋₃알킬, C=O의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 0개, 1개, 2개 또는 3개의 기이고;

[0952] 화학식 ULM-a의 W³는, 선택적으로 치환된 -T-N(R^{1a}R^{1b})X³, 선택적으로 치환된 -T-N(R^{1a}R^{1b}), 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로고리의 군으로부터 선택되고;

[0953] 화학식 ULM-a의 X³는 C=O, R¹이고¹, R^{1a}, R^{1b}이고;

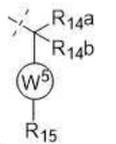
[0954] 각각의 R¹, R^{1a}, R^{1b}는 H, 1개 이상의 할로 또는 -OH기로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, R^{Y3}SO₂, N(R^{Y3}R^{Y4})C=O, N(R^{Y3}R^{Y4})C=S, N(R^{Y3}R^{Y4})SO, 및 N(R^{Y3}R^{Y4})SO₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0955] 화학식 ULM-a의 T는 X¹에 공유 결합되고;

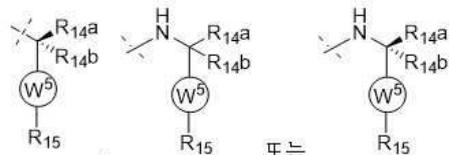
[0956] 화학식 ULM-a의 W⁴는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로고리이고, 여기에서 -NR¹은 X²에 공유 결합되고, R¹은 H 또는 CH₃, 바람직하게는 H이다.

[0957] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, T는 선택적으로 치환된 알킬, -(CH₂)_n- 기의 군으로부터 선택되며, 여기에서 각각의 메틸렌기는 할로겐, 메틸, 1개 이상의 할로겐 또는 -OH 기 또는 선택적으로 치환된 아미노산 측쇄로 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁₋₆ 알킬기의 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0958] n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2, 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다.



[0959] 소정의 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W⁴는



[0960] 이고, 여기에서

[0961] R_{14a}, R_{14b}는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0962] 임의의 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W⁵는 페닐 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

[0963] 화학식 ULM-a의 R₁₅는 H, 할로겐, CN, OH, NO₂, N R_{14a}R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}COR_{14b}, SO₂NR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}SO₂R_{14b}, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 시클로알킬; 또는 선택적으로 치환된 시클로헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0964] 추가적인 구현예에서, 본 발명에서 사용하기 위한 W⁴ 치환기는 본원에 개시된 식별된 화합물에서 발견되는 W⁴ 치환기를 특정적으로 (및 기술된 특정 화합물에 제한 없이) 또한 포함한다. 이들 각각의 W⁴ 치환기는 본원에 개시

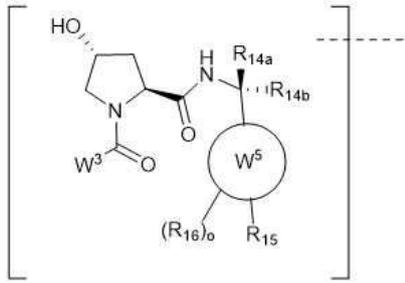
된 임의의 수의 W^3 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[0965] 추가적인 특정 구현예에서, ULM-a는 피롤리딘 잔기에서 0 내지 3개의 R^P 기로 선택적으로 치환된다. 각각의 R^P 는 독립적으로 H, 할로, -OH, C1-3알킬, C=O이다.

[0966] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, 화학식 ULM-a의 W^3 , W^4 는 하나 이상의 PTM 기에 부착된 연결기에 독립적으로 공유 결합될 수 있다.

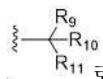
[0967] 접선은 적어도 하나의 PTM, 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[0968] 특정 구현예에서, ULM은 VHL이고, 다음의 화학 구조식으로 표시된다:



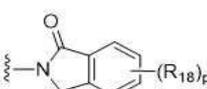
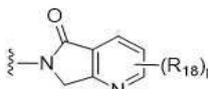
ULM-b

[0969] 여기서,
[0970]

[0971] 화학식 ULM-b의 W^3 는 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0972] 화학식 ULM-b의 R_9 및 R_{10} 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이거나, R_9 , R_{10} 및 이들이 부착되는 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[0973] 화학식 ULM-b의 R_{11} 은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된

헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, ,  또는  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0974] 화학식 ULM-b의 R_{12} 는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0975] 화학식 ULM-b의 R_{13} 은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0976] 화학식 ULM-b의 R_{14a} , R_{14b} 는 H, 할로알킬 또는 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0977] 화학식 ULM-b의 W^5 는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고,

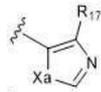
[0978] 화학식 ULM-b의 R_{15} 는 H, 할로젠, CN, OH, NO_2 , N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a} , $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}SO_2R_{14b}$, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시; 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군(각각 선택적으로 치환됨)으로부터 선택되고;

[0979] 화학식 ULM-b의 R₁₆은 H, 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 히드록시, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0980] 화학식 ULM-b의 o는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[0981] 화학식 ULM-b의 R₁₈은 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

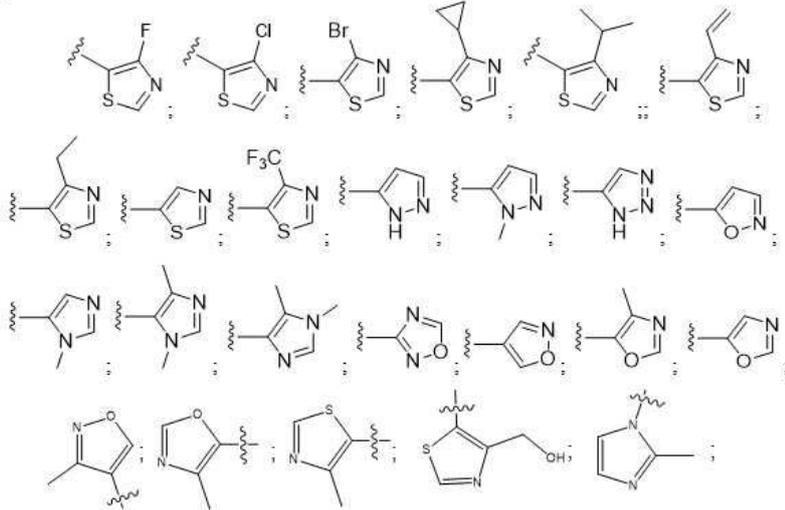
[0982] 화학식 ULM-b의 p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.



[0983] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R₁₅은 이되, R₁₇은 H, 할로, 선택적으로 치환된 C₃₋₆시클로알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₆알케닐, 및 C₁₋₆할로알킬이고, Xa는 S 또는 O이다.

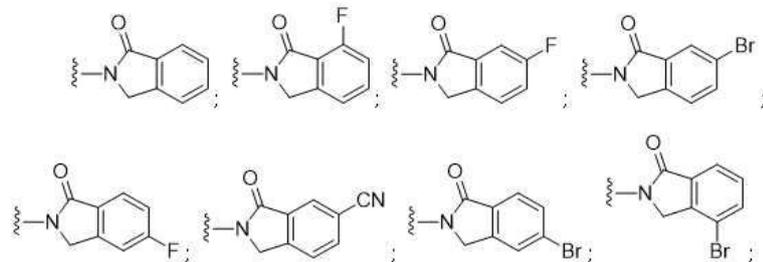
[0984] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R₁₇은 메틸, 에틸, 이소프로필 및 시클로프로필의 군으로부터 선택된다.

[0985] 추가적인 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R₁₅는,

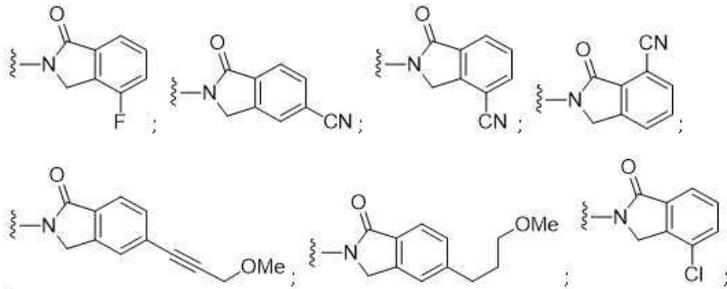


[0986] 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

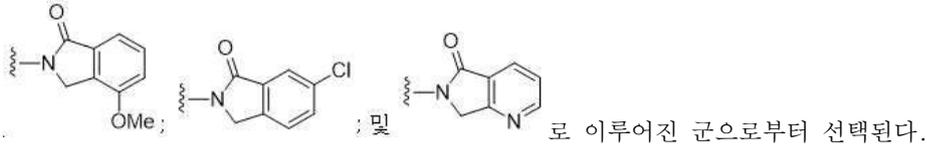
[0987] 특정 구현예에서, 화학식 ULM-b의 R₁₁은,



[0988] ;



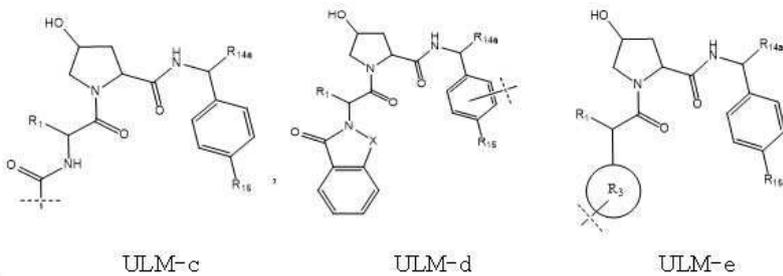
[0989]



[0990]

[0991] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 군으로부터 선택되는 화학 구조식을 가지고:

[0992]



[0993]

[0994] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R₁은 H, 에틸, 이소프로필, 삼차-부틸, 이차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 할로알킬이고;

[0995] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[0996] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R₁₅는 H, 할로겐, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 할로알콕시, 시클로알킬, 또는 시클로헤테로알킬로 이루어진 군(각각 선택적으로 치환됨)으로부터 선택되고;

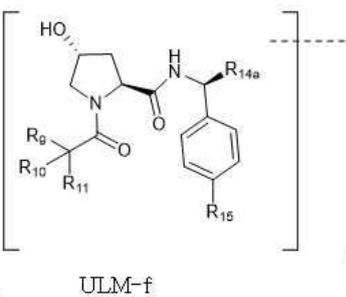
[0997] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 X는 C, CH₂, 또는 C=O이고;

[0998] 화학식 ULM-c, ULM-d, 및 ULM-e의 R₃는 부재하거나 선택적으로 치환된 5 또는 6 원 헤테로아릴이고;

[0999] 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[1000] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 군을 포함한다:

[1001]

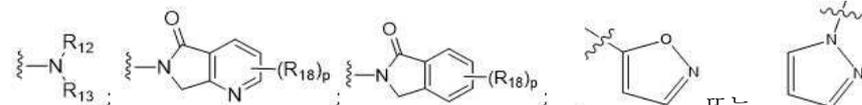


[1002] 여기에서,

[1003] 화학식 ULM-f의 R_{14a}는 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 메틸, 플루오로메틸, 히드록시메틸, 에틸, 이소프로필 또는 시클로프로필이고;

[1004] 화학식 ULM-f의 R₉은 H이고;

[1005] 화학식 ULM-f의 R₁₀은 H, 에틸, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[1006] 화학식 ULM-f의 R₁₁은  또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

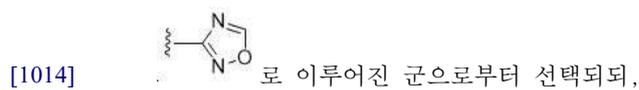
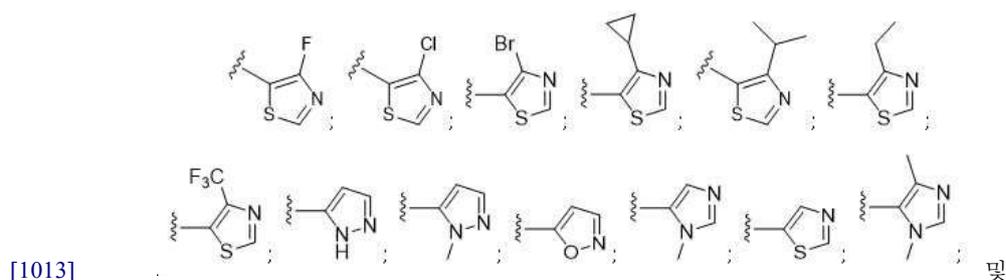
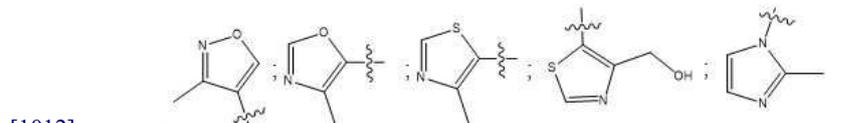
[1007] 화학식 ULM-f의 p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이고;

[1008] 화학식 ULM-f의 각각의 R₁₈은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 할로알콕시 또는 연결기이고;

[1009] 화학식 ULM-f의 R₁₂은 H, C=O이고;

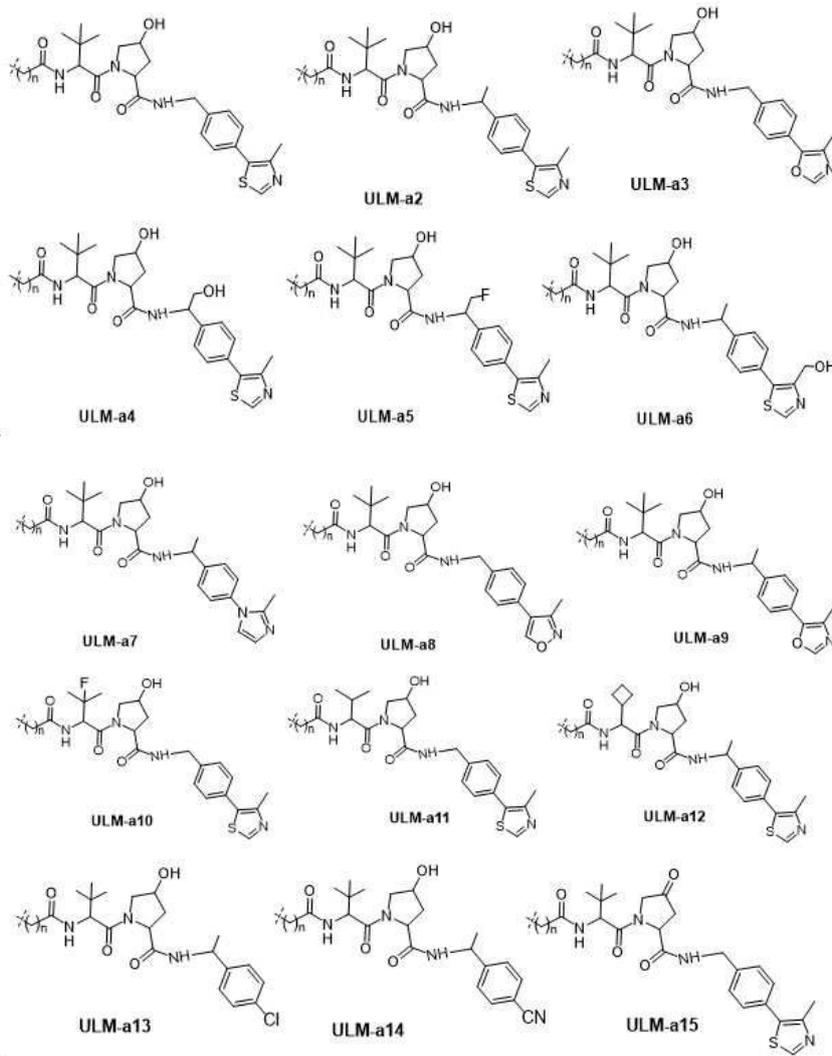
[1010] 화학식 ULM-f의 R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬이고;

[1011] 화학식 ULM-f의 R₁₅는 H, 할로젠, Cl, CN, OH, NO₂, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[1015] 화학식 ULM-f의 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM'), 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[1016] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:



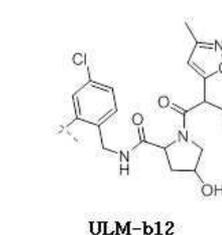
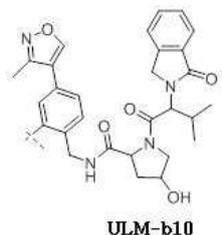
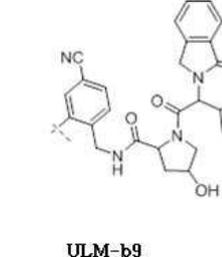
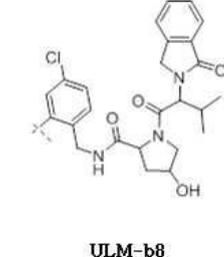
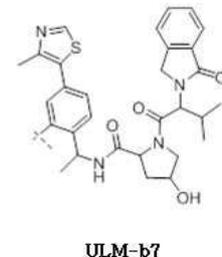
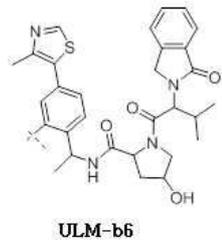
[1018]

[1019] 여기서, n은 0 또는 1이다.

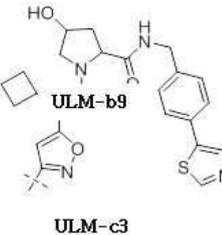
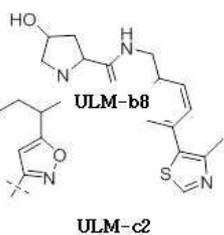
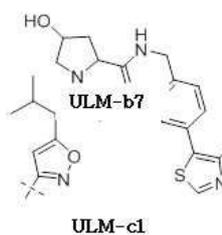
[1020] 특정 구현예에서, ULM은 다음의 화학 구조식으로부터 선택된다:



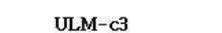
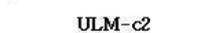
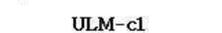
[1021]

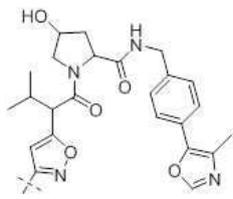


[1022]

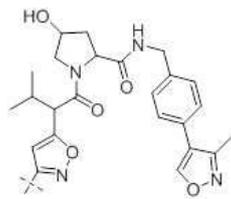


[1023]

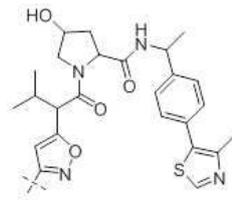




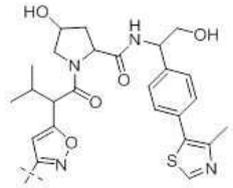
ULM-c4



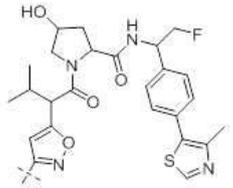
ULM-c5



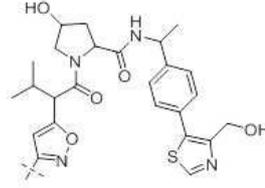
ULM-c6



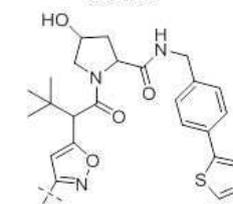
ULM-c7



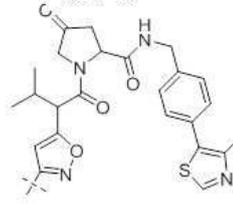
ULM-c8



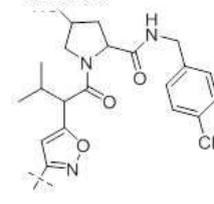
ULM-c9



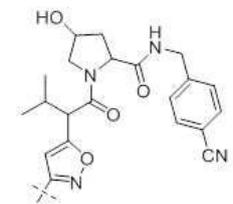
ULM-c10



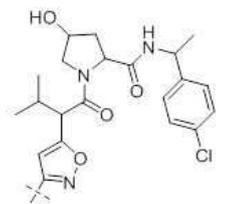
ULM-c11



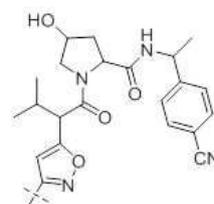
ULM-c12



ULM-c13

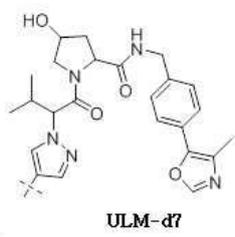
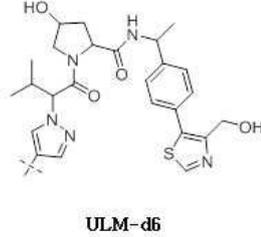
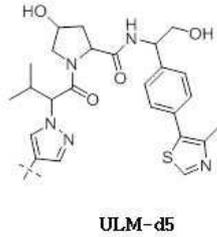


ULM-c14



ULM-c15

[1024]



[1025]

[1026]

여기에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 불소, 저급 알킬 및 알콕시기로 선택적으로 치환되고, 여기에서, 점선은 적어도 하나의 PTM, 또 다른 ULM(ULM') 또는 적어도 하나의 PTM 또는 ULM' 또는 둘 모두를 ULM-a에 결합시키는 화학적 연결 잔기의 부착 지점을 나타낸다.

[1027]

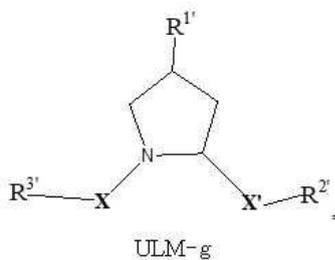
일 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 페닐 고리는, 에스테르로서 기능화되어 전구약물의 일부가 될 수 있다.

[1028]

특정 구현예에서, ULM-a1 내지 ULM-a15, ULM-b1 내지 ULM-b12, ULM-c1 내지 ULM-c15 및 ULM-d1 내지 ULM-d9에서의 피롤리딘 상의 히드록실기는 각각 에스테르-연결 전구약물 잔기를 포함한다.

[1029]

본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[1030]

[1031]

여기에서,

[1032]

ULM-g의 R^{1'}은, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nSH, 선택적으로 치환된 (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬기, 에폭시 잔기 WCOCW(각각의 W는 독립적으로 H 또는 C₁-C₃알킬기임)를 함유하는 선택적으로 치환된 (CH₂)_n-WCOCW-(C₀-C₆)알킬기, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nCOOH, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆ 알킬), 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nNHC(O)-R₁, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂, 선택적으로

로 치환된 $-(CH_2)_nOC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2O)_nH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_nC(O)-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2O)_nCOOH$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2CH_2O)_nH$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nCOOH$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2CH_2)_nO-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(OCH_2CH_2)_nNHC(O)-R_1$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-SO_2R_5$, 선택적으로 치환된 $S(O)R_5$, NO_2 , CN 또는 할로젠(F, Cl, Br, I, 바람직하게는 F 또는 Cl)이고;

[1033] ULM-g의 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 H 또는 C_1-C_6 알킬기(1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠기 (바람직하게는 불소)로 선택적으로 치환될 수 있음)이고;

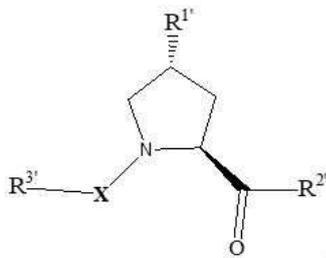
[1034] ULM-g의 R_5 는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴이거나 헤테로고리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$ 기이고;

[1035] ULM-g의 X 및 X'은 각각 독립적으로 C=O, C=S, $-S(O)$, $S(O)_2$, (바람직하게는 X 및 X' 모두는 C=O임)이고;

[1036] ULM-g의 $R^{2'}$ 은 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ 알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_1R_2$ 기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R2'}$ -헤테로고리기이고;

[1037] ULM-g의 $R^{3'}$ 은, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -알킬, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1R_2$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$ -헤테로고리; $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -알킬기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-(V)_n-(CH_2)_n-(V)_n$ -헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_1)(C=O)_m-(V)_n$ -아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_1)(C=O)_m-(V)_n$ -아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_1)(C=O)_m-(V)_n$ -헤테로아릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n-N(R_1)(C=O)_m-(V)_n$ -헤테로고리기, 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -알킬기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -헤테로아릴기; 선택적으로 치환된 $-X^{R3'}$ -헤테로고리기이고;

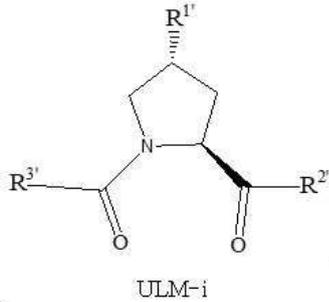
- [1038] ULM-g의 R_{1N} 및 R_{2N}은 각각 독립적으로, H, C₁-C₆ 알킬(1개 또는 2개의 히드록실기 및 3개 까지의 할로겐기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂)_n-헤테로아릴 또는 -(CH)₂)_n-헤테로고리기이고;
- [1039] ULM-g의 V는 0, S 또는 NR₁이고;
- [1040] ULM-g의 R₁은 전술한 바와 같고;
- [1041] ULM-g의 R¹ 및 R₁'은 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₃ 알킬기이고;
- [1042] ULM-g의 X^{R2'} 및 X^{R3'}은 각각 독립적으로, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-(시스 또는 트랜스), -(CH₂)_n-CH≡CH-, -(CH₂CH₂O)_n- 또는 C₃-C₆ 시클로알킬기(X_v는 H, 할로 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기이고;
- [1043] ULM-g의 각각의 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;
- [1044] ULM-g의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1045] ULM-g의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6이고;
- [1046] ULM-g의 각각의 n'은 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1047] ULM-g의 각각의 u는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1048] ULM-g의 각각의 v는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1049] ULM-g의 각각의 w는 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1050] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-g의 R¹, R², R³, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 연결기를 통해 PTM기에 공유 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 R¹, R², R³, X 및 X' 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.
- [1051] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-h

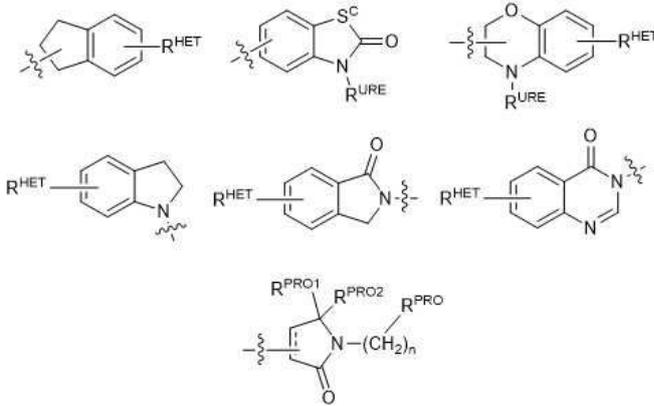
- [1052] 여기서,
- [1053] ULM-h의 R¹, R² 및 R³은 전술한 바와 같고, X는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 S(O)₂기, 보다 바람직하게는 C=O기이고,
- [1055] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-h의 R¹, R² 및 R³ 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 R¹, R², R³ 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는
- [1056] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.
- [1057] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식

에 따른다:



- [1058]
- [1059] 여기에서,
- [1060] PTM이 ULM'이 아닐 경우, ULM-I의 R^{1'}, R^{2'} 및 R^{3'} 중 임의의 하나 이상은 PTM기에 추가적으로 공유 결합되는 연결기에 결합되도록 선택적으로 변형되고, 또는 PTM이 ULM'일 경우, ULM 및 ULM' 각각의 R^{1'}, R^{2'}, R^{3'} 중 임의의 하나 이상은 서로에게 직접적으로, 또는 연결기, 또는
- [1061] 약제학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체를 통해 공유 결합되도록 선택적으로 변형된다.
- [1062] 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, ULM-g의 R^{1'}은, 바람직하게는 히드록실기 또는 히드록실 또는 카복실기로 대사될 수 있는 기로서, 그 화합물은 활성 화합물의 전구약물 형태를 나타낸다. 예시적인 바람직한 R^{1'}기는, 예를 들어, -(CH₂)_nOH, (CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬기, -(CH₂)_nCOOH, -(CH₂)_nH, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆ 알킬), 또는 선택적으로 치환된 -(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆ 알킬)을 포함한다(여기에서, n은 0 또는 1임). 여기에서, R^{1'}는 카복실산기, 히드록실기 또는 아민기, (각각 선택적으로 치환될 수 있는) 히드록실기, 카복실산기 또는 아민기이거나 이를 함유하고, PTM기(ULM' 기를 포함함)가 결합되는 연결기에 공유 연결을 제공하도록 추가적으로 화학적으로 변형될 수 있고;
- [1063] ULM-g 및 ULM-h의 X 및 X'(존재하는 경우)는 바람직하게는 C=O, C=S, -S(O)기 또는 S(O)₂기, 보다 바람직하게는 C=O기이고;
- [1064] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{2'}는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-아릴, 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로아릴기 또는 선택적으로 치환된 -NR¹-T-헤테로고리이고, 여기에서 R¹은 H 또는 CH₃, 바람직하게는 H이고, T는 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로젠, 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 측쇄 또는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 1개 또는 2개의 메틸기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다. 대안적으로, T는 또한 -(CH₂)_n-기, -(OCH₂)_n-기, -(CH₂CH₂)_n-기, -(OCH₂CH₂)_n-기일 수 있으며, 모든 기는 선택적으로 치환된다.
- [1065] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{2'}에 대한 바람직한 아릴기는, 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는, 연결기로 PTM(ULM'를 포함함)에 연결되고/연결되거나, 할로젠(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬- 또는 디알킬아민(바람직하게는, 디메틸아민), F, Cl, OH, COOH, C₁-C₆ 알킬, 바람직하게는 CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, 또는 CN기 (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 페닐기(페닐기 자체는 연결기로 PTM기(ULM'를 포함함)에 선택적으로 연결됨)로 선택적으로 치환되고/치환되거나, (페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서) 선택적으로 치환된 적어도 하나의 F, Cl, OH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂ 또는 CN기, 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸 치환된 이소티아졸을 포함하는

선택적으로 치환된 이소티아졸, 메틸 치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸 치환된 이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸 또는 메톡시벤즈이미다졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸 또는 메틸옥시미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직 하게, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기를 포함하는 선택적으로 치환된 피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 폐닐기에 연결됨), 선택적으로 치환된 푸란, 선택적으로 치환된 벤조푸란, 선택적으로 치환된 디히드로벤조푸란, 선택적으로 치환된 인돌, 인돌리진 또는 아자인돌리진(2, 3, 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 퀴놀린, 다음의 화학 구조식에 따른 선택적으로 치환된 기로 선택적으로 치환된다:



[1066]

여기에서,

[1067]

[1068] ULM-g 내지 ULM-i의 S^C는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1068]

[1069] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1069]

[1070] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1070]

[1071] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 폐닐기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(바람직하게는, 예를 들어, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란)이고;

[1071]

[1072] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리이고;

[1072]

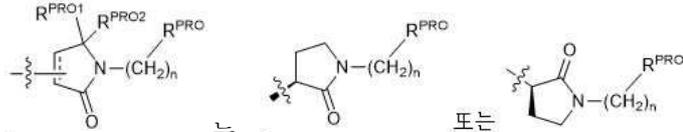
[1073] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;

[1073]

[1074] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이거나, 선택적

[1074]

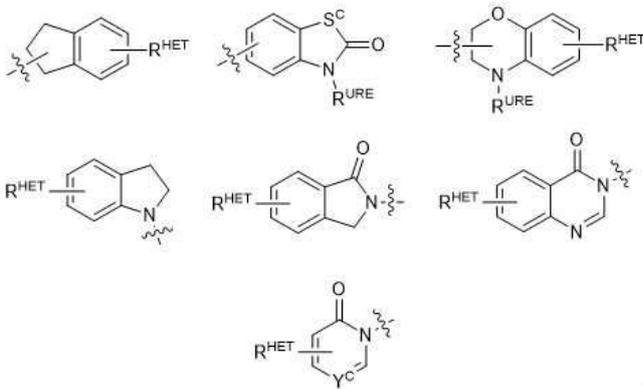
으로 치환된 헤테로고리, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 테트라히드로티엔, 피페리딘, 피페라진 또는 모르폴린(이들 각각의 기는 치환될 경우, 바람직하게는 메틸 또는 할로(F, Br, Cl)로 치환되고, 이들 각각의 기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 부착됨)이다.



[1075] 바람직한 특정 양태에서, ULM-g 내지 ULM-i의 고,

[1076] 여기에서 ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 및 n은 전술한 바와 같다.

[1077] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{2'}에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌, 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진, 선택적으로 치환된 벤조푸란을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 티아졸, 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3-, 또는 4-피리딘), 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 피롤, 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라아졸, 선택적으로 치환된 옥시미다졸, 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함하고:



[1078]

[1079] 여기에서,

[1080] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

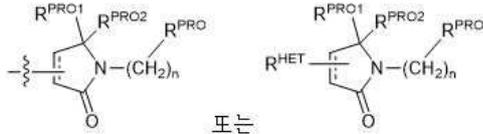
[1081] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(ULM-g 내지 ULM-i의 R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1082] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

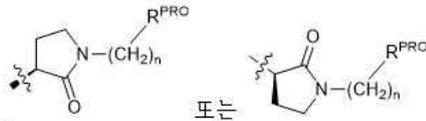
[1083] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1084] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(기)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(기)(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고, 이들 기 각각은 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[1085] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티엔, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 옥산 또는 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,



[1086]



[1087]

[1088] 바람직하게는, 여기서,

[1089] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1090] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1091] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(종종 0 또는 1)이고, 이들 각각의 기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

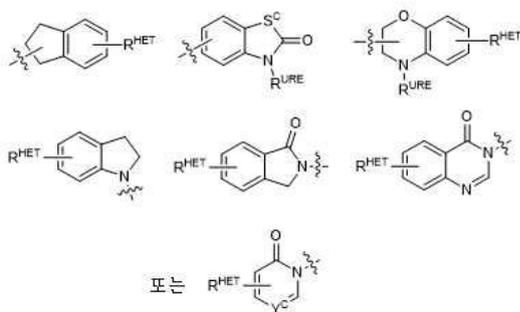
[1092] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{2'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{2'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{3'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[1093] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 -T-아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로아릴, 선택적으로 치환된 -T-헤테로고리, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -아릴, 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 $-NR^1-T$ -헤테로고리이고, 여기에서 R^1 은 H 또는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 H 또는 CH_3 이고, T는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -기이되, 각각의 메틸렌기는, 바람직하게는 할로겐, C_1-C_3 알킬기 또는 본원에서 달리 기술된 바와 같은 아미노산 측쇄, 바람직하게는 선택적으로 치환될 수 있는 메틸기로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며; n은 0 내지 6, 종종 0, 1, 2 또는 3, 바람직하게는 0 또는 1이다. 대안적으로, T는 또한 $-(CH_2O)_n$ -기, $-(OCH_2)_n$ -기, $-(CH_2CH_2O)_n$ -기, $-(OCH_2CH_2)_n$ -기일 수 있으며, 각각의 기는 선택적으로 치환된다.

[1094] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 에 대한 바람직한 아릴기는, 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐기를 포함하되, 페닐 또는 나프틸기는 연결기를 통해 PTM기(ULM'를 포함함)에 선택적으로 연결되고/연결되거나, 할로겐(바람직하게는 F 또는 Cl), 아민, 모노알킬 또는 디알킬 아민(바람직하게는, 디메틸아민), 아미도기(바람직하게는, $-(CH_2)_m-NR_1C(O)R_2$ 기(여기에서, m, R_1 및 R_2 은 전술한 바와 같음)), 할로(종종 F 또는 Cl), OH, CH_3 , CF_3 , OMe, OCF_3 , NO_2 , CN 또는 $S(O)_2R_5$ 기(R_5 는 C_1-C_6 알킬기, 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고

리기 또는 $-(CH_2)_mNR_1R_2$ 기임) (이들 각각은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 치환될 수 있음), 또는 아릴(바람직하게는 페닐), 헤테로아릴 또는 헤테로고리로 선택적으로 치환된다. 전술한 치환기 페닐기는, 바람직하게는 선택적으로 치환된 페닐기(즉, 치환기 페닐기 자체는, 바람직하게는 F, Cl, OH, SH, COOH, CH₃, CF₃, OMe, OCF₃, NO₂, CN 또는 PTM기(ULM'기를 포함함)에 부착된 연결기 중 적어도 하나로 치환되되, 치환은 페닐 고리의 오르쏘-, 메타- 및/또는 파라 위치, 바람직하게는 파라 위치에서 일어남), 전술한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있는 나프틸기, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 바람직하게는, 메틸 치환된 이속사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이속사졸, 메틸 치환된 옥사졸을 포함하는 선택적으로 치환된 옥사졸, 메틸 치환된 티아졸을 포함하는 선택적으로 치환된 티아졸, 메틸치환된 피롤을 포함하는 선택적으로 치환된 피롤, 메틸이미다졸, 벤질이미다졸 또는 메톡시벤질이미다졸을 포함하는 선택적으로 치환된 이미다졸, 메틸디아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 디아졸기, 메틸 치환된 트리아졸기를 포함하는 선택적으로 치환된 트리아졸기, 할로-(바람직하게는, F) 또는 메틸 치환된 피리딘기 또는 옥사피리딘기(여기에서, 피리딘기는 산소에 의해 페닐기에 연결됨)를 포함하는 피리딘기, 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리(테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 테트라히드로퀴놀린, 옥산 또는 티안)이다. 각각의 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1095] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{3'}에 대한 바람직한 헤테로아릴기는, 선택적으로 치환된 퀴놀린(약물중합체에 부착되거나 퀴놀린 고리 내의 임의의 탄소 원자 상에 치환될 수 있음), 선택적으로 치환된 인돌(디히드로인돌을 포함함), 선택적으로 치환된 인돌리진, 선택적으로 치환된 아자인돌리진(2, 3 또는 4-아자인돌리진), 선택적으로 치환된 벤즈이미다졸, 벤조디아졸, 벤즈옥소푸란, 선택적으로 치환된 이미다졸, 선택적으로 치환된 이속사졸, 선택적으로 치환된 옥사졸(바람직하게는 메틸 치환됨), 선택적으로 치환된 디아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸, 테트라졸, 선택적으로 치환된 벤조푸랄, 선택적으로 치환된 티오펜, 선택적으로 치환된 티아졸(바람직하게는 메틸 및/또는 티올 치환됨), 선택적으로 치환된 이소티아졸, 선택적으로 치환된 트리아졸(바람직하게는 메틸기로 치환된 1,2,3-트리아졸, 트리아소프로필실릴기, 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ 알킬기 또는 선택적으로 치환된 $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ 알킬기), 선택적으로 치환된 피리딘(2-, 3- 또는 4-피리딘) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기를 포함한다:



[1096] ...
 [1097] 여기에서,

[1098] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1099] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

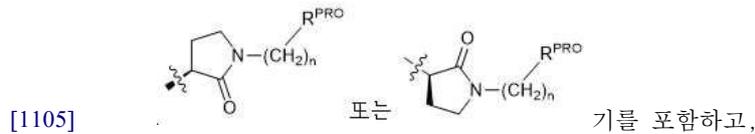
[1100] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)

(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1101] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URF} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1102] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6$ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬기(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이다. 각각의 전술한 헤테로아릴기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1103] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 에 대한 바람직한 헤테로고리기는, 테트라히드로퀴놀린, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모르폴린, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 옥산 및 티안(이들 기 각각은 선택적으로 치환될 수 있음), 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기,



[1106] 여기에서,

[1107] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1108] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1109] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이되, 각각의 전술한 헤테로고리기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1110] ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{3'}$ 치환기는 또한 구체적으로, (본 명세서 및 본원에 첨부된 도면에 개시된 특정 화합물들을 포함하는) 본원에 기술된 식별된 화합물들에서 발견되는 $R^{3'}$ 치환기들을 (기술된 특정 화합물에 대한 제한 없이) 포함한다. 이들 각각의 $R^{3'}$ 치환기는 본원에 개시된 임의의 수의 $R^{2'}$ 치환기와 함께 사용될 수 있다.

[1111] 대안적인 바람직한 특정 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 $R^{2'}$ 은, 선택적으로 치환된 $-NR_1X^{R2'}$ -알킬기, $-NR_1X^{R2'}$ -아릴기; 선택적으로 치환된 $-NR_1-X^{R2'}$ -HET, 선택적으로 치환된 $-NR_1X^{R2'}$ -아릴-HET 또는 선택적으로 치환된 $-NR_1-X^{R2'}$ -HET-아릴이고,

[1112] 여기에서,

[1113] ULM-g 내지 ULM-i의 R₁은 H 또는 C₁-C₃ 알킬기(바람직하게는 H)이고;

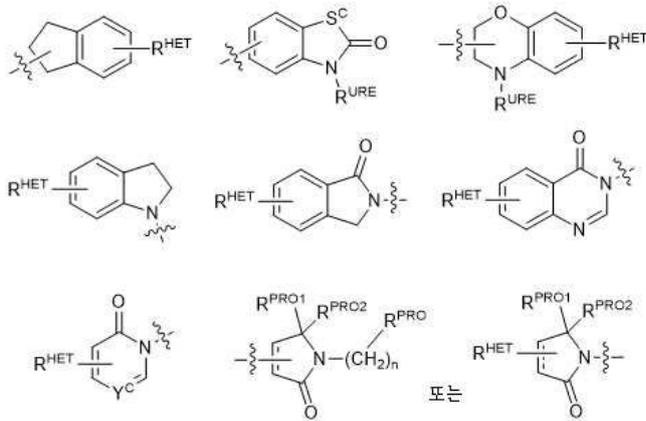
[1114] ULM-g 내지 ULM-i의 X^{R2'}는 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-(시스 또는 트랜스), -(CH₂)_n-CH=CH-, -(CH₂CH₂O)_n- 또는 C₃-C₆ 시클로알킬기이고;

[1115] ULM-g 내지 ULM-i의 X_v는 H, 할로 또는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠기로 선택적으로 치환되는 C₁-C₃ 알킬기이고;

[1116] ULM-g 내지 ULM-i의 알킬은 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기) (바람직한 특정 구현 예에서, 알킬기는 할로기, 종종 Cl 또는 Br로 말단-캡핑됨)이고;

[1117] ULM-g 내지 ULM-i의 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기(바람직하게는, 페닐기)이고;

[1118] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퀴놀린(치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[1119]

[1120] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1121] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1122] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

[1123] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1124] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F),

선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1125] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;

[1126] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1127] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이다.

[1128] 각각의 전술한 기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

[1129] 본 발명의 대안적인 바람직한 특정 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 R^{3'}은 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-(V)_n-(CH₂)_n-(V)_n-R^{S3'} 기, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-N(R_{1'})(C=O)_m-(V)_n-R^{S3'} 기, 선택적으로 치환된 -X^{R3'}-알킬기, 선택적으로 치환된 -X^{R3'}-아릴기; 선택적으로 치환된 -X^{R3'}-HET기, 선택적으로 치환된 -X^{R3'}-아릴-HET기 또는 선택적으로 치환된 -X^{R3'}-HET-아릴기이고,

[1130] 여기에서,

[1131] R^{S3'}은 선택적으로 치환된 알킬기(C₁-C₁₀, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬), 선택적으로 치환된 아릴기 또는 HET기이고;

[1132] R_{1'}은 H 또는 C₁-C₃ 알킬기(바람직하게는 H)이고;

[1133] V는 O, S 또는 NR_{1'}이고;

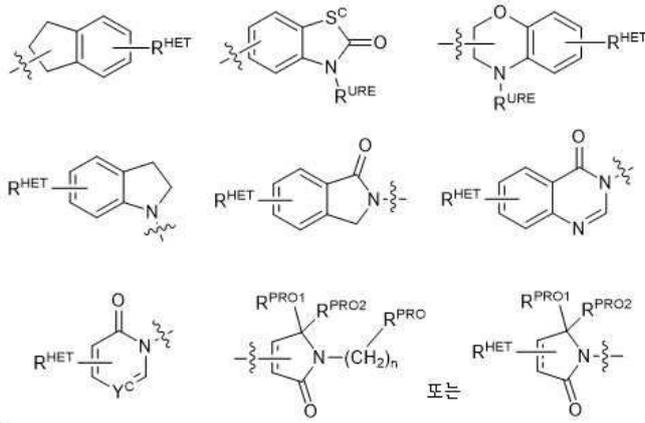
[1134] X^{R3'}은 -(CH₂)_n-, -(CH₂CH₂O)_n-, -(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-(시스 또는 트랜스), -(CH₂)_n-CH≡CH-, 또는 C₃-C₆ 시클로알킬기이고(이들 기 모두는 선택적으로 치환됨);

[1135] X_v는 H, 할로 또는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로젠기로 선택적으로 치환되는 C₁-C₃ 알킬기이고;

[1136] 알킬은 선택적으로 치환된 C₁-C₁₀알킬기(바람직하게는 C₁-C₆ 알킬기) (바람직한 특정 구현예에서, 알킬기는 할로기, 종종 Cl 또는 Br로 말단-캡핑됨)이고;

[1137] 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸기(바람직하게는, 페닐기)이고;

[1138] HET는 선택적으로 치환된 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진, 퀴놀린(치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[1139]

[1140] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c 는 CHR^{SS} , NR^{URE} , 또는 0이고;

[1141] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6)$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1142] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS} 는, H, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O-(C_1-C_6)$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 $-C(O)(C_1-C_6)$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨)이고;

[1143] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE} 는, C_1-C_6 알킬(바람직하게는 H 또는 C_1-C_3 알킬) 또는 $-C(O)(C_0-C_6)$ 알킬(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 바람직하게는 불소(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1144] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^c 는, N 또는 $C-R^{YC}$ 이고, 여기에서 R^{YC} 는 H, OH, CN, NO_2 , 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 선택적으로 치환된 $O(C_1-C_6)$ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 $-C\equiv C-R_a$ (R_a 는 H 또는 C_1-C_6 알킬(바람직하게는 C_1-C_3 알킬)임)이고;

[1145] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO} 는 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 파이롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린(각각 바람직하게는 C_1-C_3 알킬(바람직하게는 메틸 또는 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리이고;

[1146] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2} 는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C_1-C_3 알킬(바람직하게는 메틸 또는 할로(예를 들어, CF_3)로 치환됨), 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1147] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고;

[1148] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m'은 0 또는 1이고;

[1149] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n'은 0 또는 1이고;

[1150] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 알킬, 아릴 또는 Het기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM' 기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.

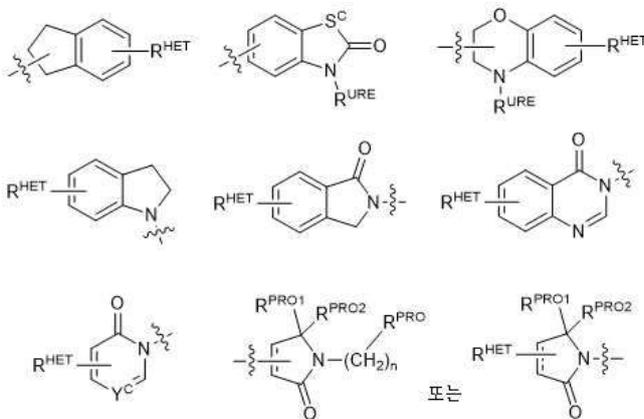
[1151] 대안적인 구현예에서, ULM-g 내지 ULM-i의 R³은 -(CH₂)_n-아릴, -(CH₂CH₂O)_n-아릴, -(CH₂)_n-HET 또는 -(CH₂CH₂O)_n-HET이고,

[1152] 여기에서,

[1153] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴은 1개 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이되, 전술한 치환기(들)은 바람직하게는 -(CH₂)_nOH, C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며, 이들 자체는 추가로 CN, 할로(3개 까지의 할로기), OH, -(CH₂)_nO(C₁-C₆)알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C₁-C₆ 알킬)아민으로 선택적으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(바람직하게는 F, Cl)기로 선택적으로 치환되거나,

[1154] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴기는(CH₂)_nOH, -(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-(C₁-C₆)알킬, -(CH₂)_n-C(O)(C₀-C₆) 알킬, -(CH₂)_n-C(O)O(C₀-C₆)알킬, -(CH₂)_n-OC(O)(C₀-C₆)알킬, 아민, 모노- 또는 디-(C₁-C₆ 알킬)아민으로 치환되며, 아민 상의 알킬기는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(바람직하게는 F, Cl), CN, NO₂, 선택적으로 치환된 -(CH₂)_n-(V)_m-(CH₂)_n-(V)_m-(C₁-C₆)알킬기, -(V)_m-(CH₂CH₂O)_n-R^{PEG} 기로 선택적으로 치환되며, 여기에서 V는 O, S 또는 NR₁, R₁은 H 또는 C₁-C₃ 알킬기(바람직하게는 H)이고, R^{PEG}는 H 또는 선택적으로 치환되는 C₁-C₆알킬기(카복실기로 선택적으로 치환되는 것을 포함함)이거나,

[1155] ULM-g 내지 ULM-i의 전술한 아릴은 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린, 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 (치환될 경우, 각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로기, 바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨) 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴을 포함하는 헤테로고리로 선택적으로 치환된다:



[1156]

[1157] ULM-g 내지 ULM-i의 S^c는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1158] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1159] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨), 선택적으로 치환된 O-(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬)

(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

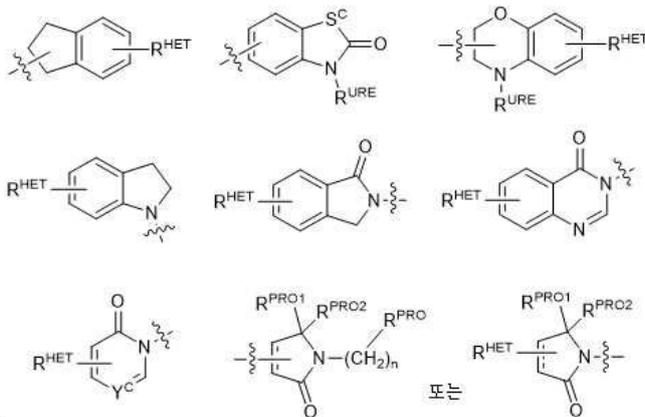
[1160] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URE}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 -C(O)(C₀-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;

[1161] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{VC}이고, 여기에서 R^{VC}는 H, OH, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1162] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴(페닐 또는 나프틸), 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로(바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴 또는 헤테로고리)이고;

[1163] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고,

[1164] ULM-g 내지 ULM-i의 HET는 바람직하게는 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 디아졸, 옥시이미다졸, 피롤, 피롤리딘, 푸란, 디히드로푸란, 테트라히드로푸란, 티엔, 디히드로티엔, 테트라히드로티엔, 피리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 퀴놀린 (각각은 바람직하게는 C₁-C₃ 알킬기, 바람직하게는 메틸 또는 할로(바람직하게는 F 또는 Cl로 치환됨), 벤조푸란, 인돌, 인돌리진, 아자인돌리진 또는 다음의 화학 구조식에 따른 기)이다:



[1165]

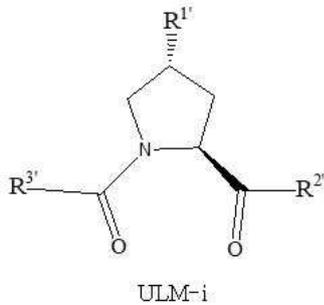
[1166] ULM-g 내지 ULM-i의 S^C는 CHR^{SS}, NR^{URE}, 또는 O이고;

[1167] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{HET}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬)(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

[1168] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{SS}는, H, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로(예를 들어, CF₃)로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a(R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;

게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 -C(O)(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨)이고;

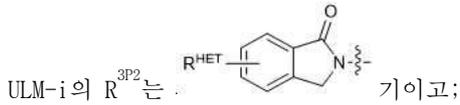
- [1169] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{URF}는, C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 H 또는 C₁-C₃ 알킬) 또는 -C(O)(C₀-C₆ 알킬)(이들 기 각각은 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로겐, 바람직하게는 불소기로 선택적으로 치환됨), 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리, 예를 들어, 각각 선택적으로 치환된, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 테트라히드로푸란, 테트라히드로티오펜, 피페리딘, 피페라진이고;
- [1170] ULM-g 내지 ULM-i의 Y^C는, N 또는 C-R^{YC}이고, 여기에서 R^{YC}는 H, OH, CN, NO₂, 할로(바람직하게는 Cl 또는 F), 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬(바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기(예를 들어, CF₃)로 치환됨), 선택적으로 치환된 O(C₁-C₆ 알킬) (바람직하게는 1개 또는 2개의 히드록실기 또는 3개 까지의 할로기로 치환됨) 또는 선택적으로 치환된 아세틸렌기 -C≡C-R_a (R_a는 H 또는 C₁-C₆ 알킬기(바람직하게는 C₁-C₃ 알킬)임)이고;
- [1171] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO}는 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 선택적으로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로고리기이고;
- [1172] ULM-g 내지 ULM-i의 R^{PRO1} 및 R^{PRO2}는 각각 독립적으로 H, 선택적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬기, 또는 함께 케토기를 형성하고;
- [1173] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 m'은 독립적으로 0 또는 1이고;
- [1174] ULM-g 내지 ULM-i의 각각의 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6(바람직하게는 0 또는 1)이고,
- [1175] 각각의 전술한 화합물, 바람직하게는 전술한 아릴 또는 HET기는 연결기를 통해 PTM 기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결될 수 있다.
- [1176] 또 다른 구현예에서, 바람직한 화합물은 다음의 화학 구조식에 따른 화합물을 포함한다:



- [1177] 여기서,
- [1178] ULM-i의 R¹은 OH이거나 환자 또는 OH의 대상체 내에서 대사되는 기이고;
- [1180] ULM-i의 R²'은 -NH-CH₂-아릴-HET(바람직하게는, 메틸 치환된 티아졸에 직접적으로 연결된 페닐)이고;
- [1181] ULM-i의 R³'은 -CHR^{CR3'}-NH-C(O)-R^{3P1}기 또는 -CHR^{CR3'}-R^{3P2}기이고;
- [1182] ULM-i의 R^{CR3'}은 C₁-C₄ 알킬기, 바람직하게는 메틸, 이소프로필 또는 3차-부틸이고;
- [1183] ULM-i의 R^{3P1}는 C₁-C₃ 알킬(바람직하게는 메틸), 선택적으로 치환된 옥세탄기(바람직하게는 메틸 치환된,

-(CH₂)_nOCH₃기(n은 1 또는 2(바람직하게는 2)), 또는 기(에틸 에테르기는 바람직하게는 페닐

잔기상에서 메타-치환됨), 모르폴리노기(2- 또는 3-위치에서 카보닐에 연결됨)이고;



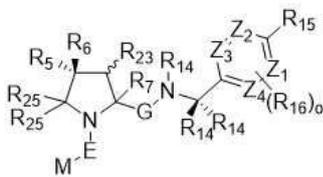
[1185] ULM-i의 아틸은 페닐이고;

[1186] ULM-i의 HET는 선택적으로 치환된 티아졸 또는 이소티아졸이고;

[1187] ULM-i의 R^{HET}는 H 또는 할로기(바람직하게는 H)이며;

[1188] 또는, 전술한 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이되, 각각의 전술한 화합물은 연결기를 통하여 PTM 기(ULM'기를 포함함)에 선택적으로 연결된다.

[1189] 특정 양태에서, 유비퀴틴 E3 리가아제 결합 잔기(ULM)를 포함하는 이작용성 화합물에서, ULM은 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-j

[1190] 여기서,

[1191] ULM-j의 각각의 R₅ 및 R₆는 독립적으로 OH, SH, 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R₅, R₆ 및 이들이 부착된 탄소 원자는 카보닐을 형성하고;

[1192] ULM-j의 R₇은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

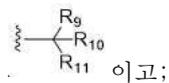
[1193] ULM-j의 E는 결합부, C=O, 또는 C=S이고;

[1194] ULM-j의 G는 결합부, 선택적으로 치환된 알킬, -COOH 또는 C=J이고;

[1195] ULM-j의 J는 O 또는 N-R₈이고;

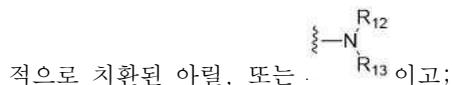
[1196] ULM-j의 R₈은 H, CN, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 알콕시이고;

[1197] ULM-j의 M은 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는



[1199] ULM-j의 각각의 R₉ 및 R₁₀은 독립적으로 H; 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬, ULM에 연결된 디설파이드, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 또는 할로알킬이거나; R₉, R₁₀, 및 이들이 부착된 탄소 원자는 선택적으로 치환된 시클로알킬을 형성하고;

[1200] ULM-j의 R₁₁은 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 알콕시, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 선택



[1201] ULM-j의 R₁₂는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1202] ULM-j의 R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬 카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카

보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이고,

[1203] ULM-j의 각각의 R₁₄은 독립적으로 H, 할로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고;

[1204] ULM-j의 R₁₅은 H, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 할로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴이고;

[1205] ULM-j의 R₁₆은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, CN, 또는 선택적으로 치환된 할로알콕시이고;

[1206] ULM-j의 각각의 R₂₅는 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나; 2개의 R₂₅기 모두는 함께 취해져 옥소 또는 선택적으로 치환된 시클로알킬기를 형성할 수 있고;

[1207] ULM-j의 R₂₃는 H 또는 OH이고;

[1208] ULM-j의 Z₁, Z₂, Z₃, 및 Z₄는 독립적으로 C 또는 N이고;

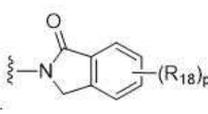
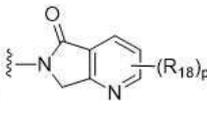
[1209] ULM-j의 o는 0, 1, 2, 3 이거나 4, 또는 약학제적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 이의 다형체이다.

[1210] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R₇은 H, 각각의 R₁₄은 H이고, o는 0이다.

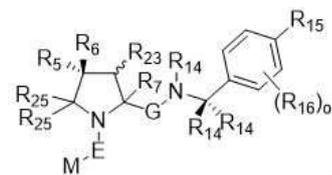
[1211] 특정 구현예에서, ULM-j의 G는 C=J, J는 O, R₇은 H, 각각의 R₁₄은 H, R₁₅은 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고,

o는 0이다. 다른 예에서, E는 C=O이고 M은  이다.

[1212] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, R₁₁은 선택적으로 치환된 헤테로고리 또는  이고, M은  이다.

[1213] 특정 구현예에서, ULM-j의 E는 C=O, M은  이고, R₁₁은  또는  각각의 R₁₈은 독립적으로 할로, 선택적으로 치환된 알콕시, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고; p는 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[1214] 특정 구현예에서, ULM 및 ULM' (존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



[1215] ULM-k

[1216] 여기에서,

[1217] ULM-k의 G는 C=J, J는 O이고;

[1218] ULM-k의 R₇은 H이고;

[1219] ULM-k의 R₁₄은 H이고;

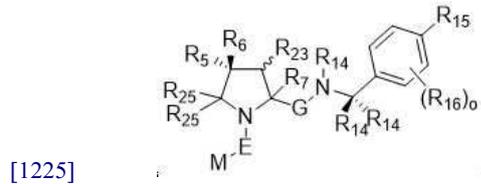
[1220] ULM-k의 o는 0이고;

[1221] ULM-k의 R₁₅는  이고;

[1222] ULM-k의 R₁₇은 H, 할로, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 및 할로알킬이다.

[1223] 다른 예에서, ULM-k의 R₁₇은 알킬(예를 들어, 메틸) 또는 시클로알킬(예, 시클로프로필)이다.

[1224] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[1226] 여기에서,

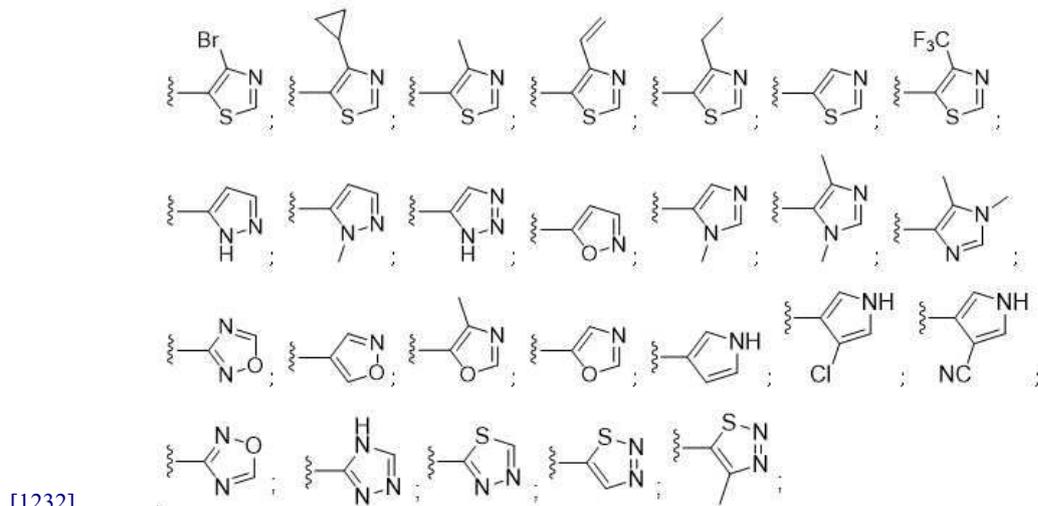
[1227] ULM-k의 G는 C=J, J는 0이고;

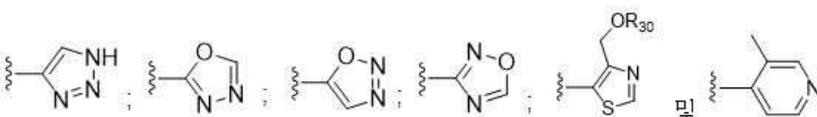
[1228] ULM-k의 R₇은 H이고;

[1229] ULM-k의 R₁₄은 H이고;

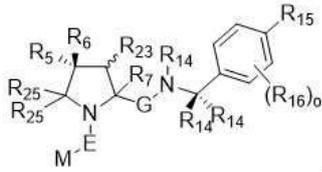
[1230] ULM-k의 o는 0이고;

[1231] ULM-k의 R₁₅는:



[1233]  로 이루어진 군(여기에서 ULM-k의 R₃₀는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬임)으로부터 선택된다.

[1234] 다른 구현예에서, ULM 및 ULM' (존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 기이다:



ULM-k

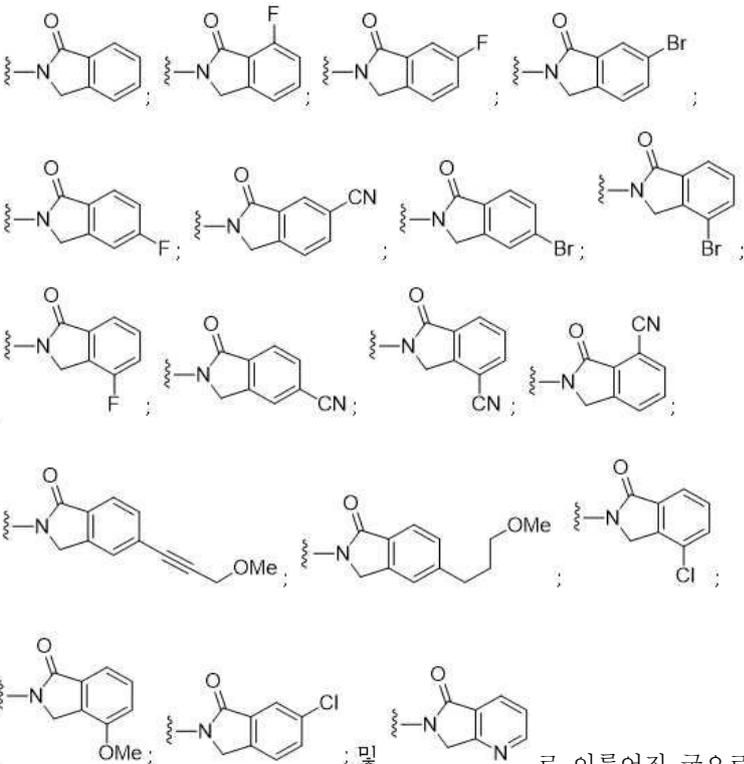
[1235]

[1236] 여기에서,

[1237] ULM-k의 E는 C=O이고;

[1238] ULM-k의 M은 이고;

[1239] ULM-k의 R₁₁은:



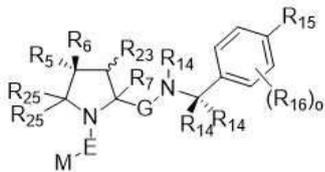
[1240]

[1241]

[1242]

[1243]

또 다른 구현예에서, 화합물은 다음의 화학 구조식이고,



ULM-k

[1244]

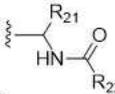
[1245] 여기에서 ULM-k의 E는 C=O이고;

[1246] ULM-k의 R₁₁은 이고;

[1247] ULM-k의 M은  이고;

[1248] ULM-k의 q는 1 또는 2이고;

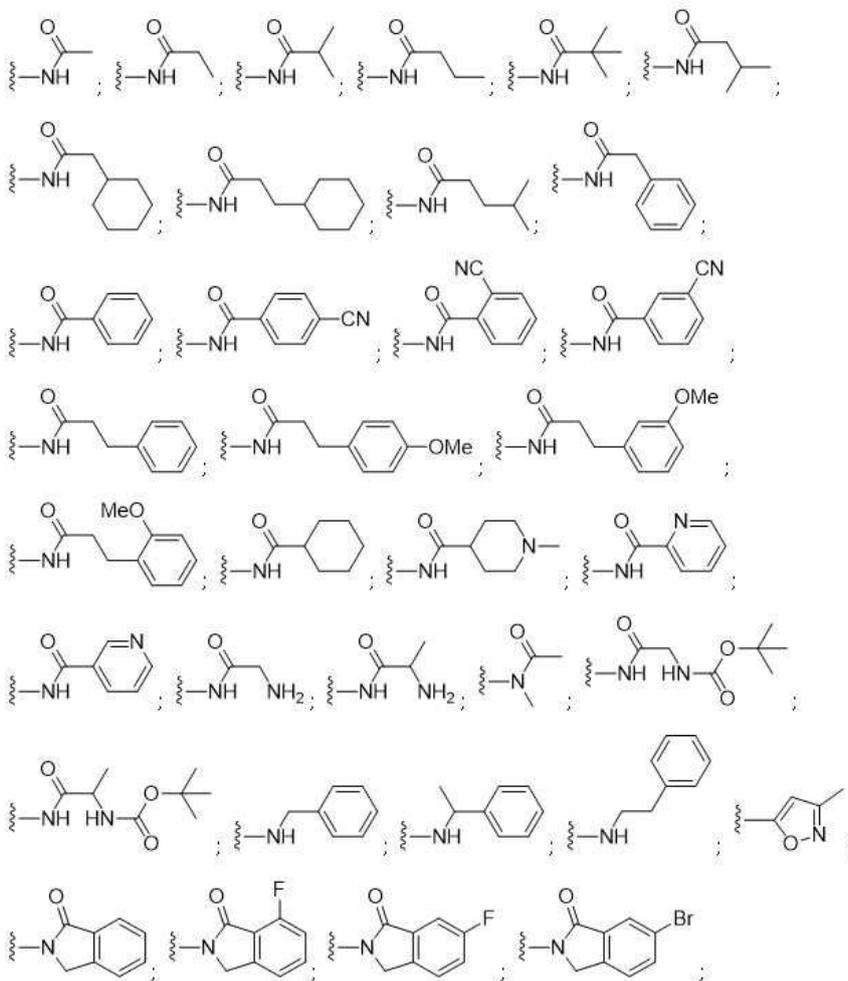
[1249] ULM-k의 R₂₀은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는

 이고;

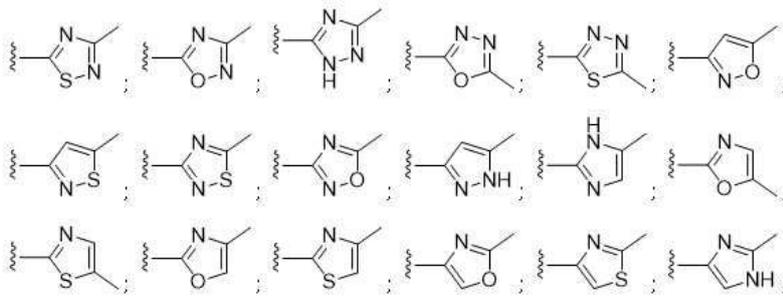
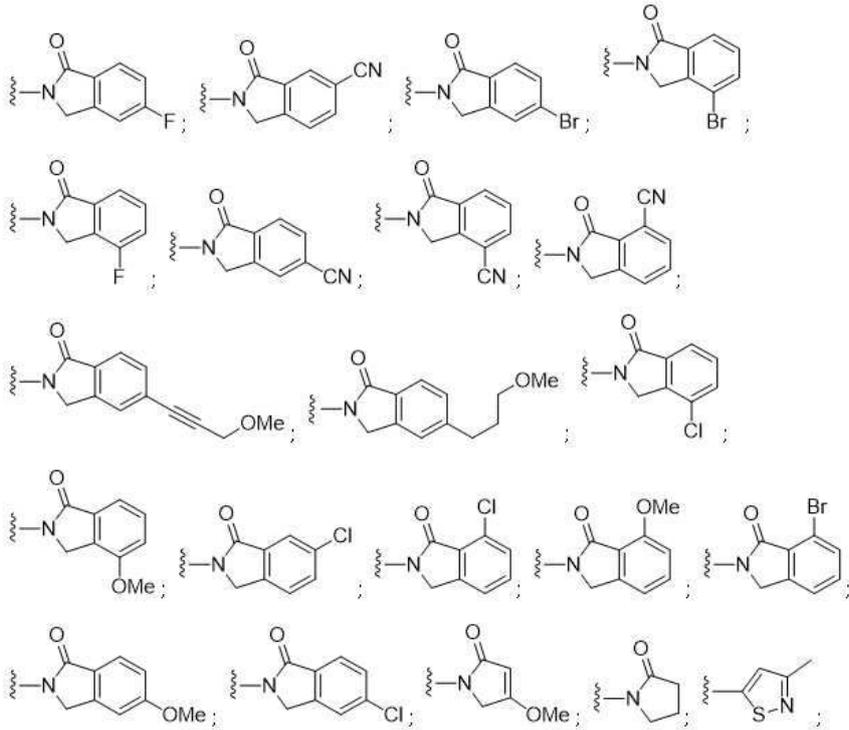
[1250] ULM-k의 R₂₁은 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1251] ULM-k의 R₂₂는 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알콕시, 또는 할로알킬이다.

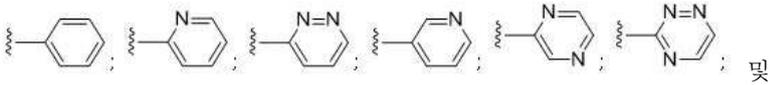
[1252] 본원에 기술된 임의의 구현예에서, ULM-j 또는 ULM-k의 R₁₁은:



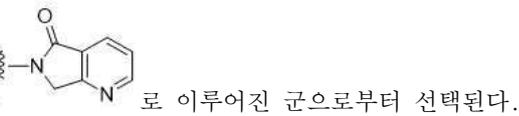
[1253]



[1254]



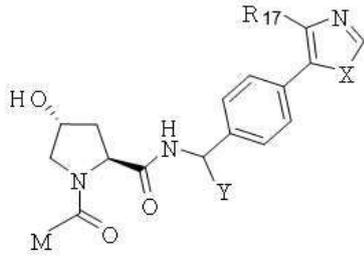
[1255]



[1256]

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1261] 특정 구현예에서, ULM(또는 존재할 경우 ULM')은 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[1262] ULM-1

[1263] 여기에서,

[1264] ULM-1의 X는 O 또는 S이고;

[1265] ULM-1의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

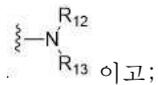
[1266] ULM-1의 R₁₇은 H, 메틸, 에틸, 히독시메틸 또는 시클로프로필이고;

[1267] ULM-1의 M은 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 또는  이고;

[1268] ULM-1의 R₉은 H이고;

[1269] ULM-1의 R₁₀은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 할로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 히드록시알킬, 선택적으로 치환된 티오알킬 또는 시클로알킬이고;

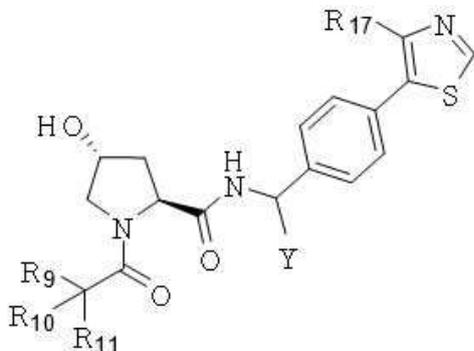
[1270] ULM-1의 R₁₁은 선택적으로 치환된 헤테로방향족, 선택적으로 치환된 헤테로고리, 선택적으로 치환된 아릴 또는



[1271] ULM-1의 R₁₂는 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

[1272] ULM-1의 R₁₃은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알킬카보닐, 선택적으로 치환된 (시클로알킬)알킬 카보닐, 선택적으로 치환된 아랄킬카보닐, 선택적으로 치환된 아릴카보닐, 선택적으로 치환된 (헤테로시클릴)카보닐, 또는 선택적으로 치환된 아랄킬; 선택적으로 치환된 (옥소알킬)카바메이트이다.

[1273] 일부 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



[1274] ULM-m

[1275] 여기에서,

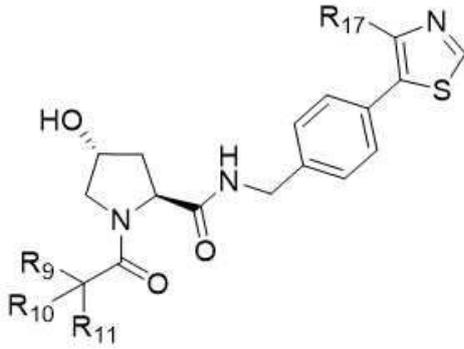
[1276] ULM-m의 Y는 H, 메틸 또는 에틸이고;

[1277] ULM-m의 R₉은 H이고;

[1278] ULM-m의 R₁₀은 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실이고;

[1279] ULM-m의 R₁₁은 선택적으로 치환된 아미드, 선택적으로 치환된 이소인돌리논, 선택적으로 치환된 이소옥사졸, 선택적으로 치환된 헤테로고리이다.

[1280] 본 발명의 다른 바람직한 구현예에서, ULM 및 ULM'(존재할 경우)은 각각 독립적으로 다음의 화학 구조식에 따른 것이다:



ULM-n

[1281]

[1282] 여기에서,

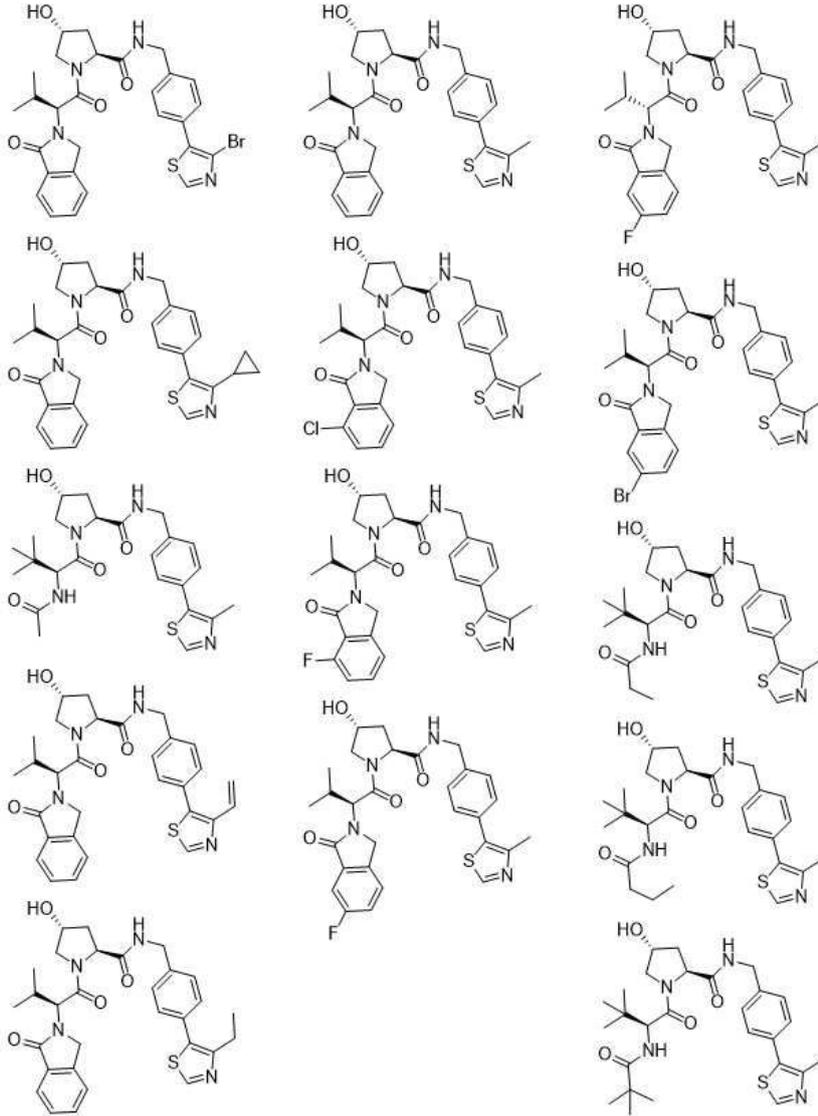
[1283] ULM-n의 R₁₇은 메틸, 에틸, 또는 시클로프로필이고;

[1284] ULM-n의 R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 전술한 바와 같다. 다른 예에서, R₉ H이고;

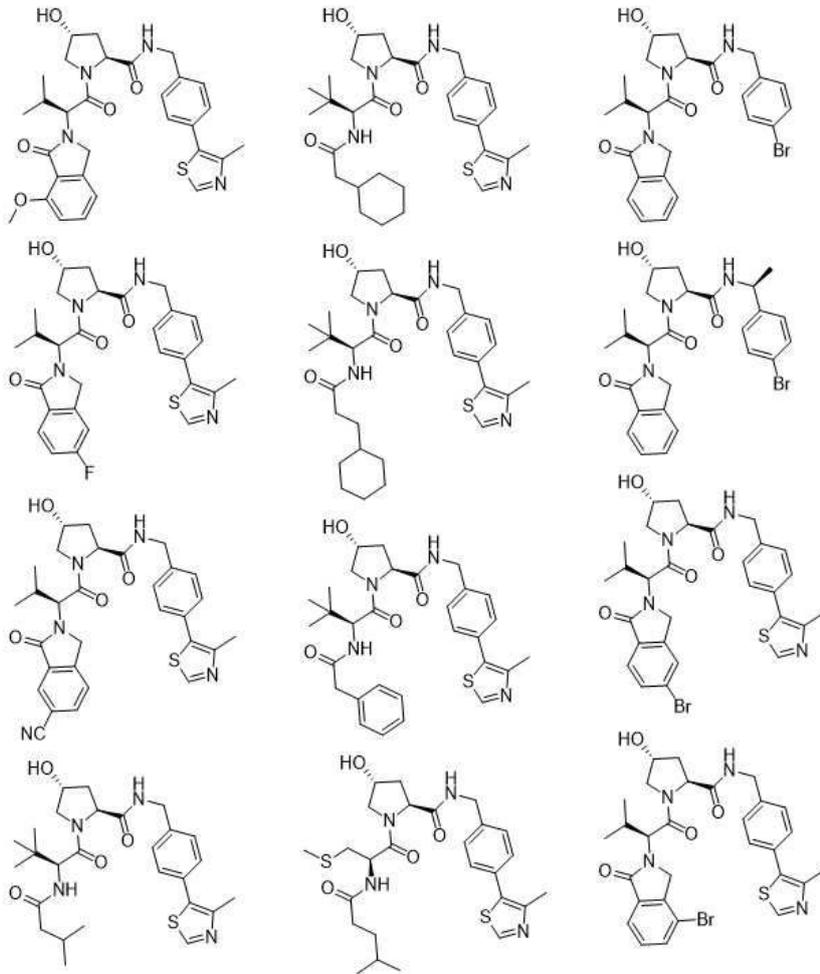
[1285] ULM-n의 R₁₀은 H, 알킬, 또는 시클로알킬(바람직하게는, 이소프로필, 3차-부틸, 2차-부틸, 시클로펜틸, 또는 시클로헥실)이다.

[1286] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 부분입체이성질체, 용매 또는 이의 다형체일 수 있다. 또한, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 ULM(또는 존재하는 경우, ULM')은 결합부를 통하거나 화학적 연결기에 의해 PTM에 직접적으로 결합될 수 있다.

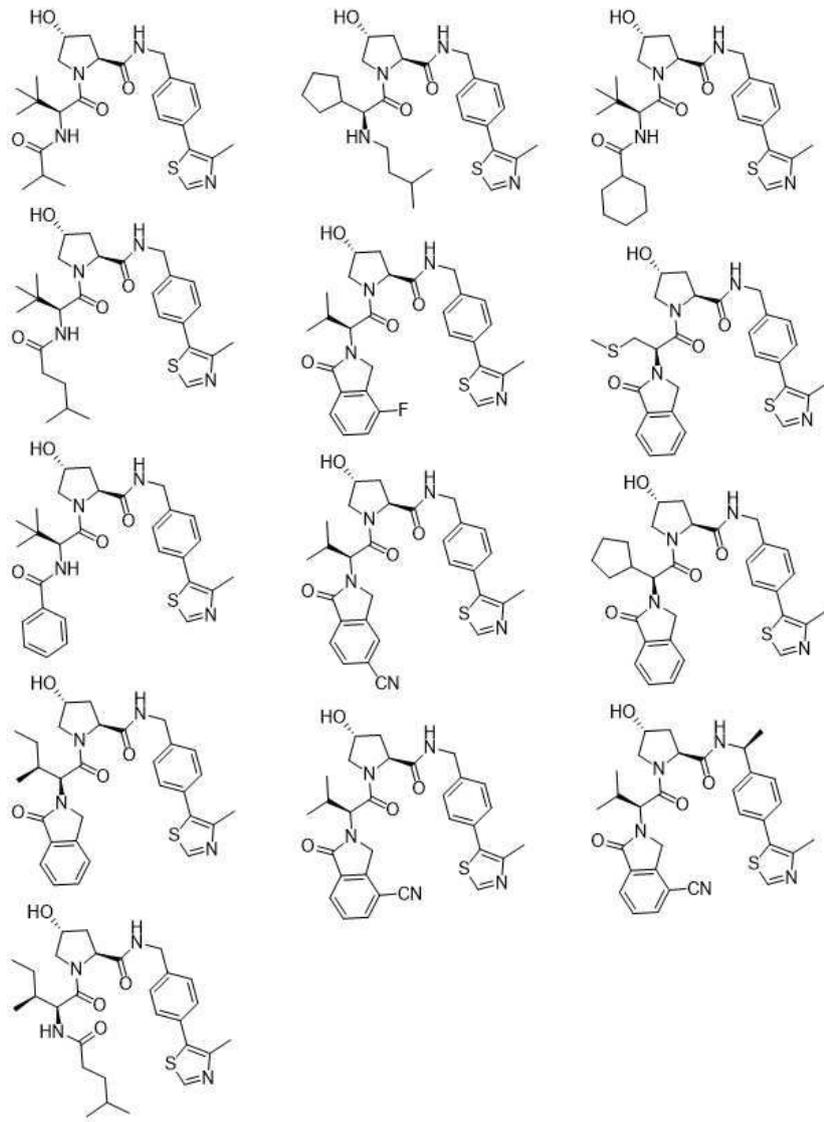
[1287] 본 발명의 특정 양태에서, ULM 잔기는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



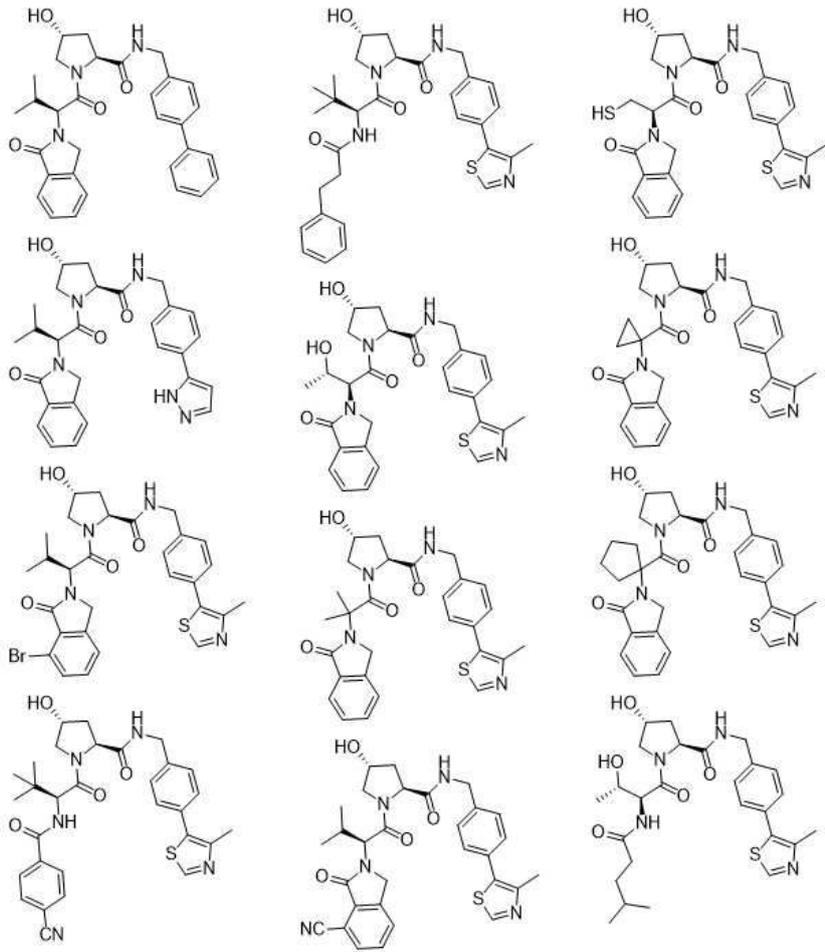
[1288]



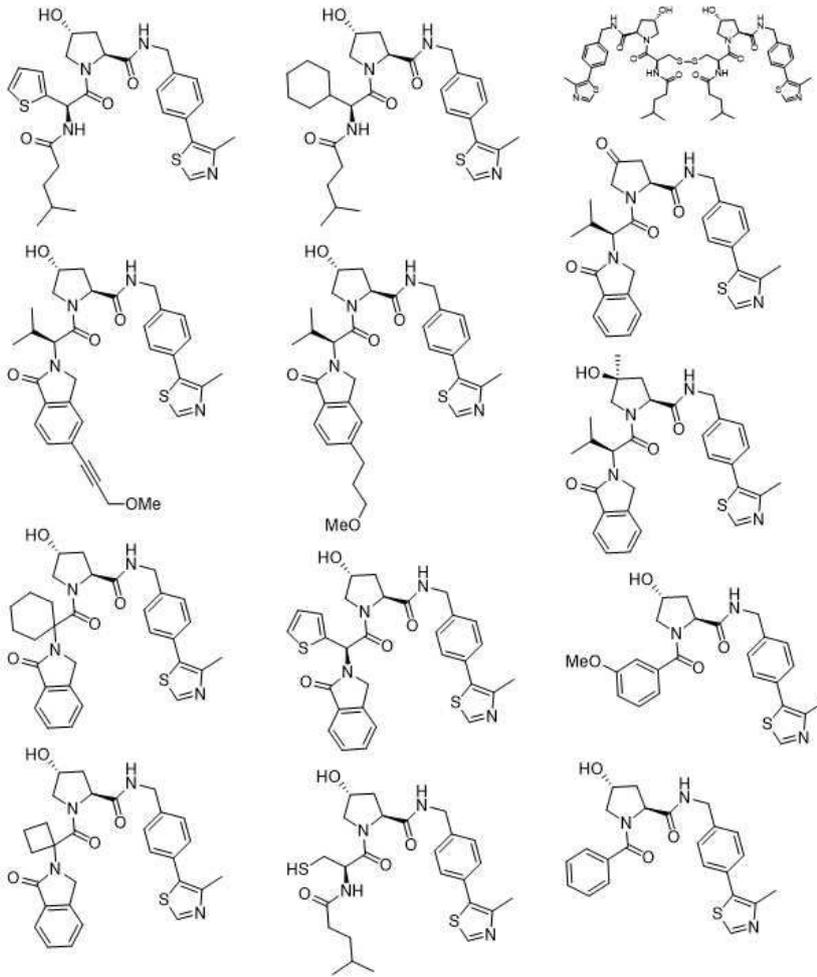
[1289]



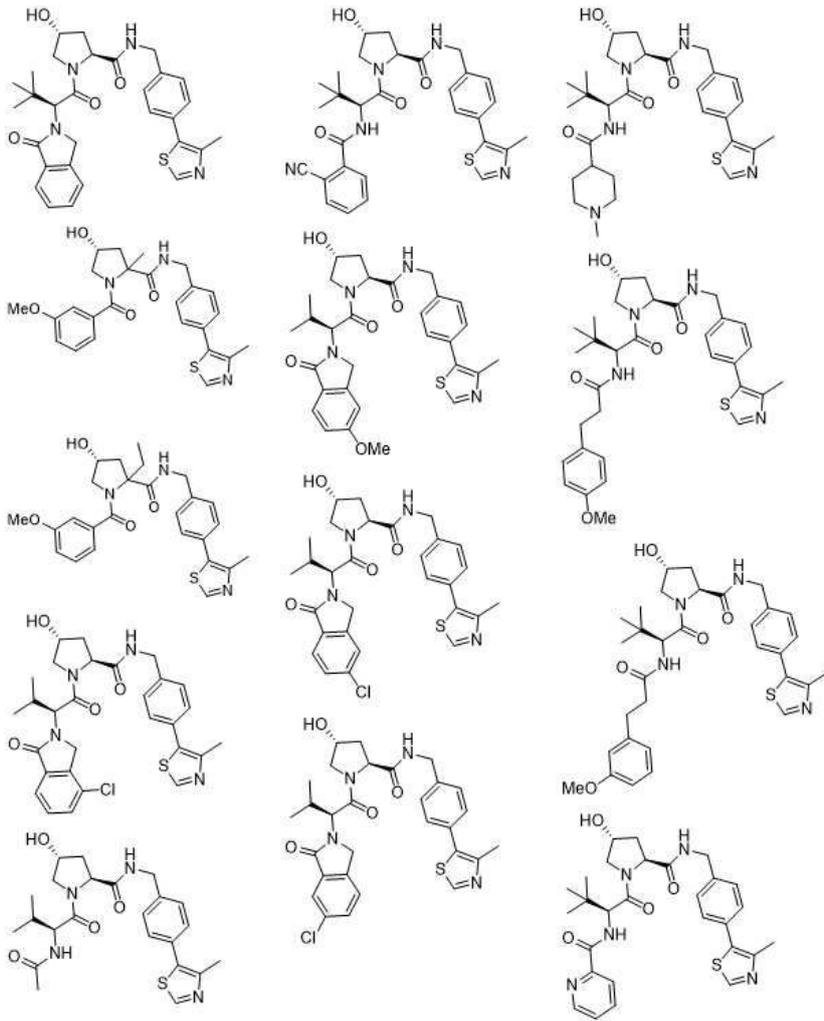
[1290]



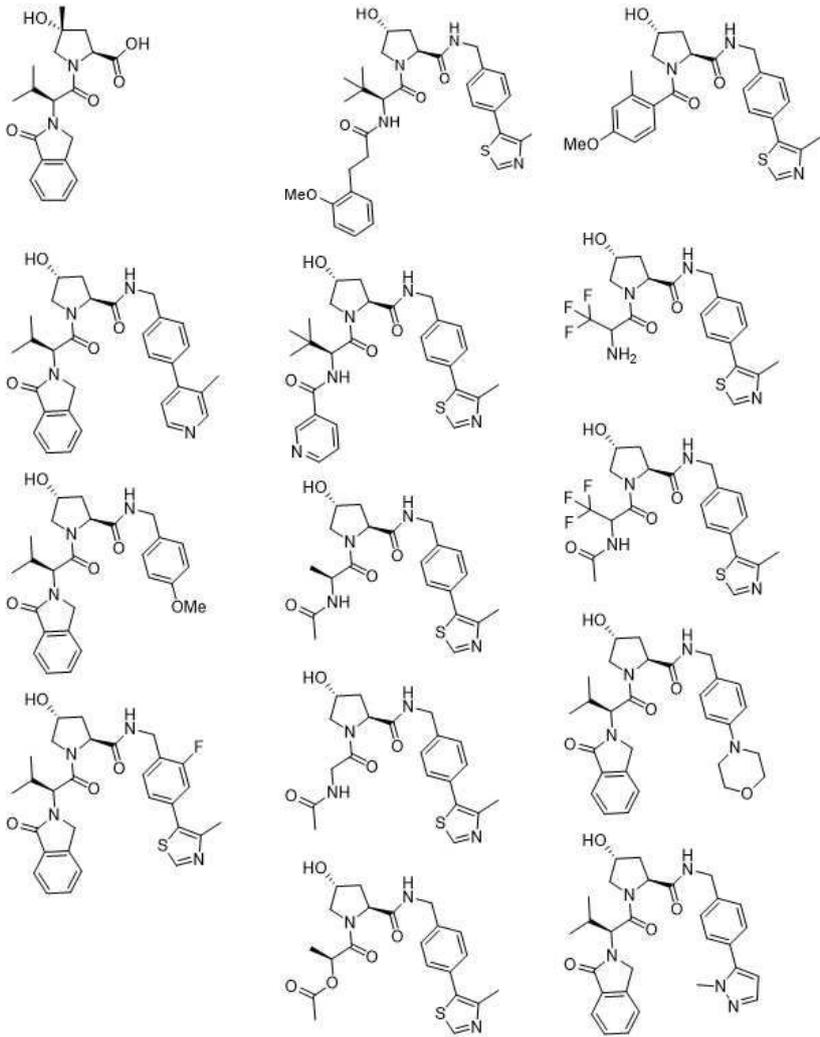
[1291]



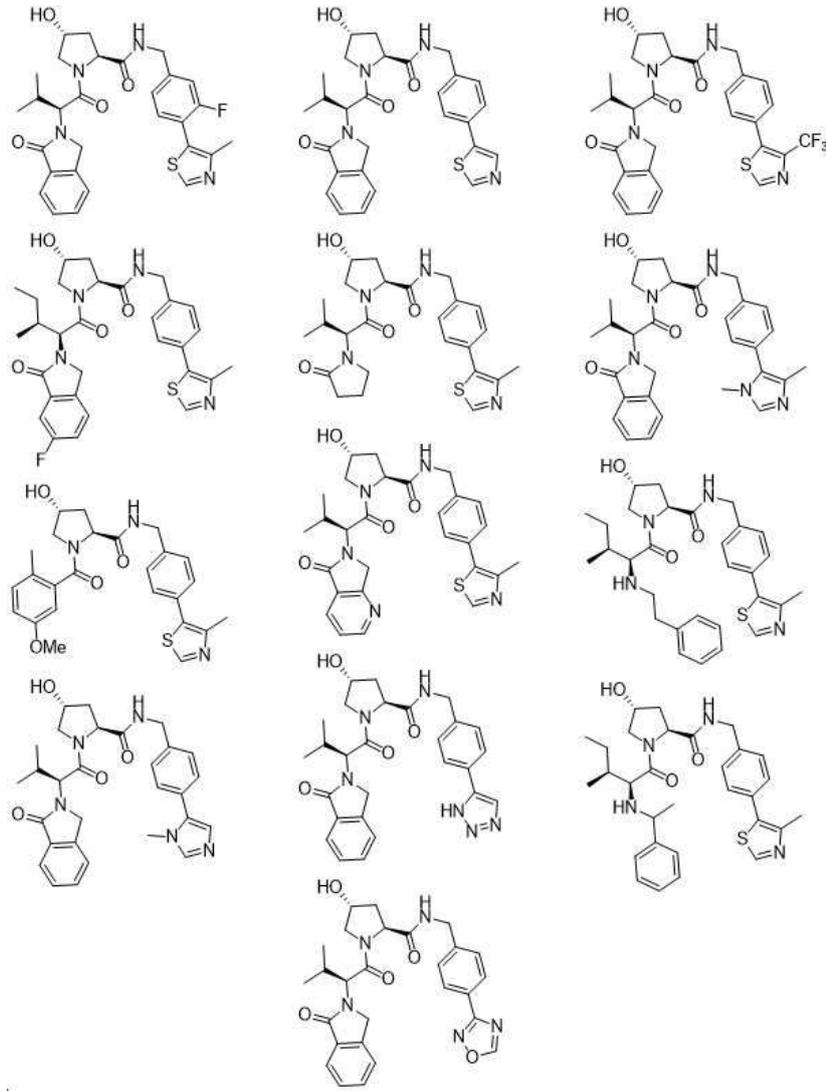
[1292]



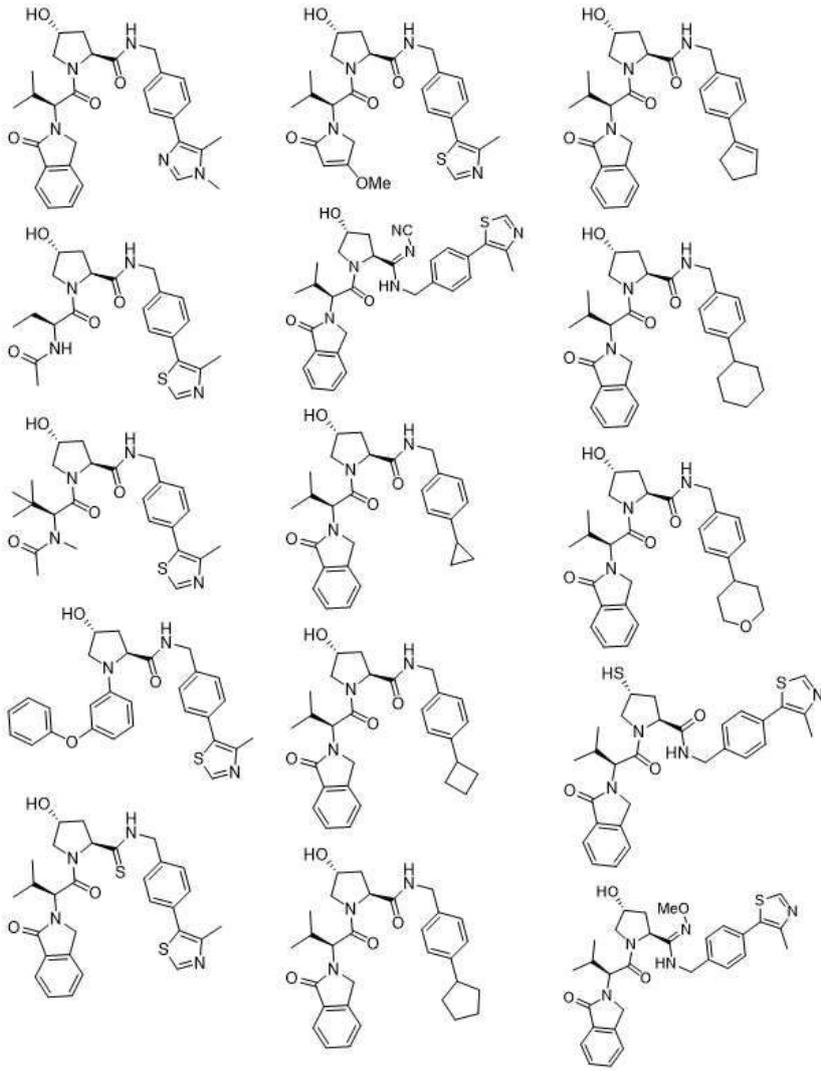
[1293]



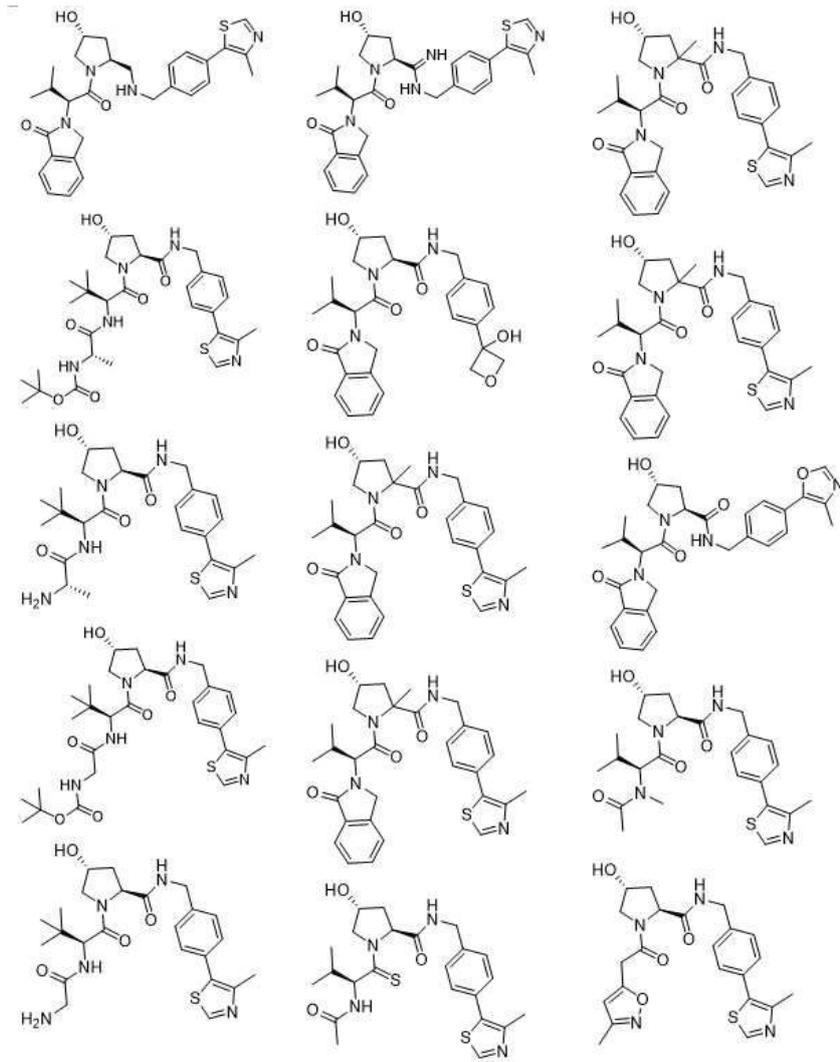
[1294]



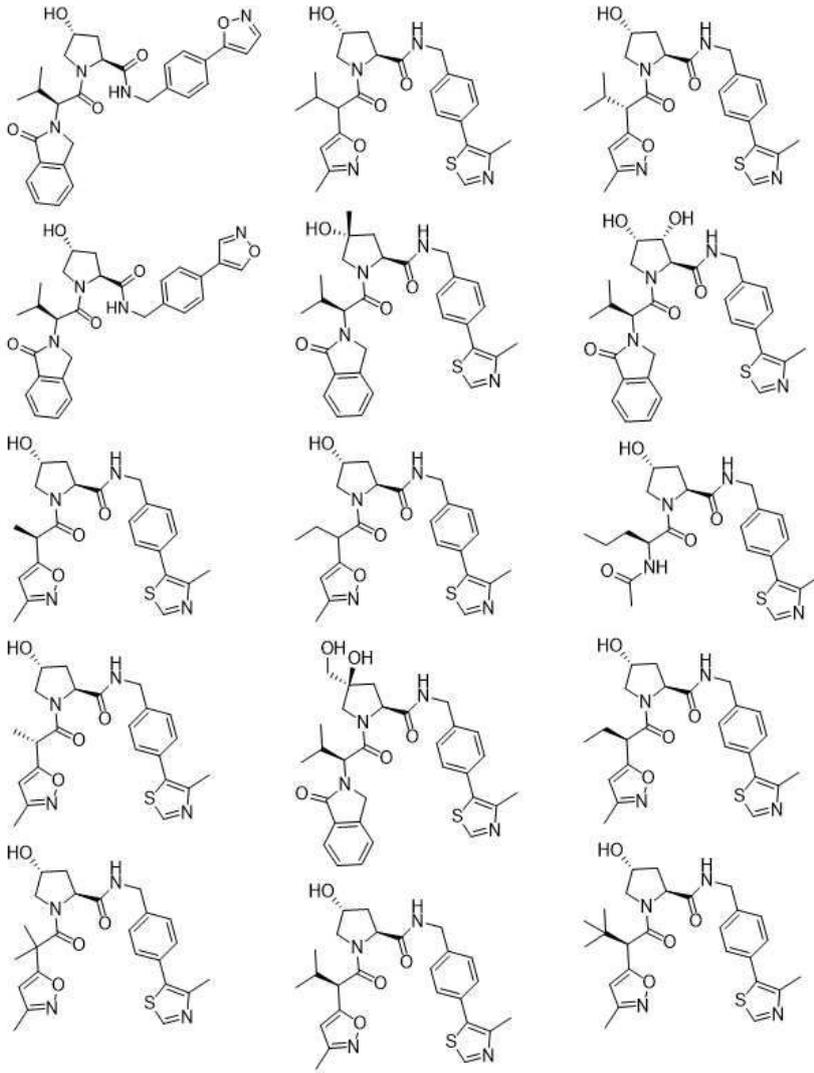
[1295]



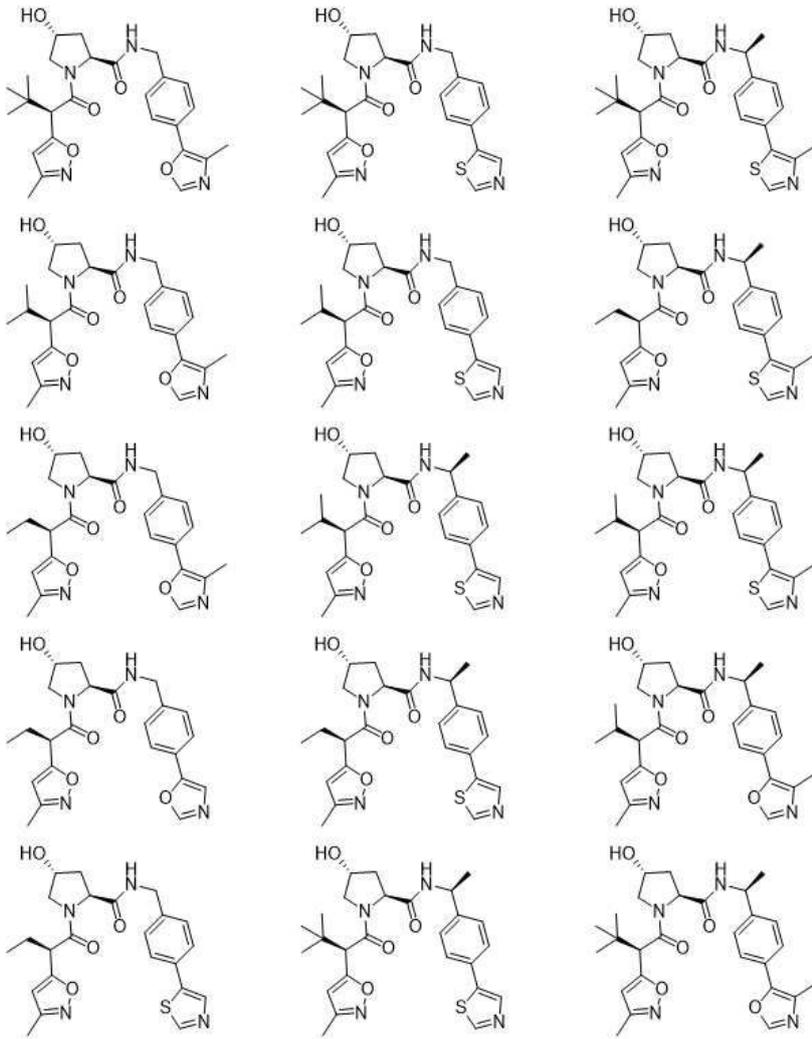
[1296]



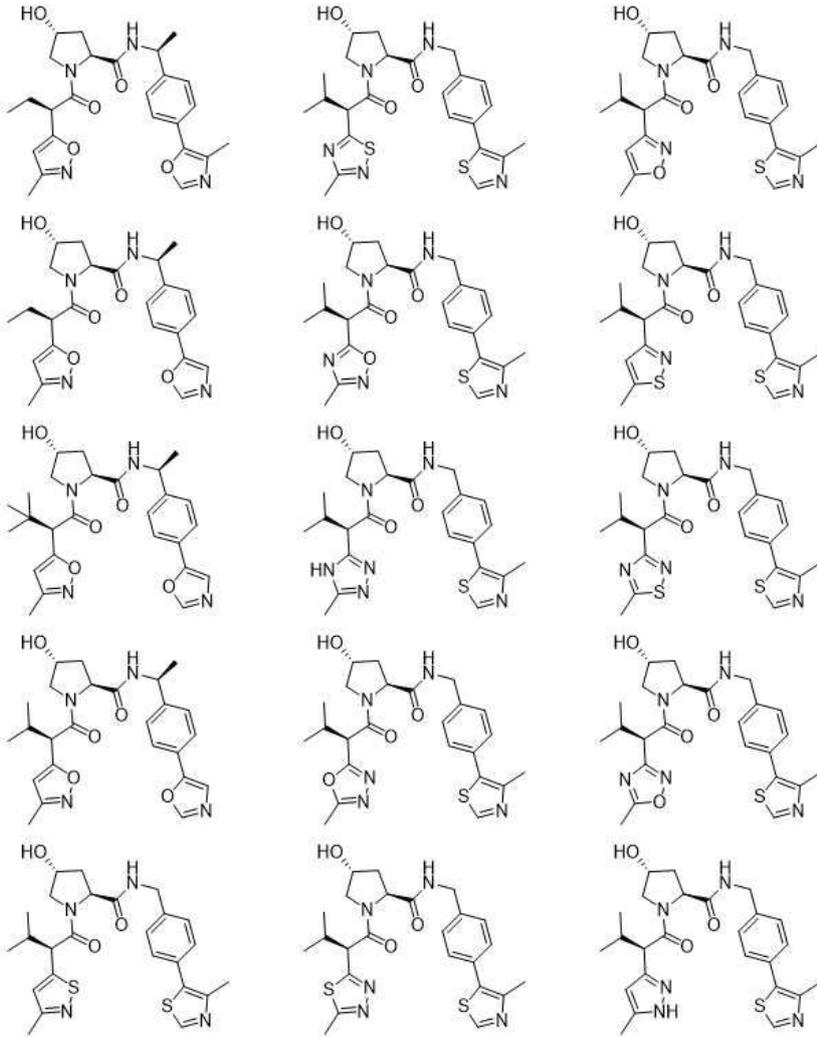
[1297]



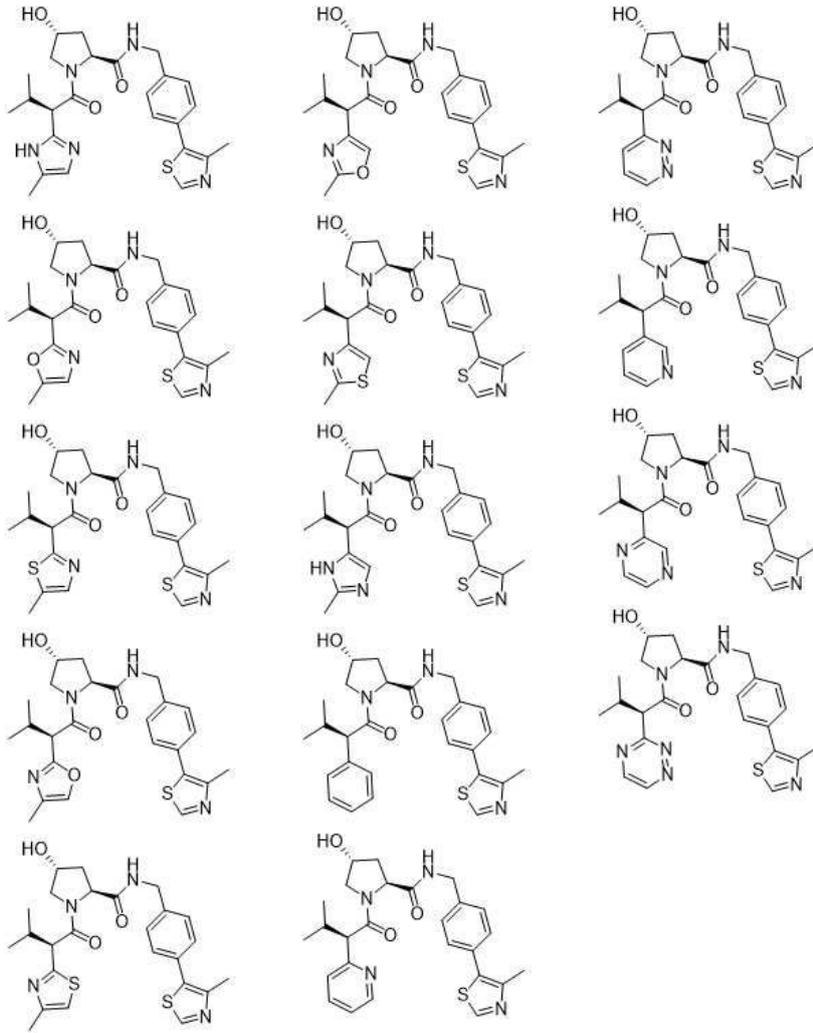
[1298]



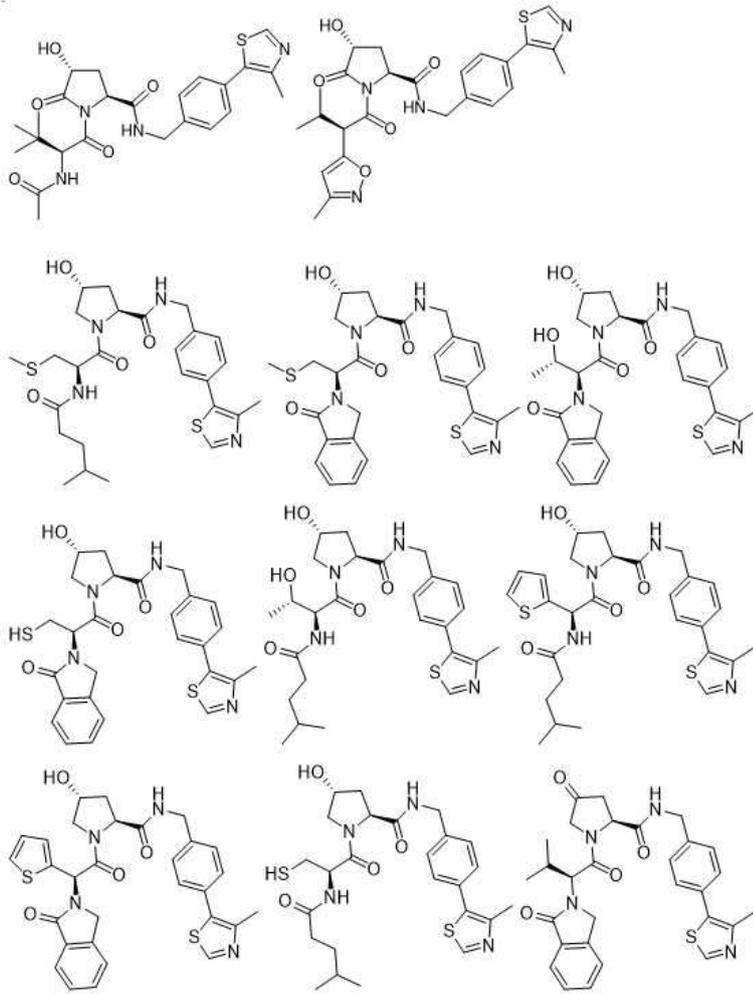
[1299]



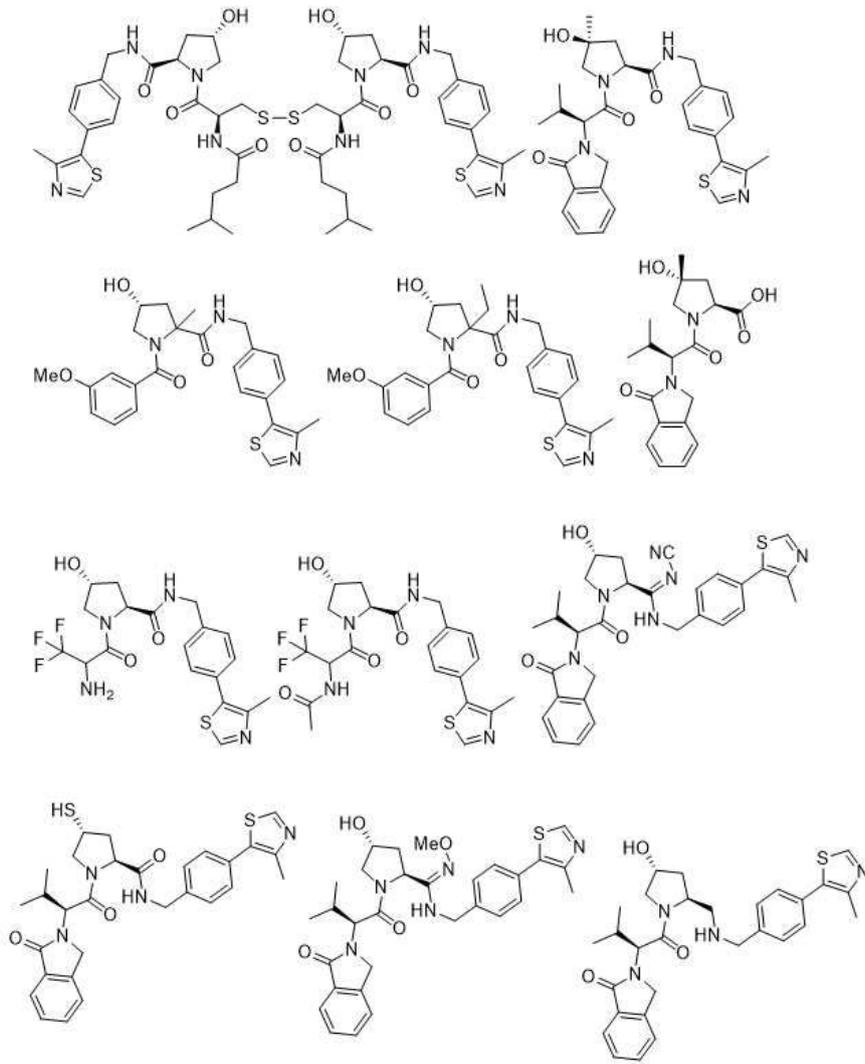
[1300]



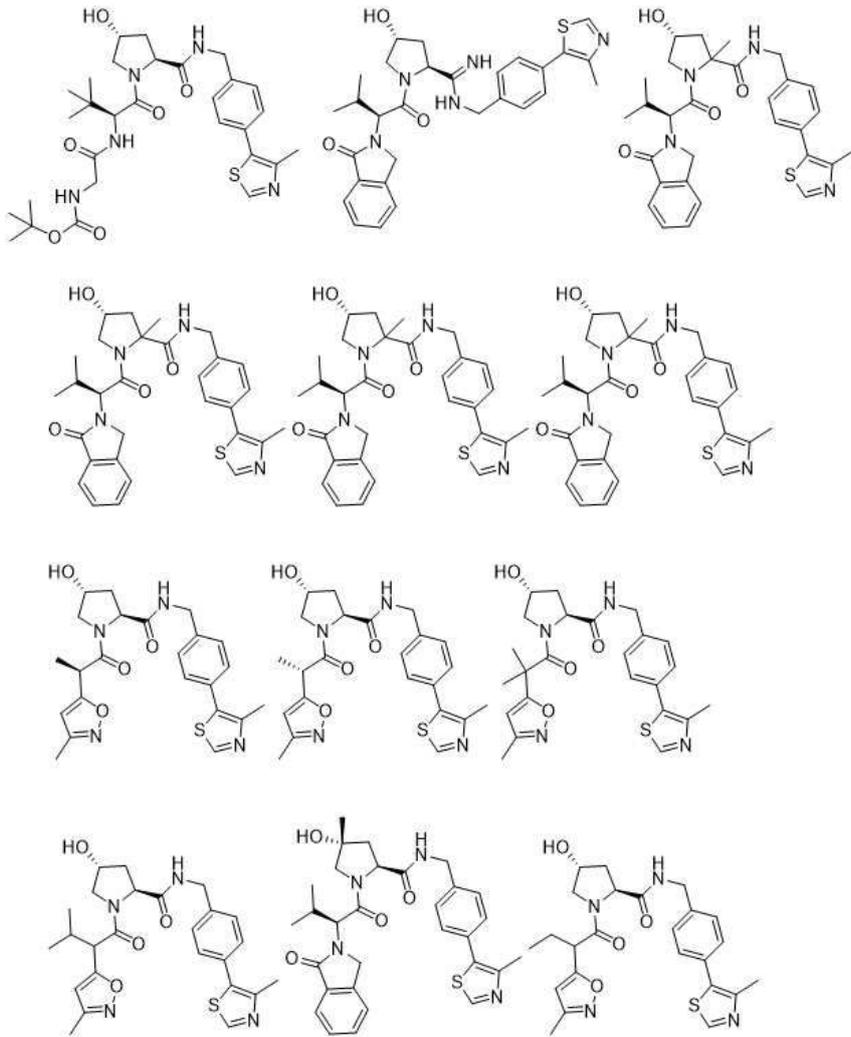
[1301]



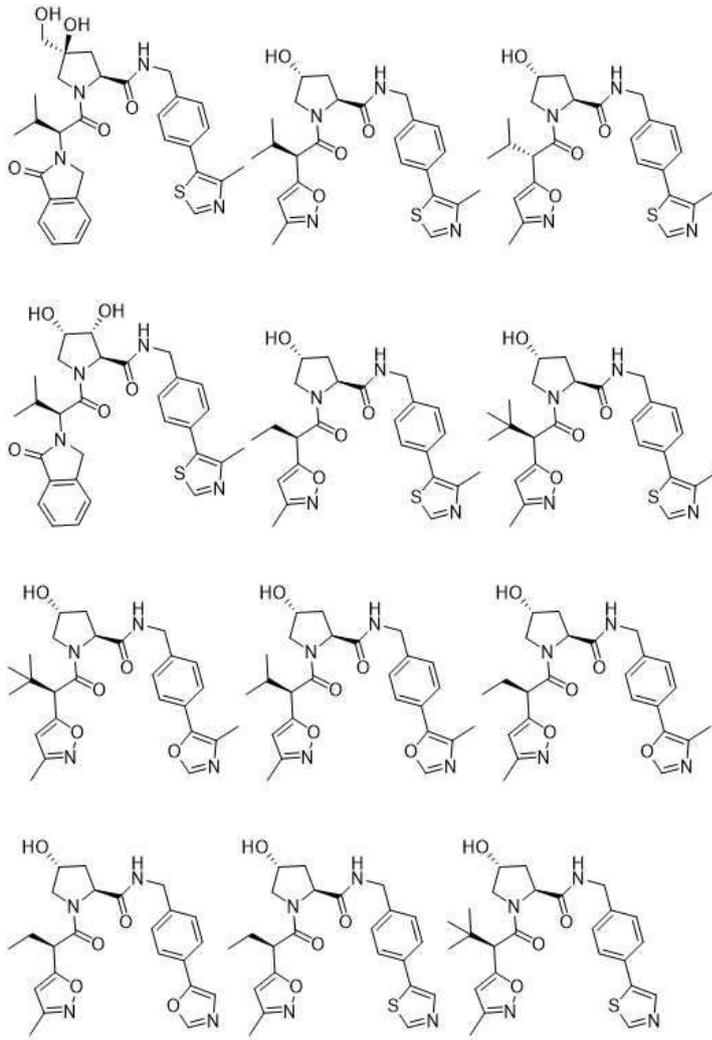
[1302]



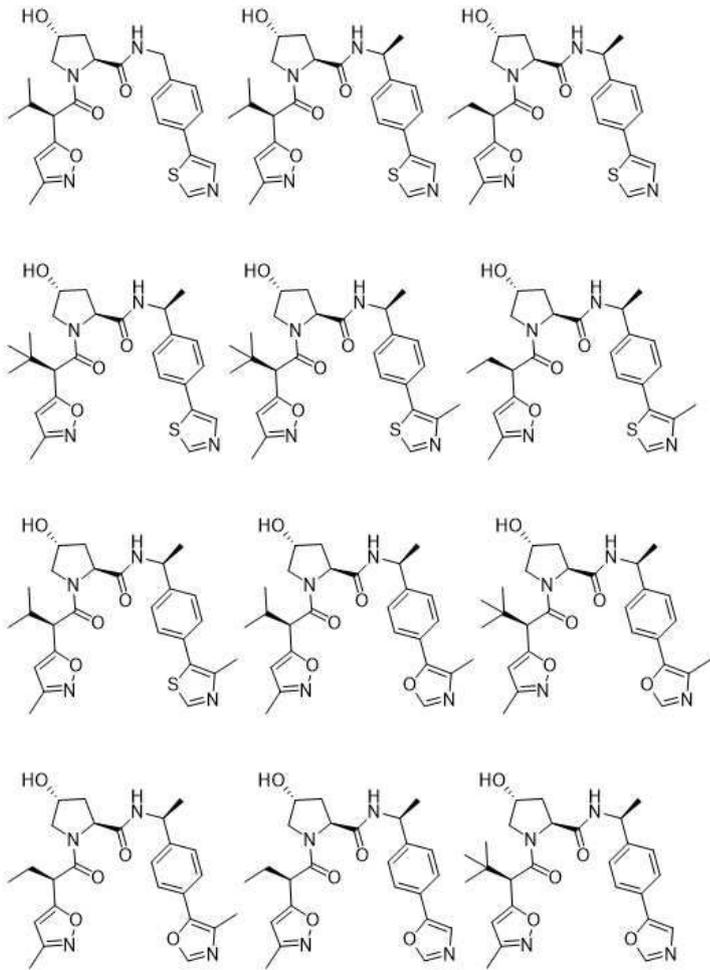
[1303]



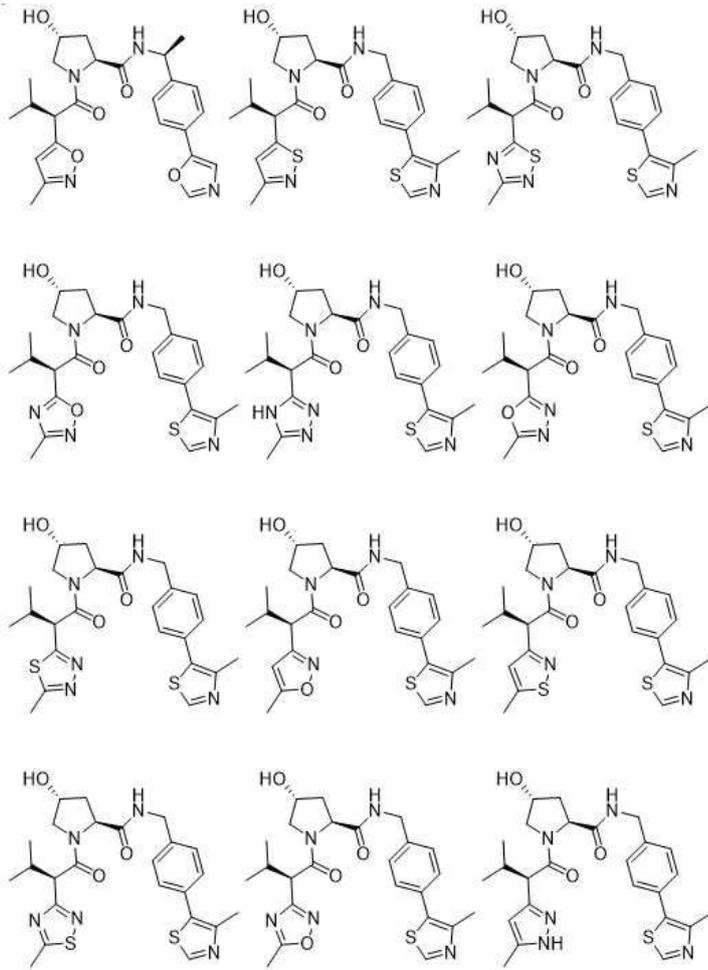
[1304]



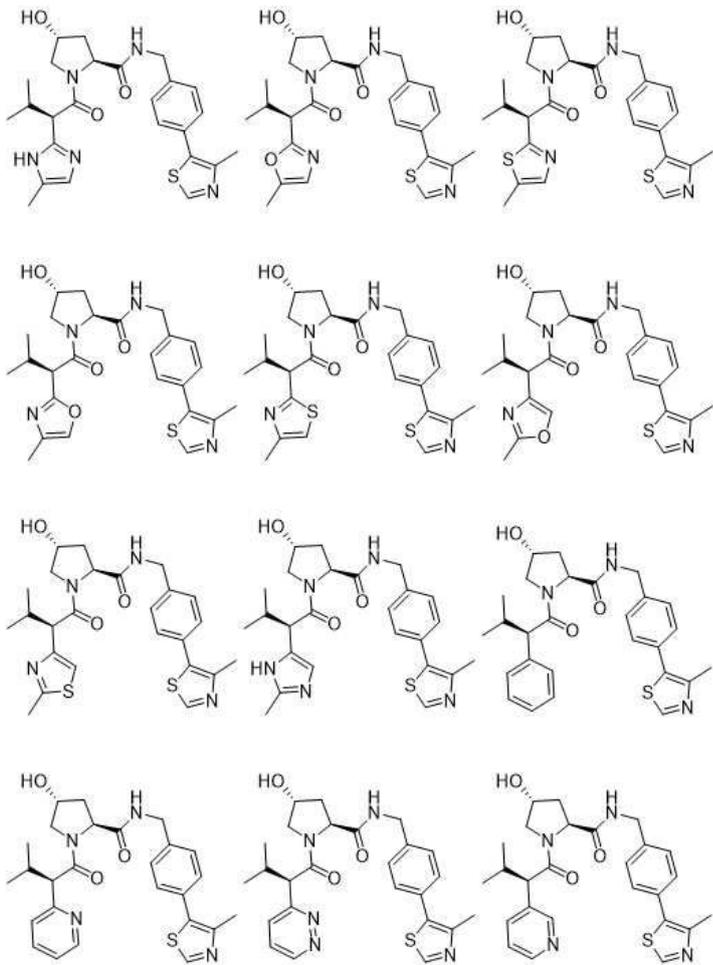
[1305]



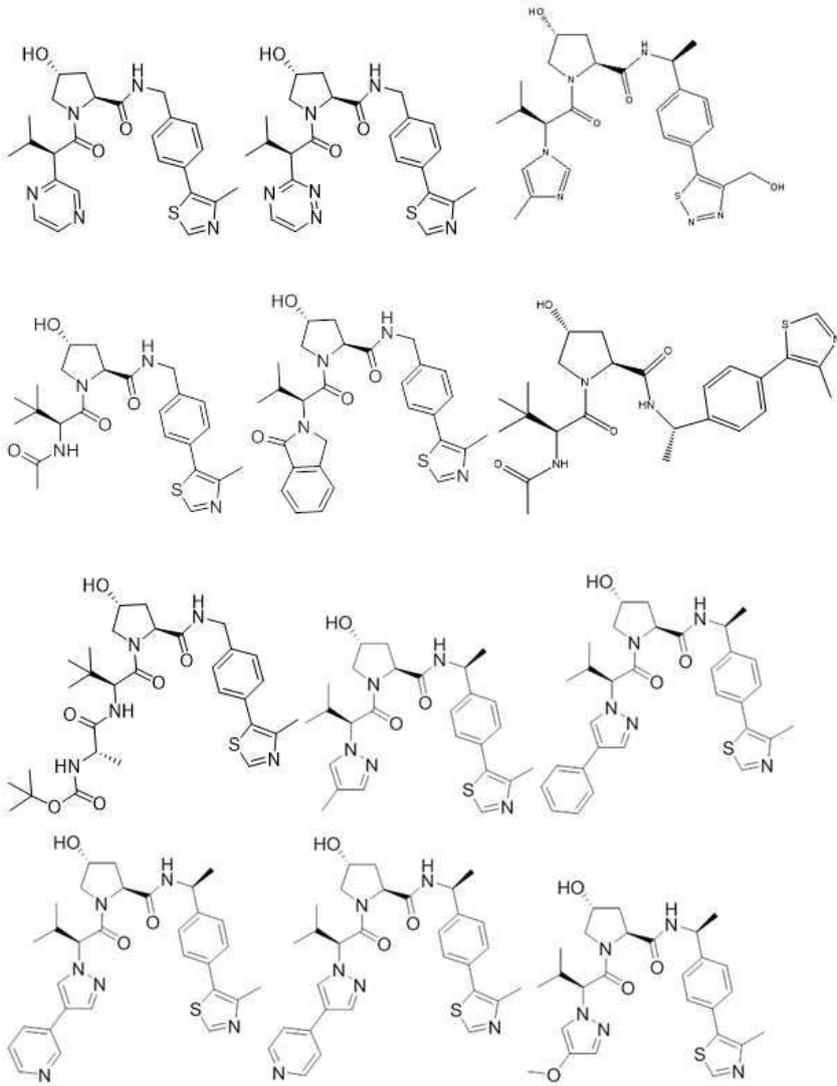
[1306]



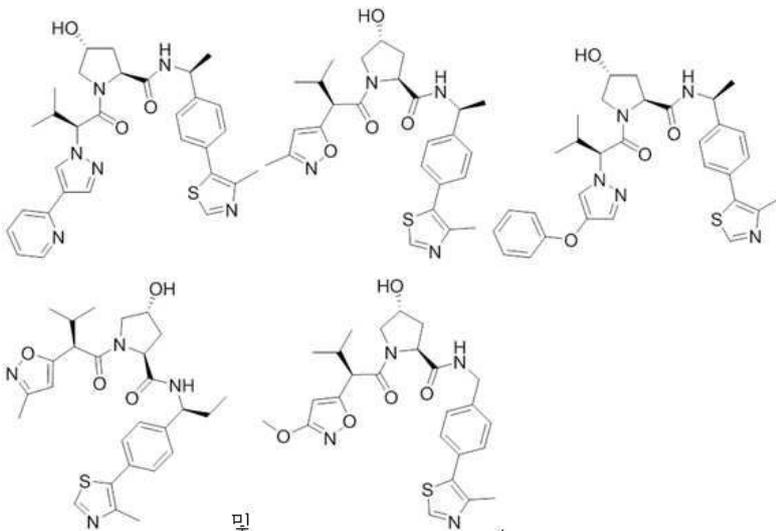
[1307]



[1308]



[1309]



[1310]

[1311] 여기서, VLM은, 본원에 기술된 바와 같이, 선택적으로 아민, 에스테르, 에테르, 알킬 또는 알콕시와 같은 임의의 적절한 작용기를 통해, 예를 들어 아릴, 헤테로아릴, 페닐, 또는 인돌기의 페닐을 포함하는 임의의 적절한 위치에서, PTM에 연결될 수 있다.

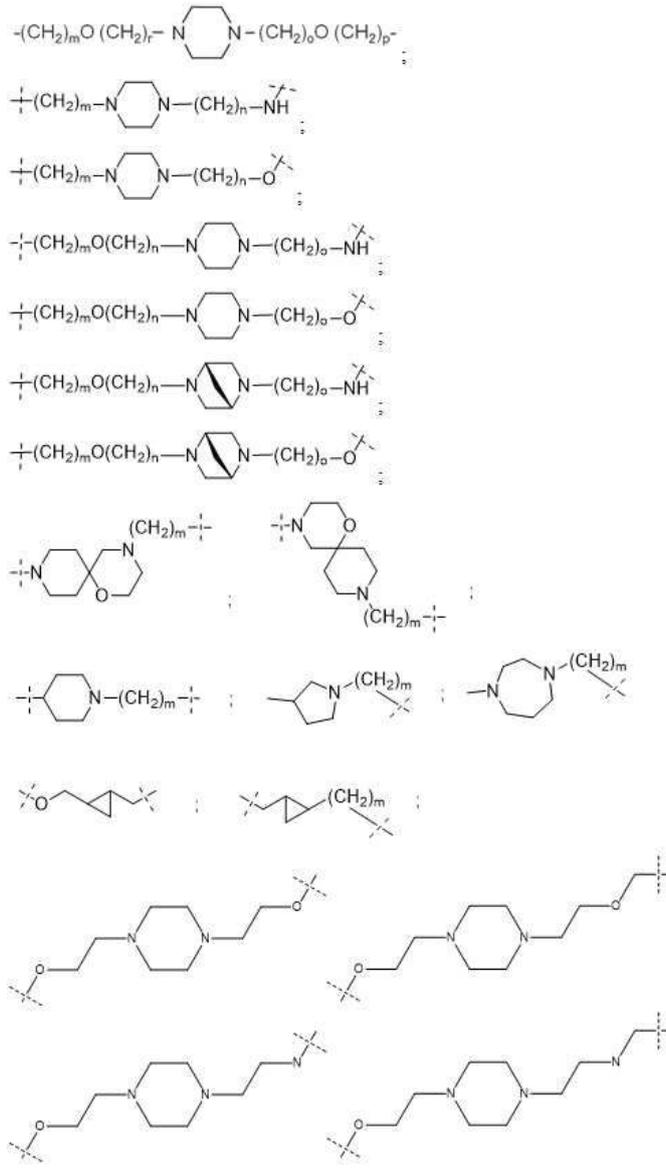
[1312] **예시적인 연결기:**

- [1313] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 화학적 연결기(L)를 통해 하나 이상의 ULM(예를 들어, CLM, VLM, MLM, ILM, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나)에 화학적으로 연결되거나 결합된 하나 이상의 PTM을 포함한다. 소정의 구현예에서, 연결기 L은 하나 이상의 공유 결합된 구조 단위(예를 들어, $-A_1^L(A^L)_q-$ 또는 $-(A^L)_q-$)를 포함하는 기이다(여기에서 A_1 은 PTM에 결합되는 기이고, $(A^L)_q$ 는 ULM에 결합되는 기임).
- [1314] 소정의 구현예에서, 연결기 L은 $-(A^L)_q-$ 로부터 선택된다:
- [1315] $(A^L)_q$ 는 ULM, PTM 잔기, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결되는 기이고;
- [1316] 연결기의 q는 1 이상의 정수이고;
- [1317] 각각의 A^L_q 는, 결합, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO₂, NR^{L3}, SO₂NR^{L3}, SONR^{L3}, CONR^{L3}, NR^{L3}CONR^{L4}, NR^{L3}SO₂NR^{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(=CNO₂)NR^{L4}, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₁ 시클로알킬, 0 내지 9개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C₅₋₁₃ 스피로시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C₃₋₁₁헤테로시클릴, 0 내지 8개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 C₅₋₁₃ 스피로헤테로시클로알킬, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 아릴, 0 내지 6개의 R^{L1} 및/또는 R^{L2}기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군(여기에서, R^{L1} 또는 R^{L2}는, 각각 독립적으로 또 다른 기와 선택적으로 연결되어 0 내지 4개의 R^{L5}기로 선택적으로 치환된 시클로알킬 및/또는 헤테로시클릴 잔기를 형성함)으로부터 독립적으로 선택되고;
- [1318] R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} 및 R^{L5}은 각각 독립적으로, H, 할로, C₁₋₈알킬, OC₁₋₈알킬, SC₁₋₈알킬, NHC₁₋₈알킬, N(C₁₋₈알킬)₂, C₃₋₁₁시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C₃₋₁₁헤테로시클릴, OC₁₋₈시클로알킬, SC₁₋₈시클로알킬, NHC₁₋₈시클로알킬, N(C₁₋₈시클로알킬)₂, N(C₁₋₈시클로알킬)(C₁₋₈알킬), OH, NH₂, SH, SO₂C₁₋₈알킬, P(O)(OC₁₋₈알킬)(C₁₋₈알킬), P(O)(OC₁₋₈알킬)₂, CC-C₁₋₈알킬, CCH, CH=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=CH(C₁₋₈알킬), C(C₁₋₈알킬)=C(C₁₋₈알킬)₂, Si(OH)₃, Si(C₁₋₈알킬)₃, Si(OH)(C₁₋₈알킬)₂, COC₁₋₈알킬, CO₂H, 할로젠, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, NO₂, SF₅, SO₂NHC₁₋₈알킬, SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, SONHC₁₋₈알킬, SON(C₁₋₈알킬)₂, CONHC₁₋₈알킬, CON(C₁₋₈알킬)₂, N(C₁₋₈알킬)CONH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)CON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH(C₁₋₈알킬), NHCON(C₁₋₈알킬)₂, NHCONH₂, N(C₁₋₈알킬)SO₂NH(C₁₋₈알킬), N(C₁₋₈알킬)SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, NH SO₂NH(C₁₋₈알킬), NH SO₂N(C₁₋₈알킬)₂, NH SO₂NH₂임.
- [1319] 특정 구현예에서, 연결기의 q는 0 이상의 정수이다. 특정 구현예에서, q는 1 이상의 정수이다.
- [1320] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 2보다 큰 경우, $(A^L)_q$ 는 ULM에 연결되는 기이고, A^L_1 및 $(A^L)_q$ 는 연결기(L)의 구조 단위를 통해 연결된다.
- [1321] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 2인 경우, $(A^L)_q$ 는 A^L_1 및 ULM에 연결된 기이다.
- [1322] 특정 구현예에서, 예를 들어, 연결기의 q가 1인 경우, 연결기 L의 구조는 $-A^L_1-$ 이고, A^L_1 은 ULM 잔기 및 PTM 잔기에 연결된 기이다.
- [1323] 특정 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:
- [1324] $-NR(CH_2)_n-(\text{저급 알킬})-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{저급 알콕실})-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{저급 알콕실})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{저급 알콕실})-(\text{저급 알킬})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{시클로알킬})-(\text{저급 알킬})-OCH_2-$, $-NR(CH_2)_n-(\text{헤테로 시클로알킬})-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{저급 알킬})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-(\text{헤테로 시클로알킬})-O-CH_2-$, $-NR(CH_2CH_2O)_n-\text{아릴}-O-CH_2-$,

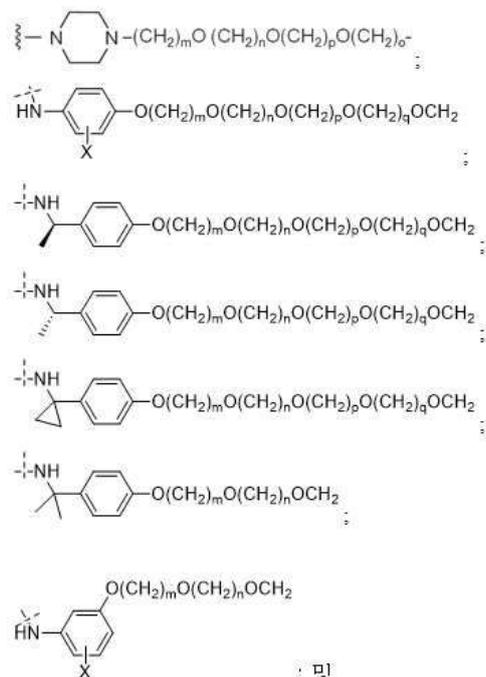
$-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{헤테로 아릴})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{시클로 알킬})-\text{O}-(\text{헤테로 아릴})-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{시클로 알킬})-\text{O}-\text{아릴}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{저급 알킬})-\text{NH}-\text{아릴}-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-(\text{저급 알킬})-\text{O}-\text{아릴}-\text{CH}_2$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{시클로알킬}-\text{O}-\text{아릴}-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{시클로알킬}-\text{O}-(\text{헤테로 아릴})-$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-(\text{시클로알킬})-\text{O}-(\text{헤테로고리})-\text{CH}_2$, $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n-(\text{헤테로고리})-(\text{헤테로고리})-\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2)-(\text{헤테로고리})-\text{CH}_2$;

- [1325] 여기서,
- [1326] 연결기의 n은 0 내지 10일 수 있고;
- [1327] 연결기의 R은 H, 저급 알킬일 수 있고;
- [1328] 연결기의 R1 및 R2는 연결 N을 갖는 고리를 형성할 수 있다.
- [1329] 특정 구현예에서, 연결기(L)는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 일반적인 구조로 나타내어지는 기를 포함한다:
- [1330] $-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$,
- [1331] $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$,
- [1332] $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$;
- [1333] $-\text{N}(\text{R})-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$;
- [1334] $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$;

[1335] $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{O}(\text{CH}_2)_o-\text{O}(\text{CH}_2)_p-\text{O}(\text{CH}_2)_q-\text{O}(\text{CH}_2)_r-\text{OCH}_2-$;

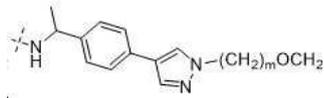


[1336]



[1337]

; 및



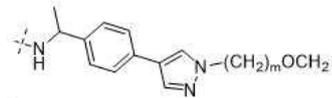
[1338] , 여기에서,

[1339] 연결기의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20이고;

[1340] 위의 수가 0일 경우, N-O 또는 O-O 결합은 없고;

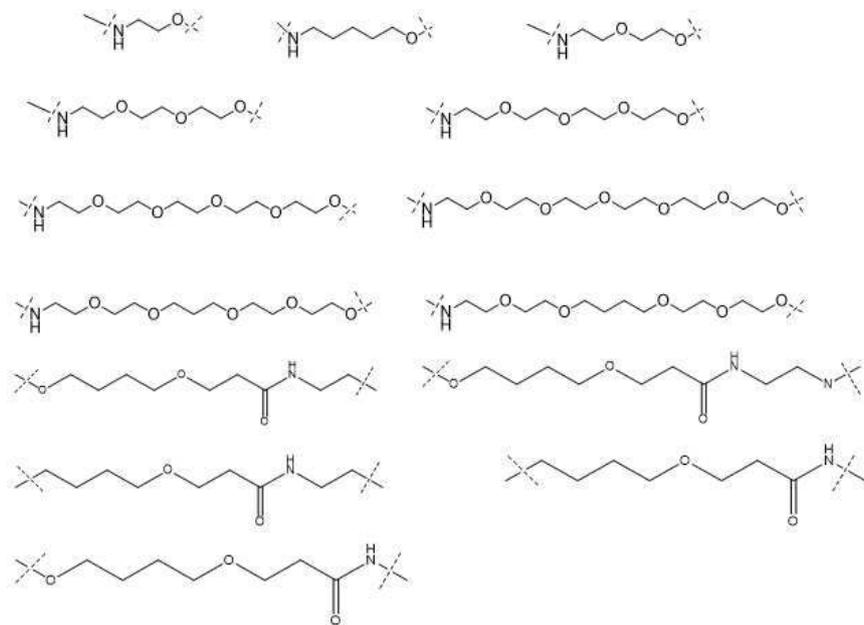
[1341] 연결기의 R은 H, 메틸 및 에틸이고;

[1342] 연결기의 X는 H 및 F이며;

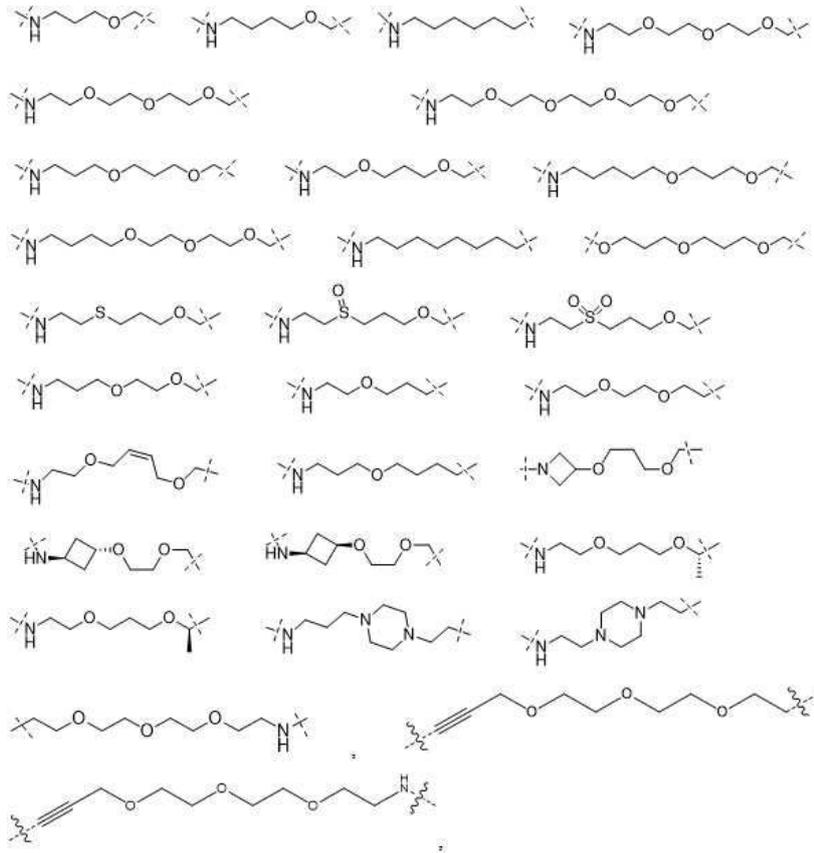


[1343]

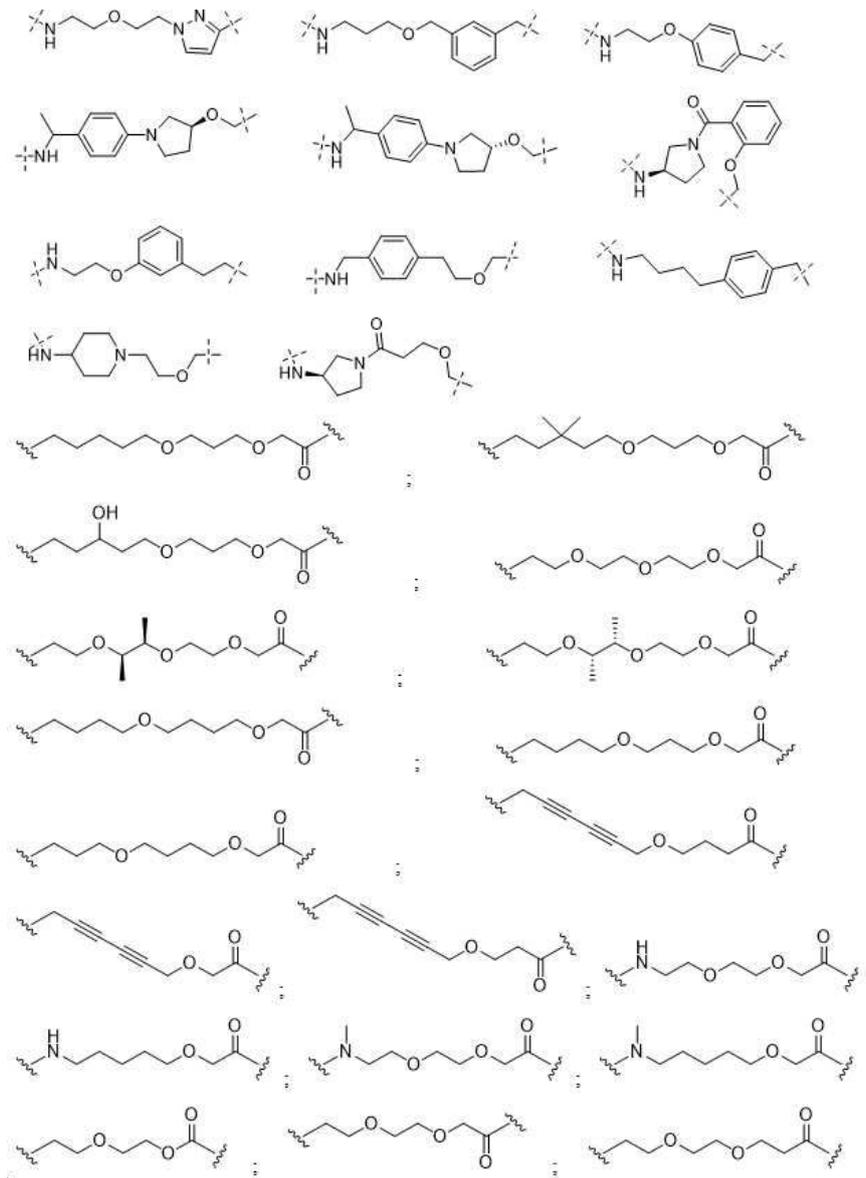
[1344] 연결기의 m은 2, 3, 4, 5일 수 있고,



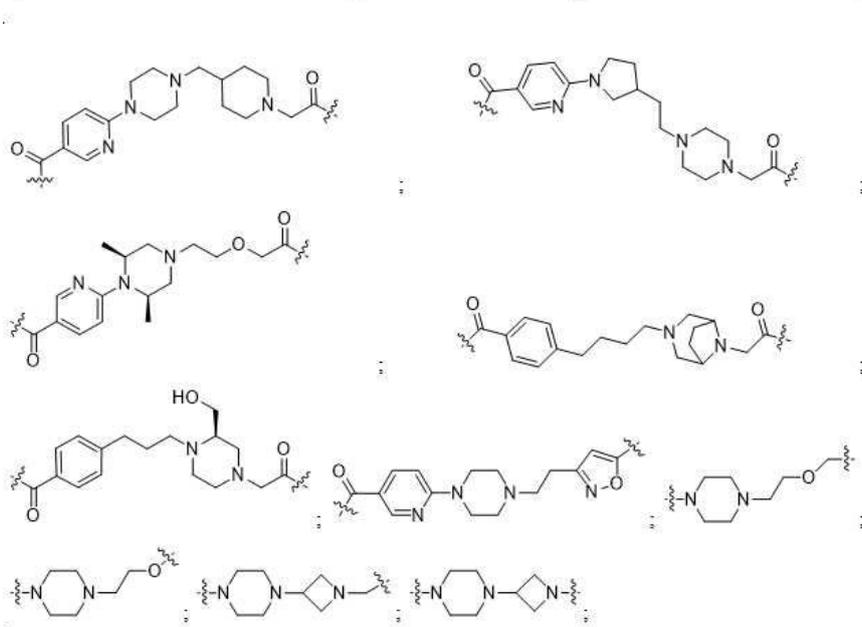
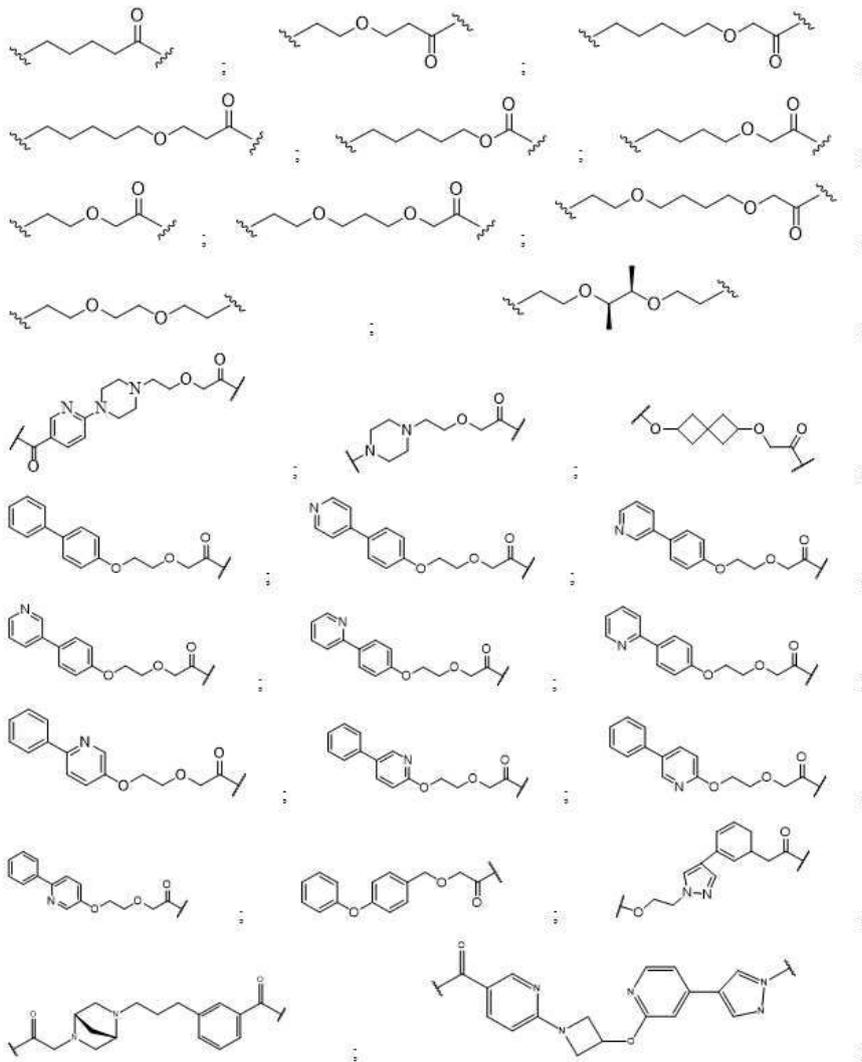
[1345]

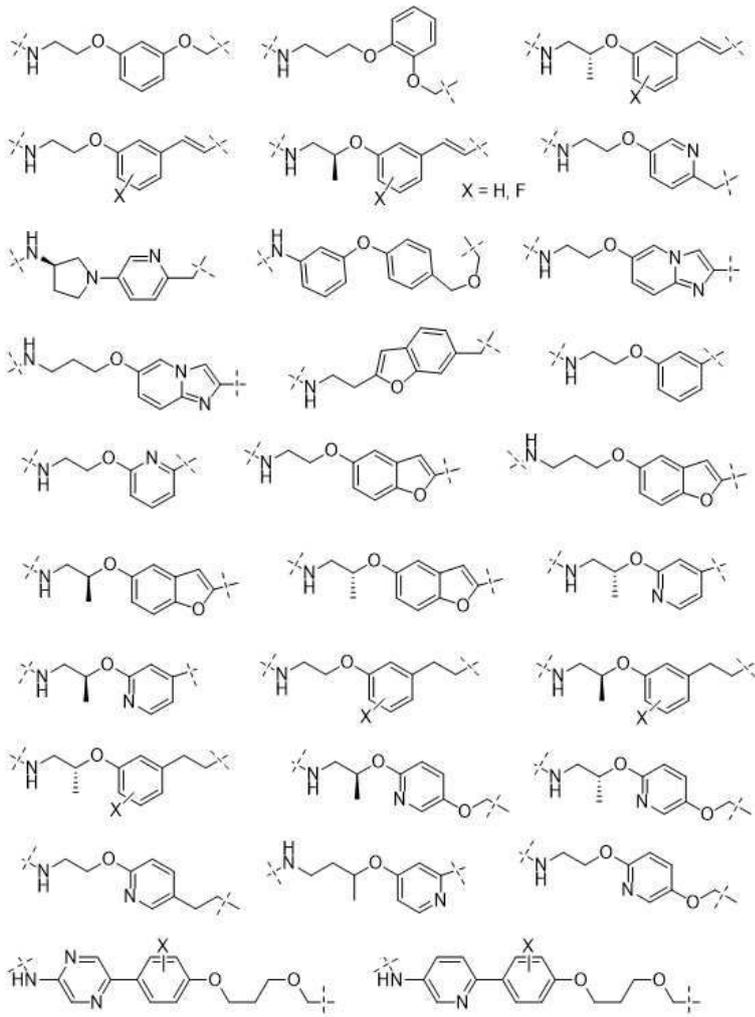


[1346]

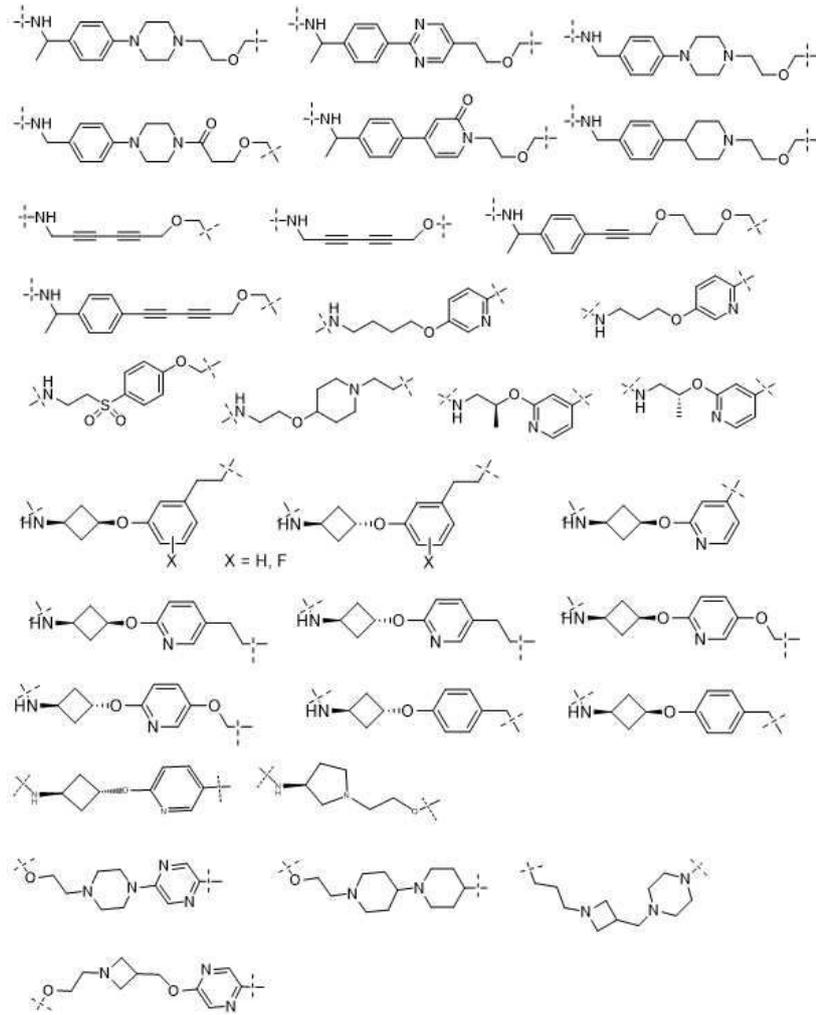


[1347]

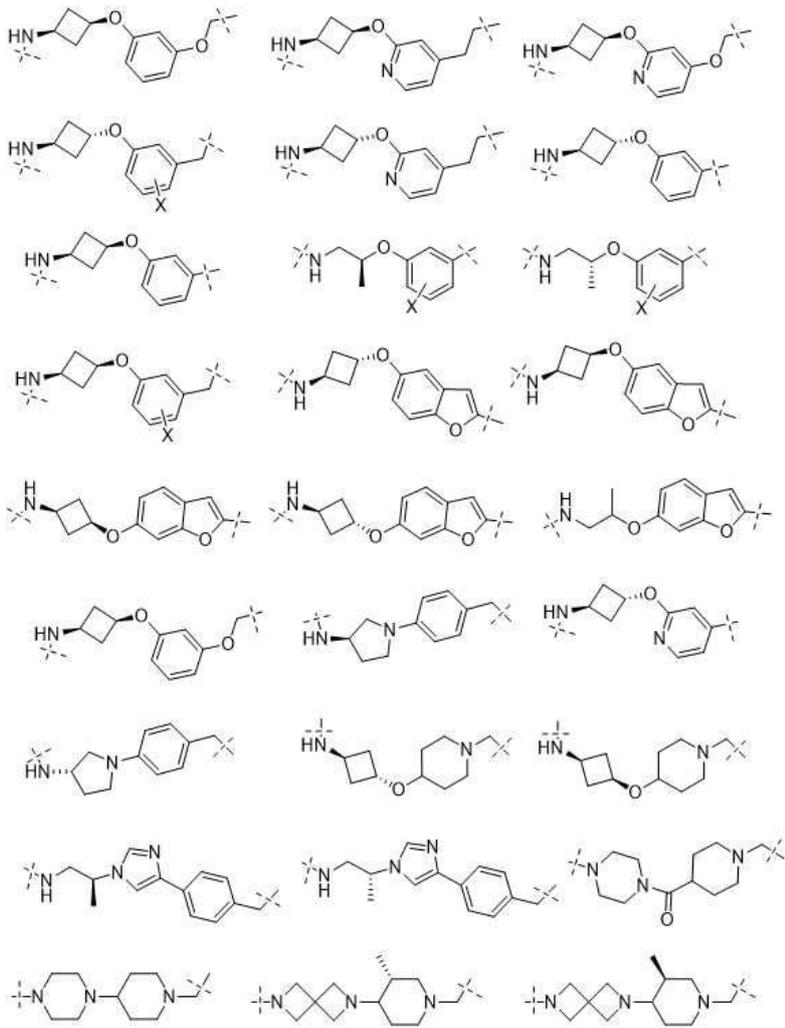




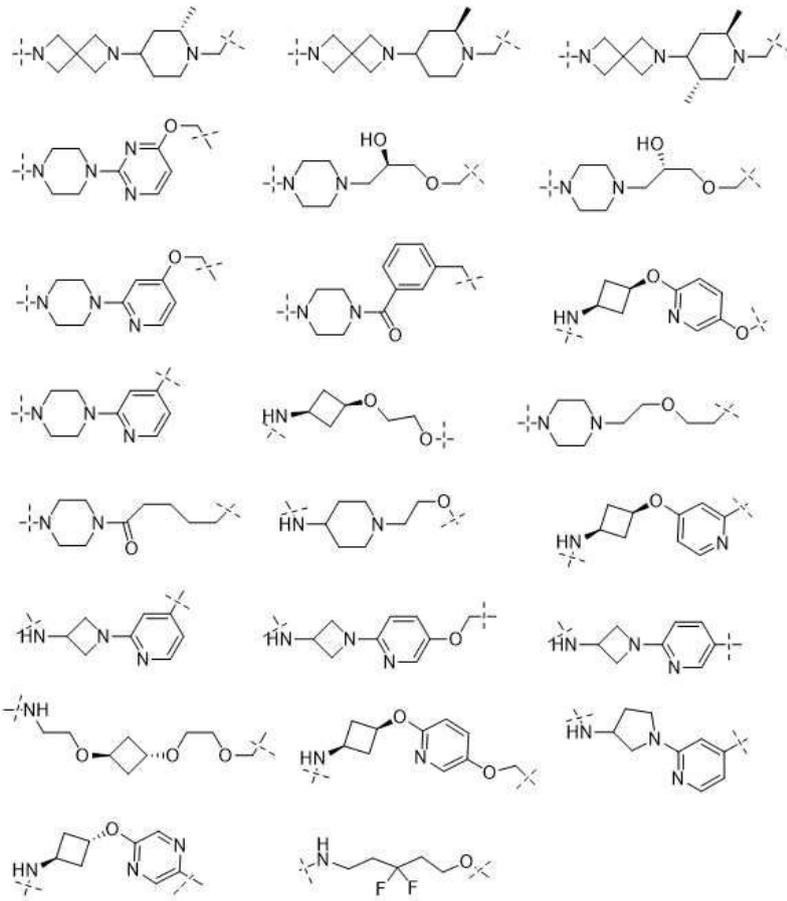
[1350]



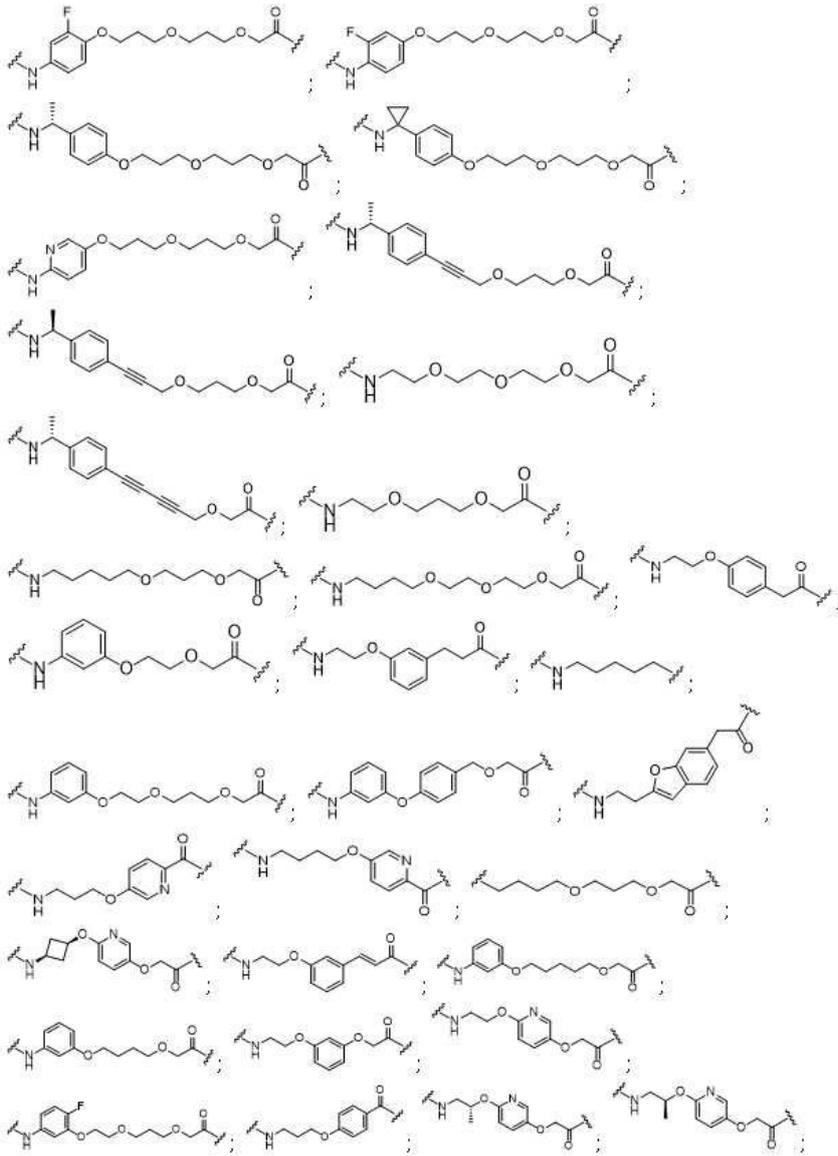
[1351]



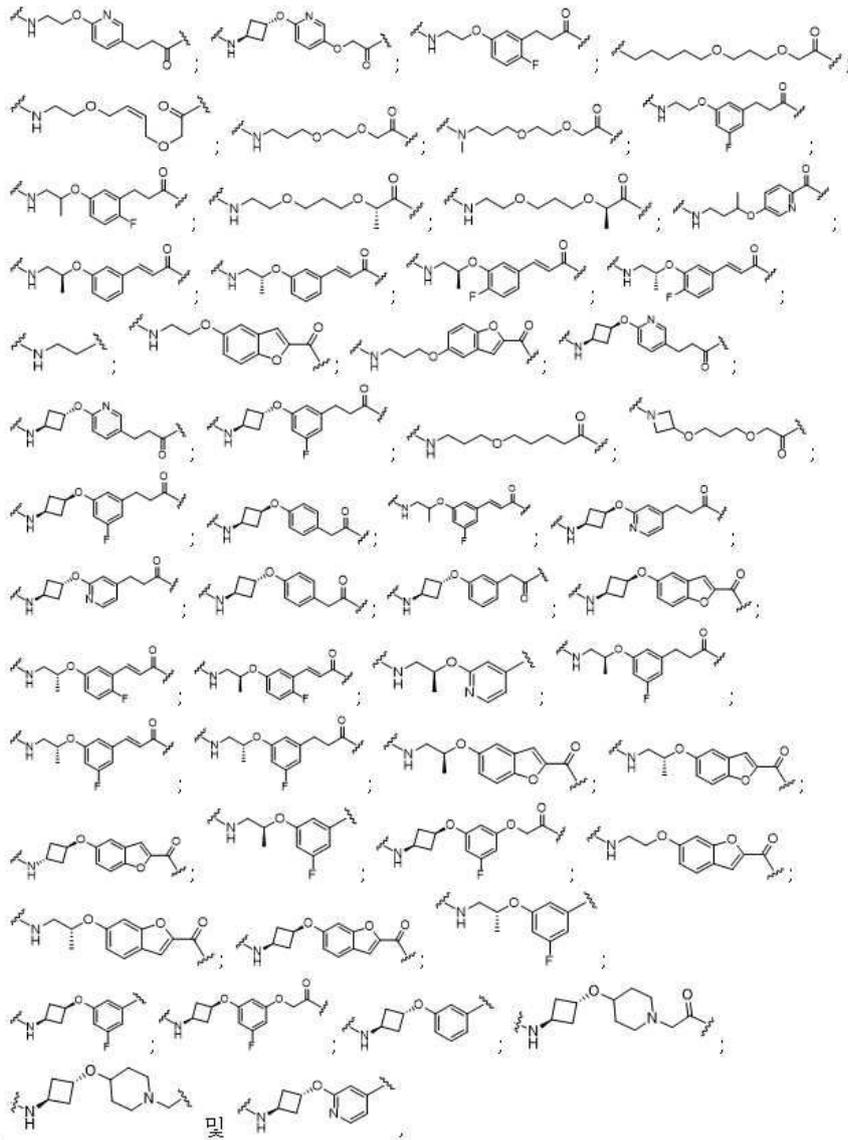
[1352]



[1353]



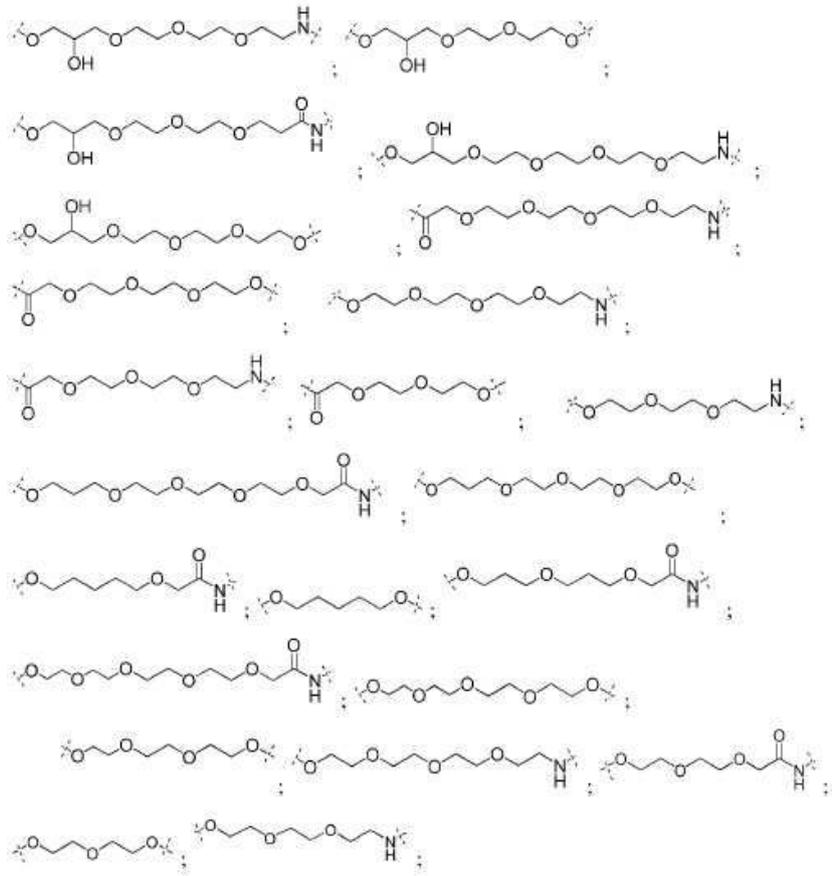
[1356]



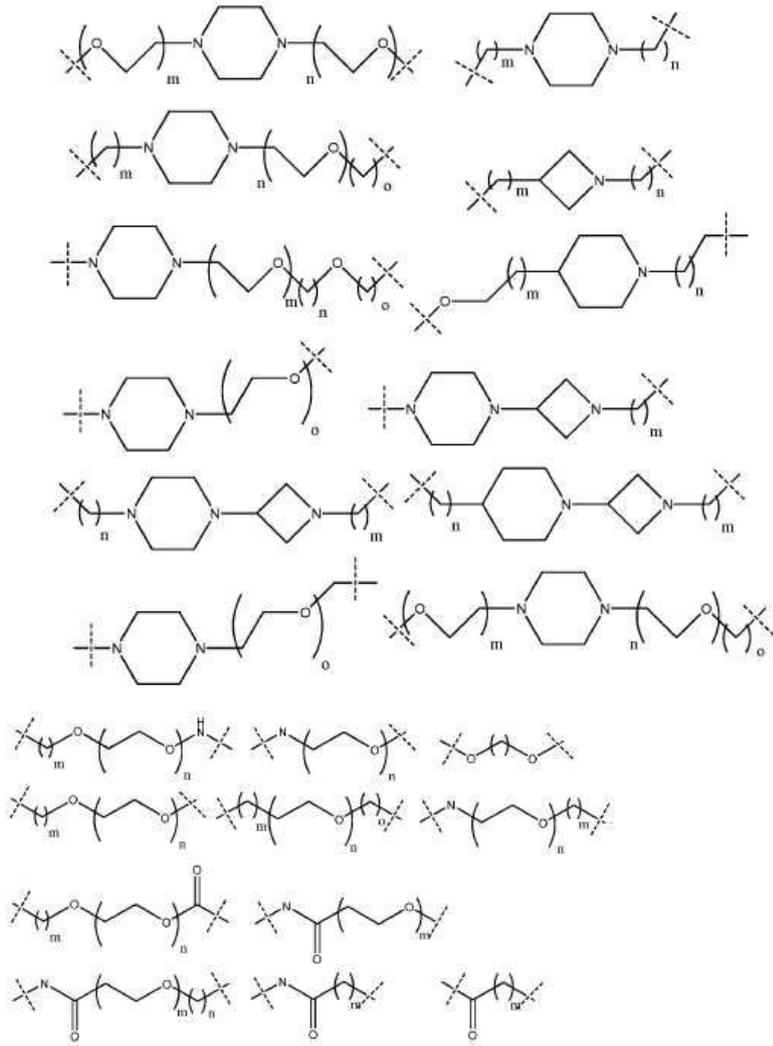
[1357]

[1358]

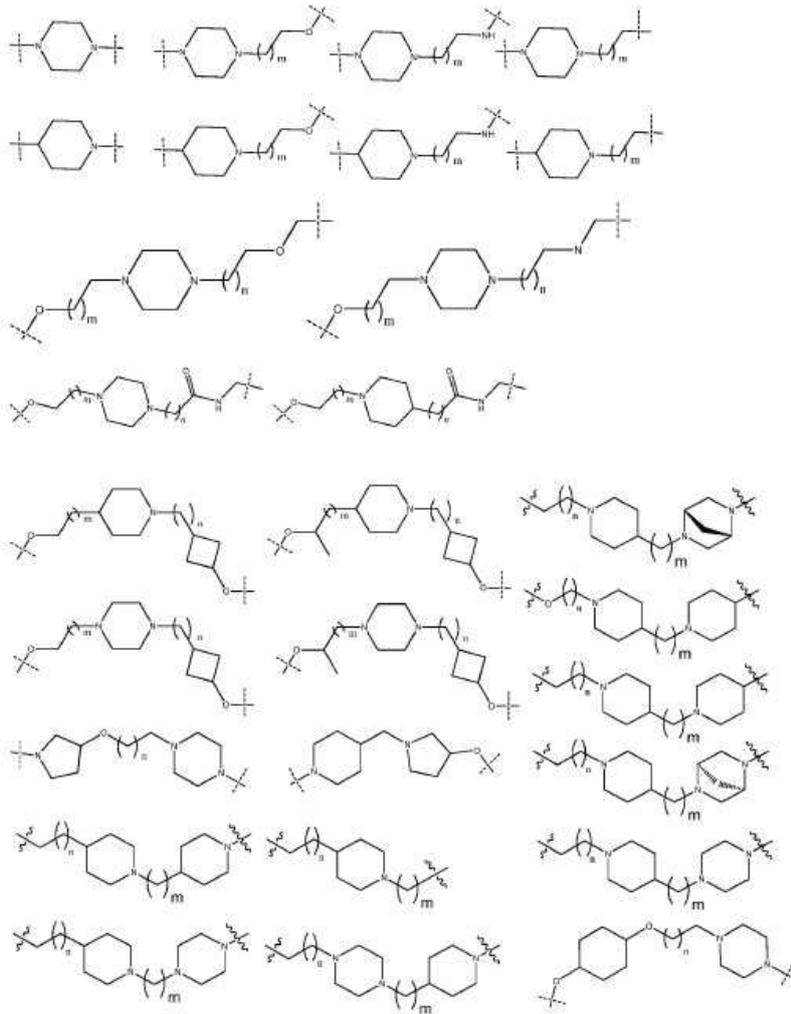
(여기에서, 각각의 m 및 n은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택됨).



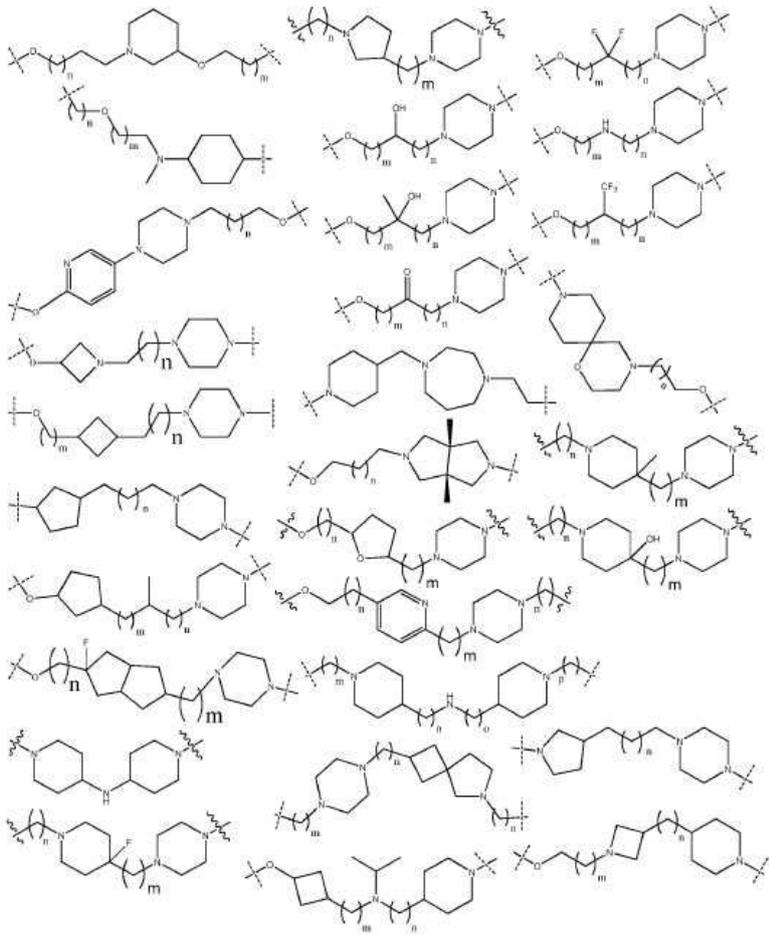
[1363]



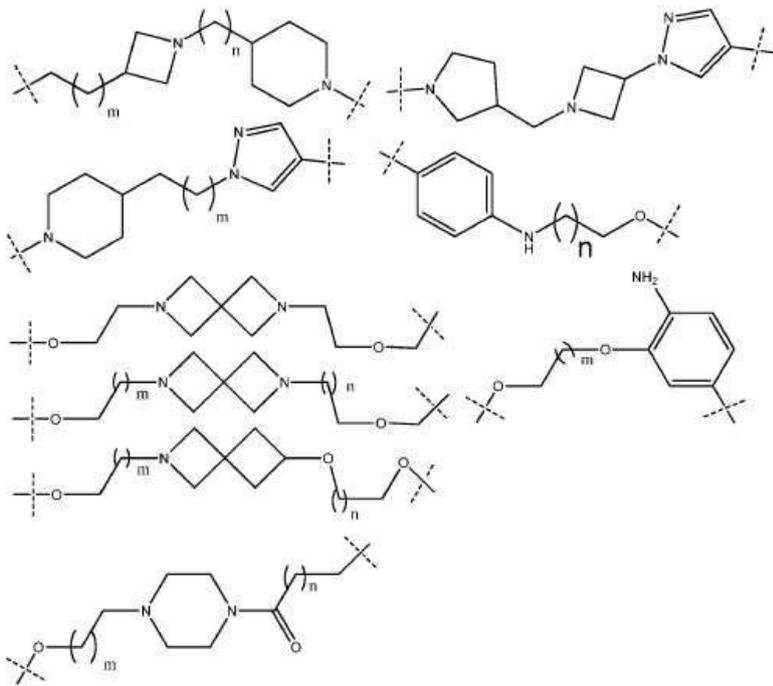
[1364]



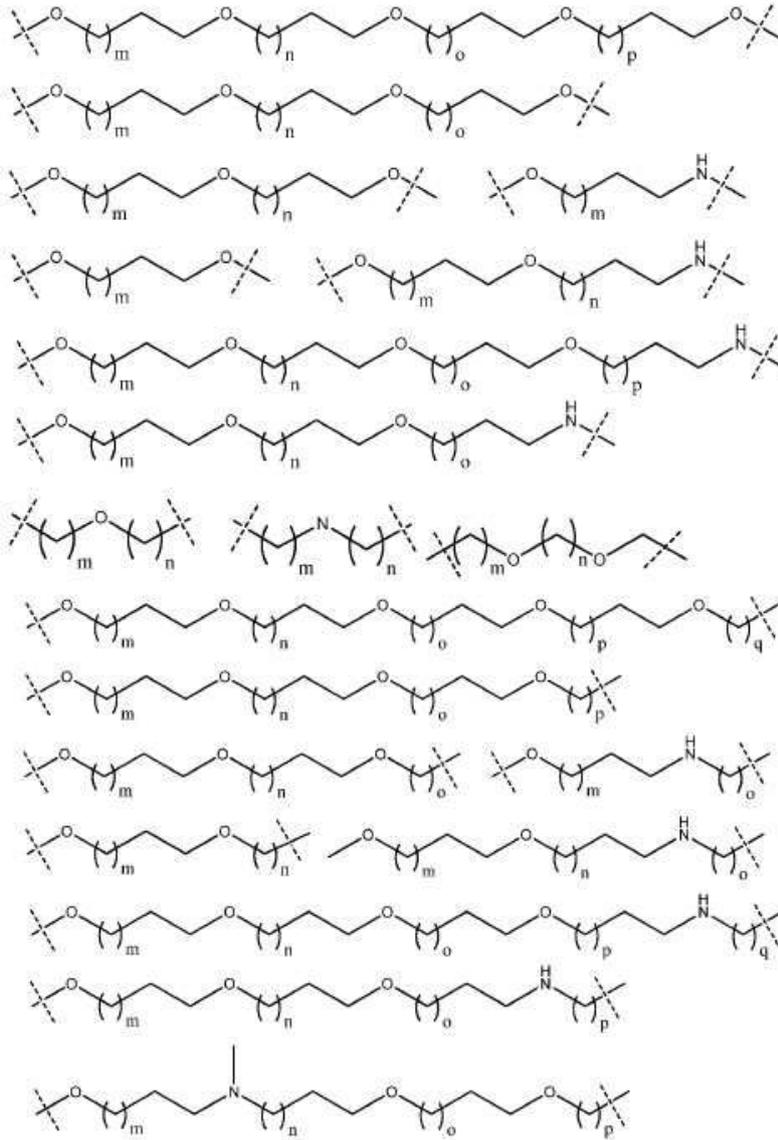
[1365]



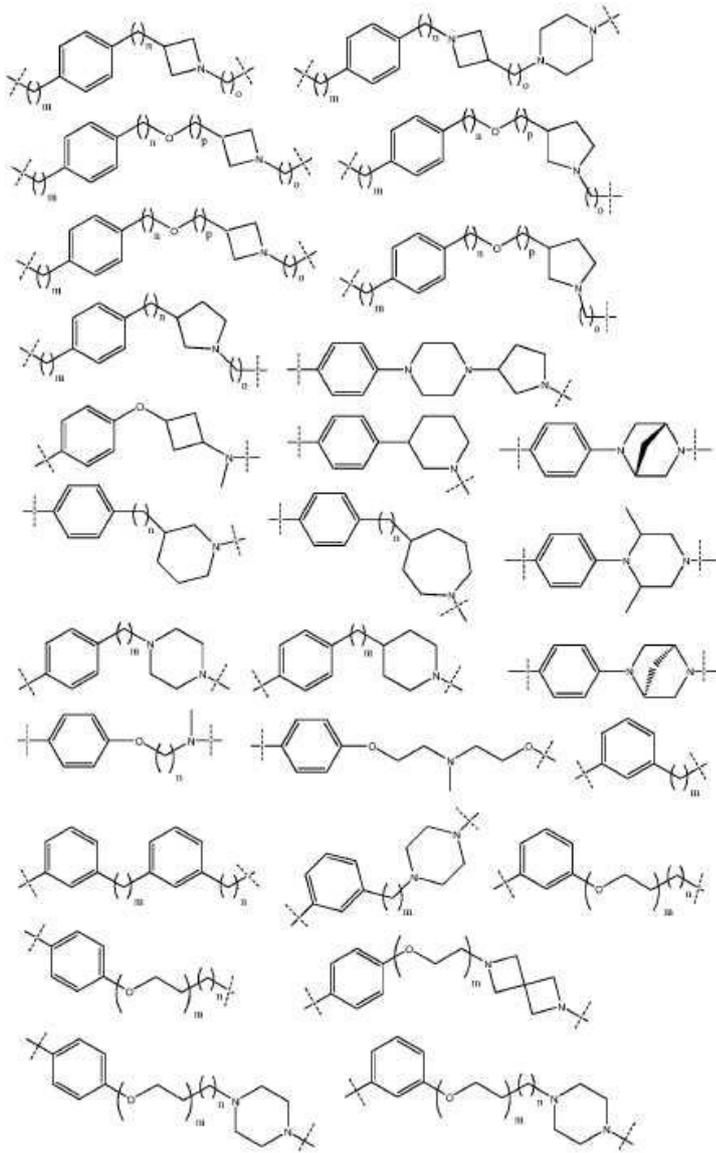
[1366]



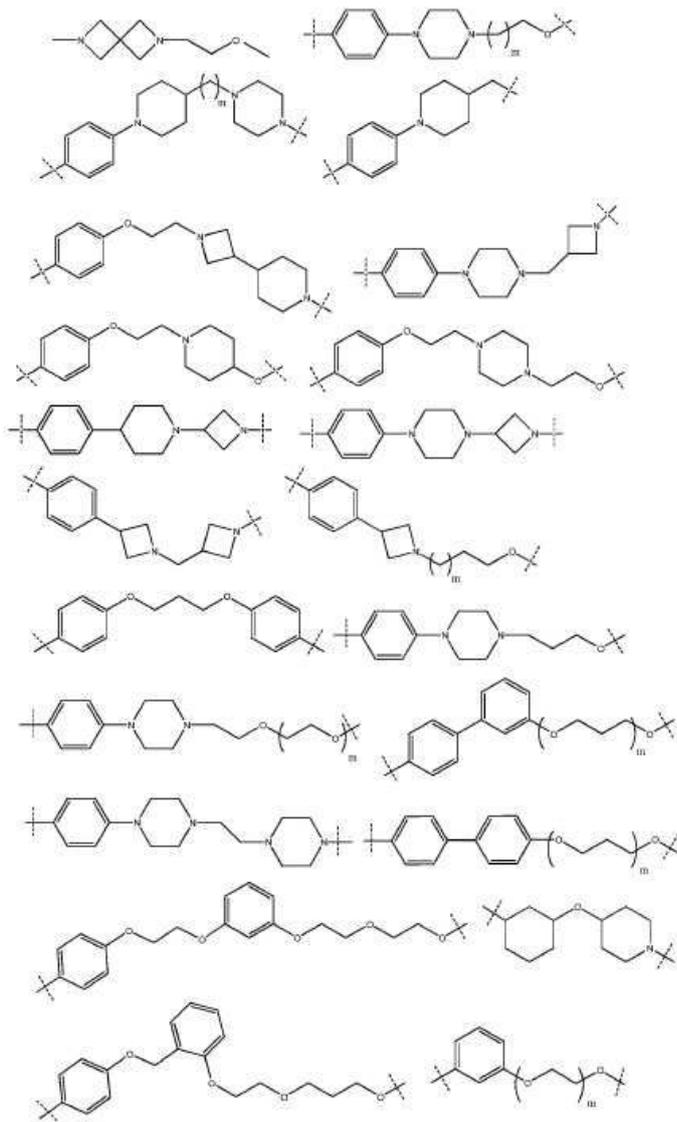
[1367]



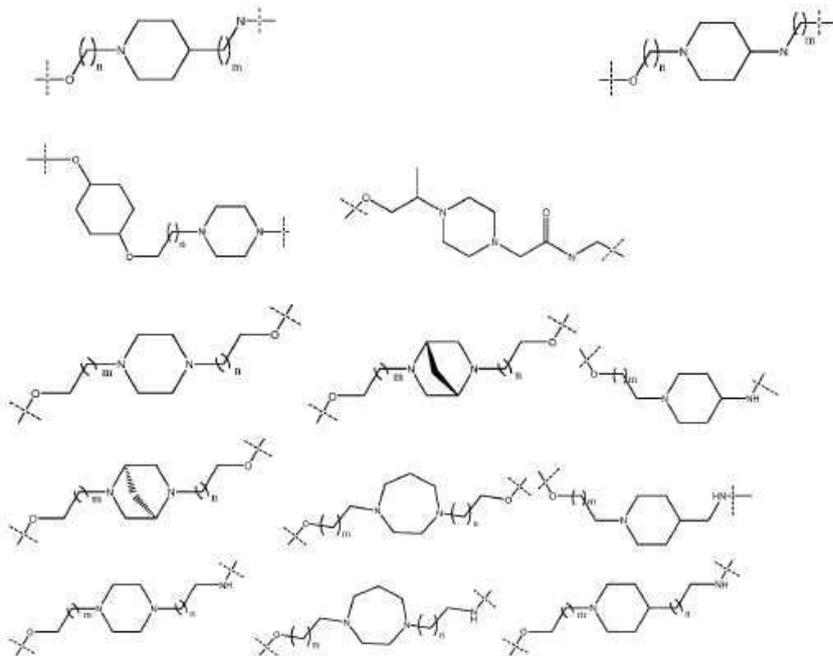
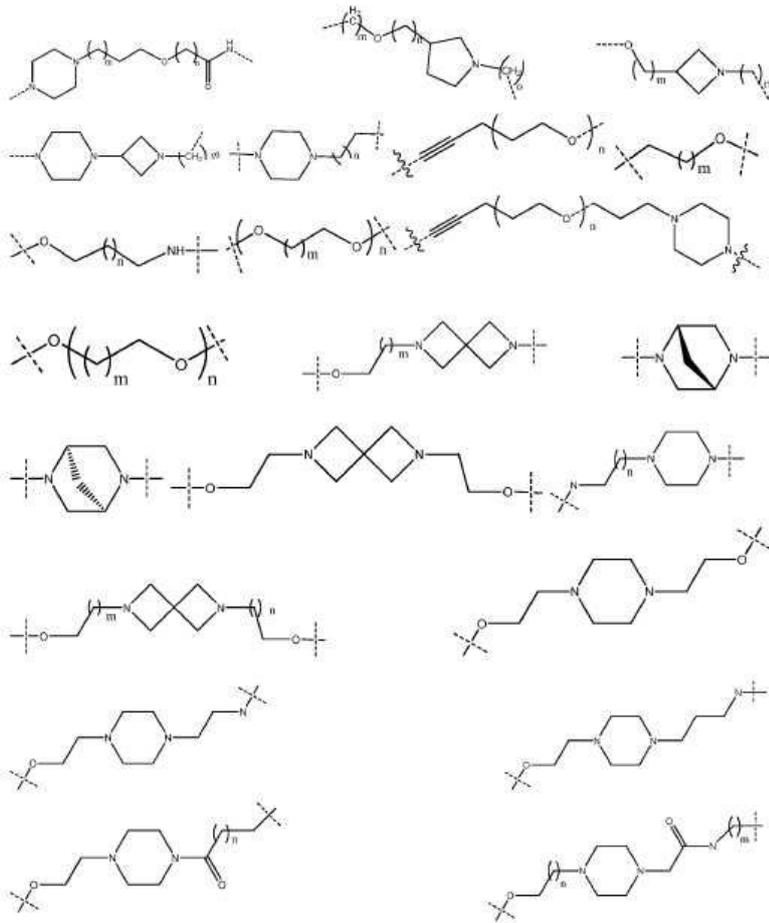
[1370]

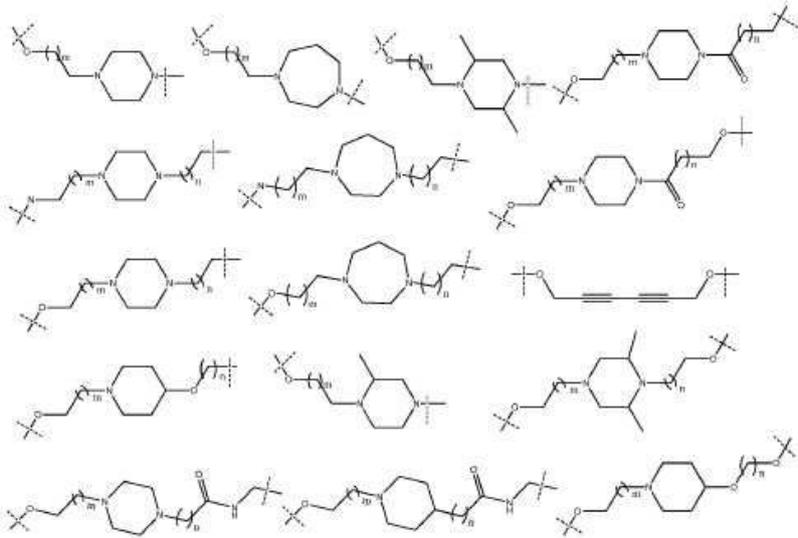


[1371]



[1372]

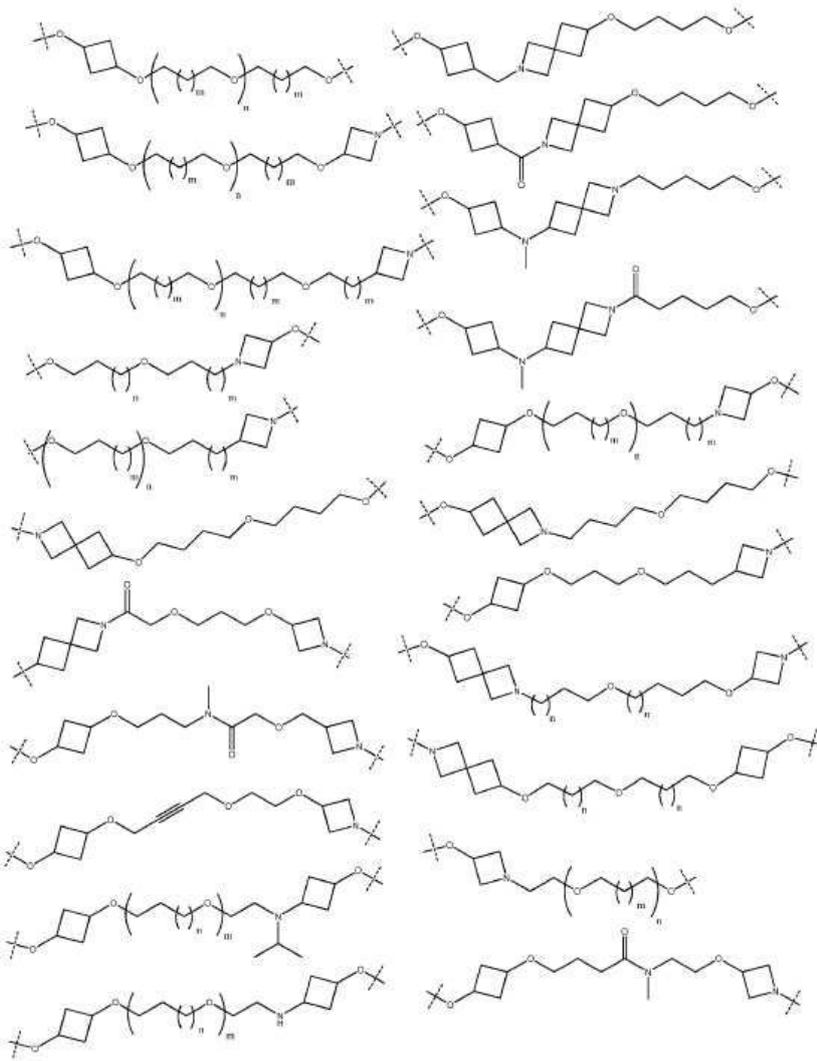




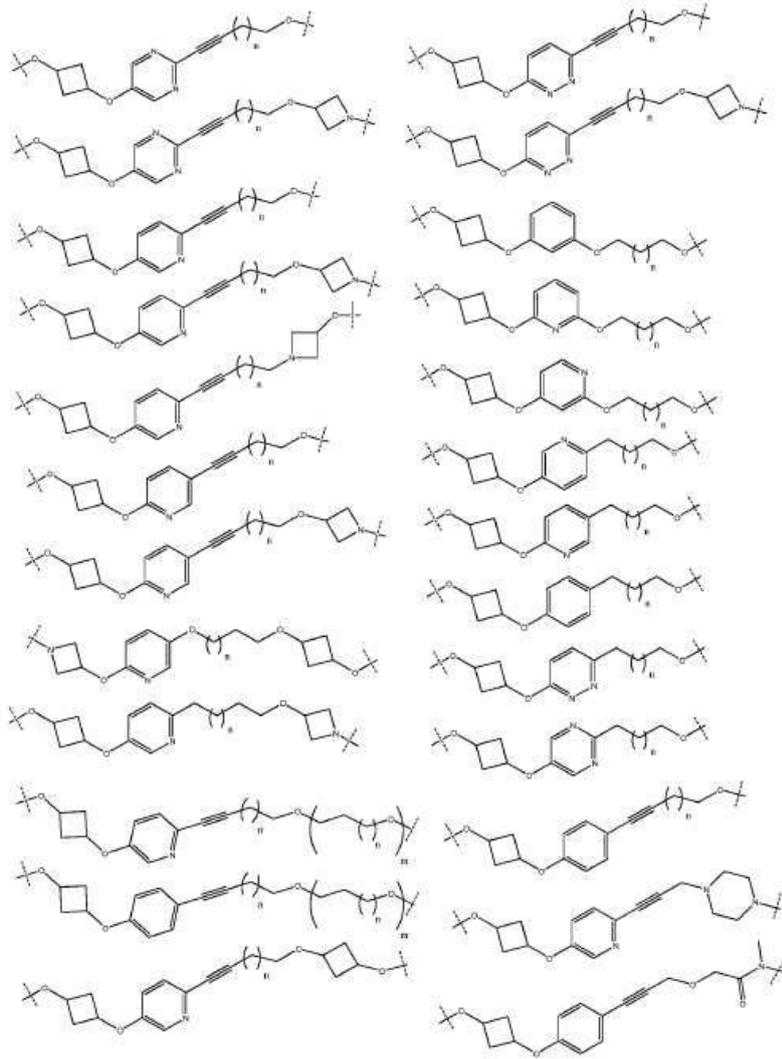
[1375]



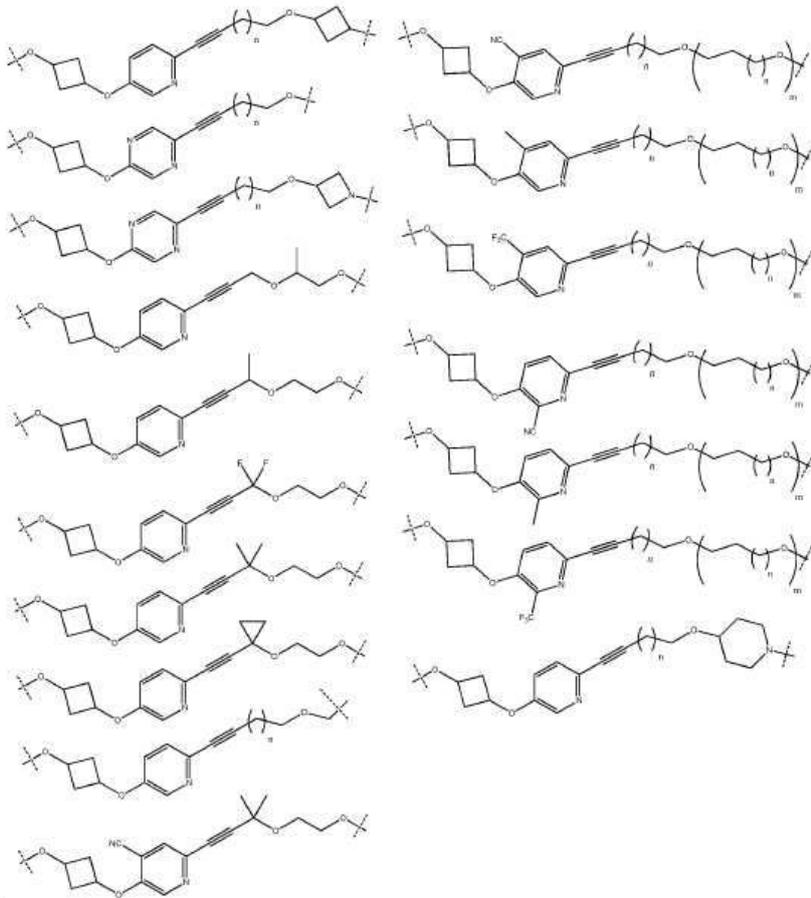
[1376]



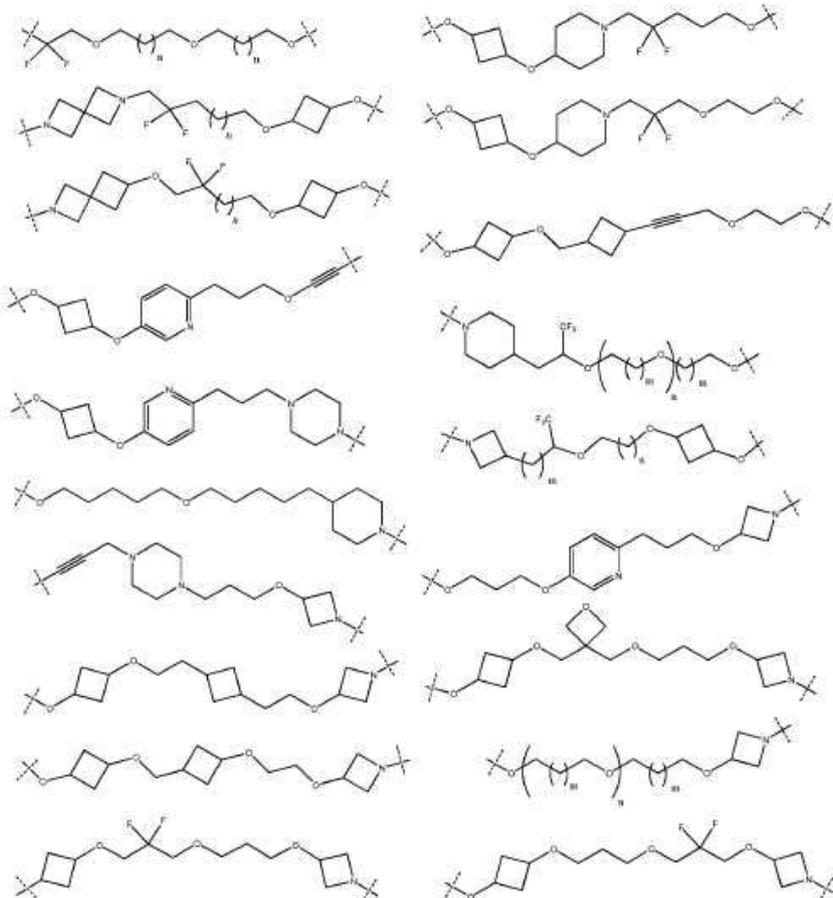
[1377]



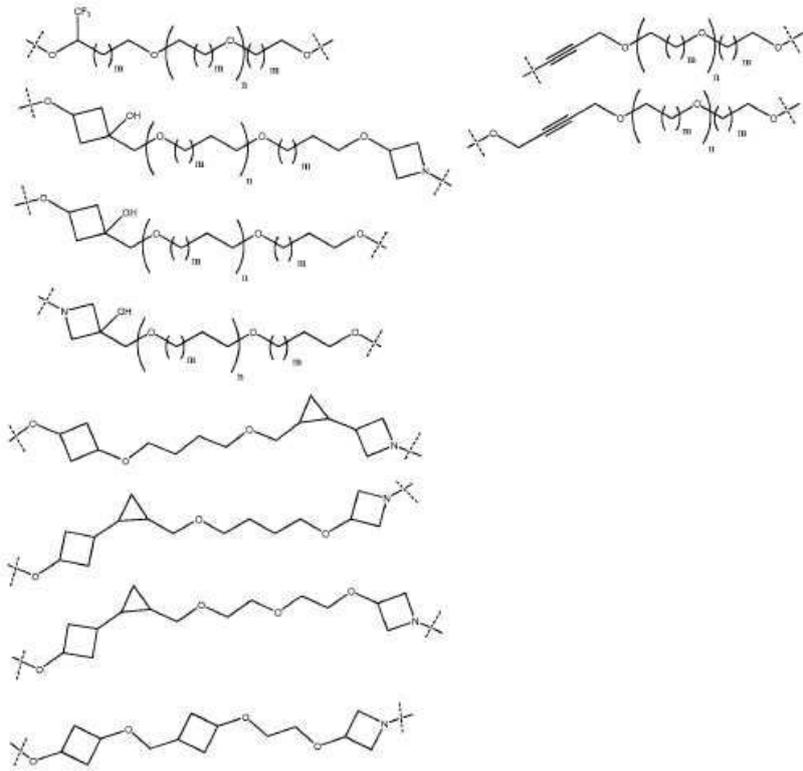
[1378]



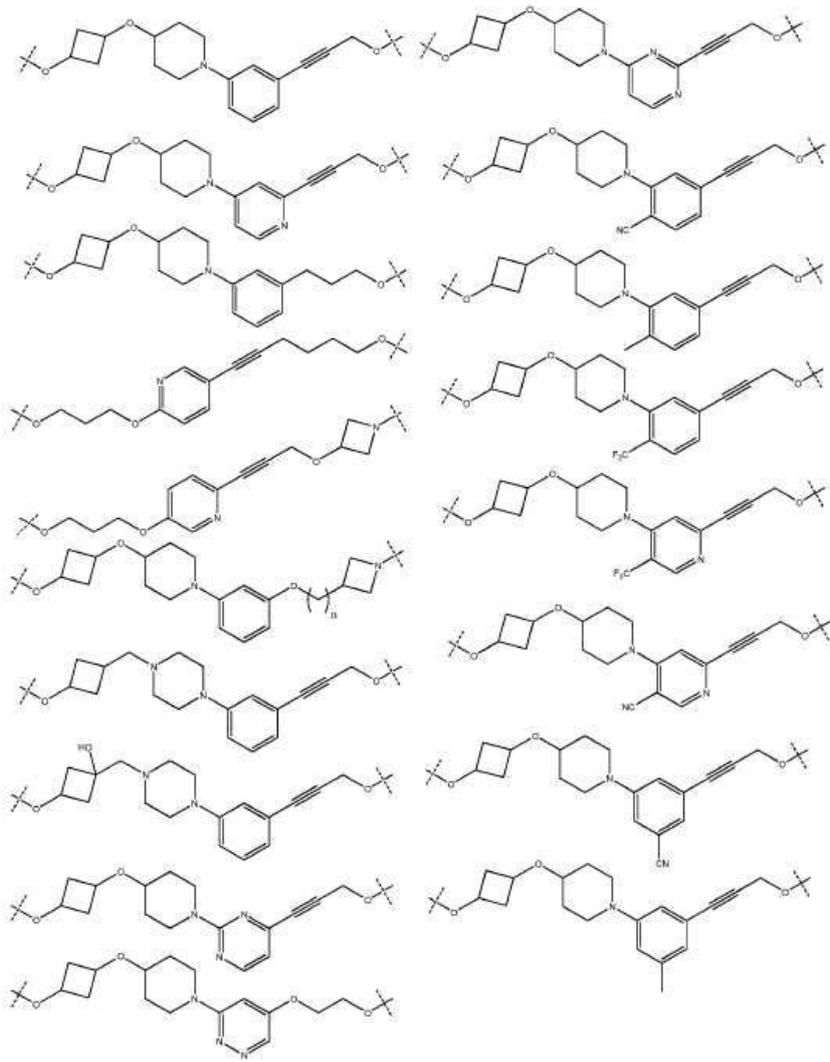
[1379]



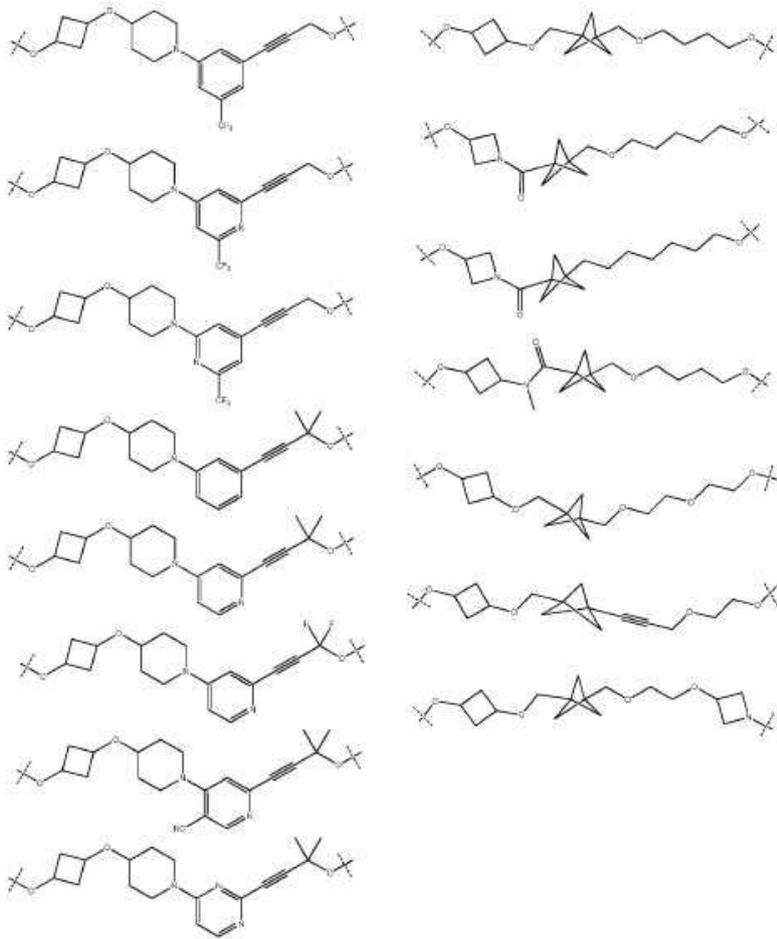
[1380]



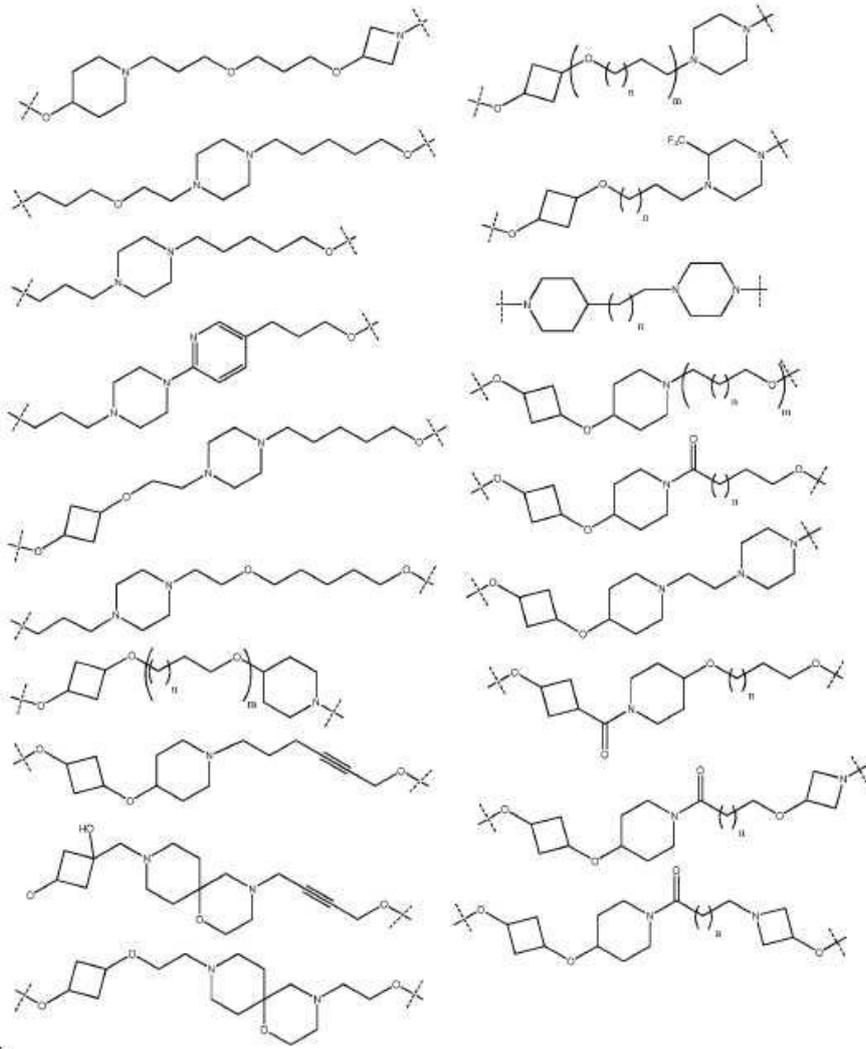
[1381]

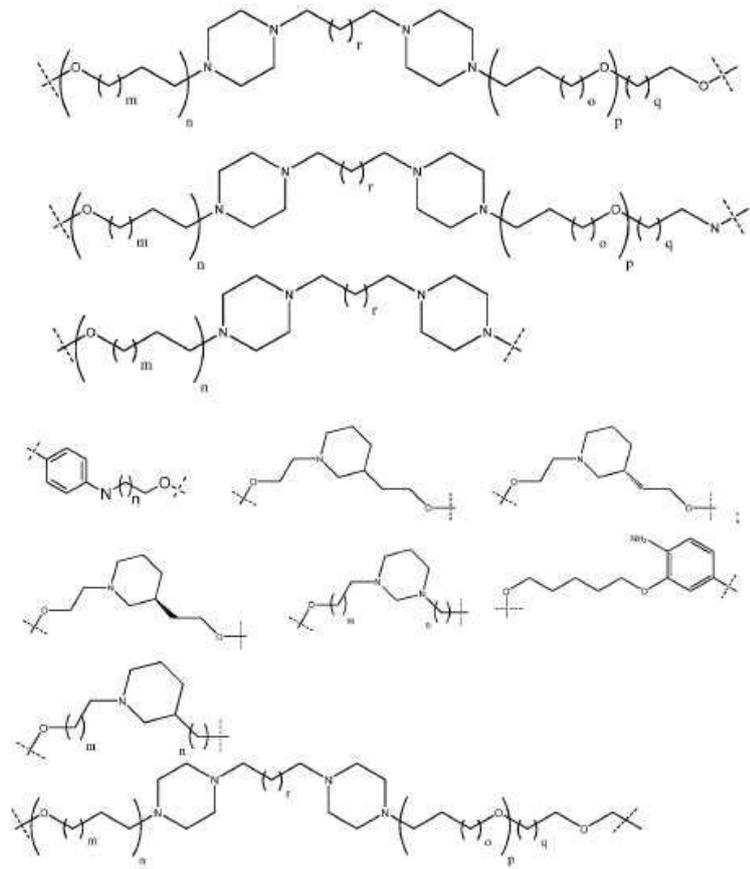


[1382]

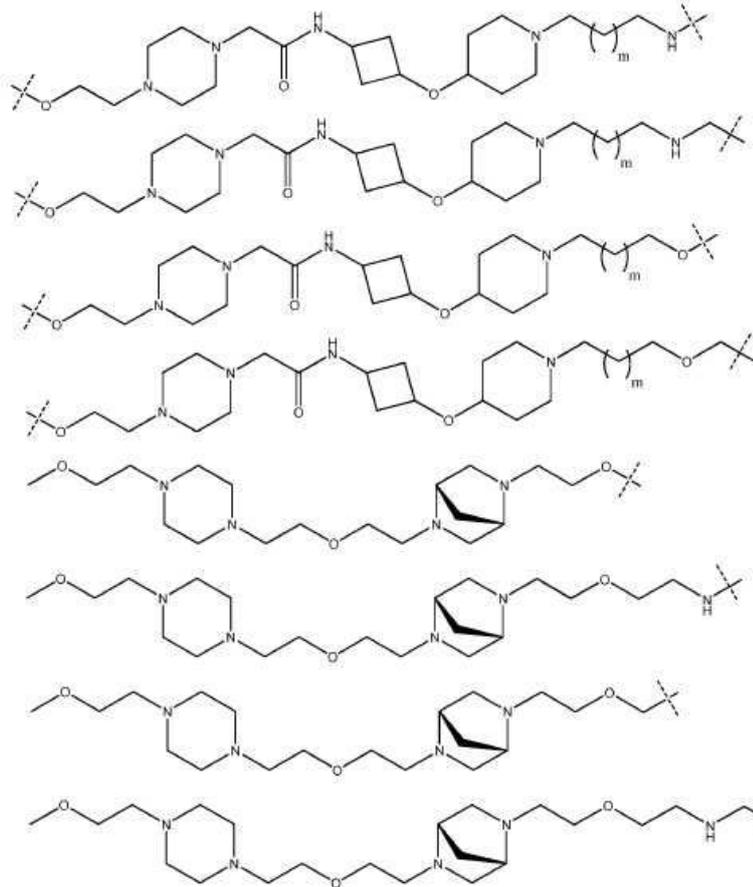


[1383]

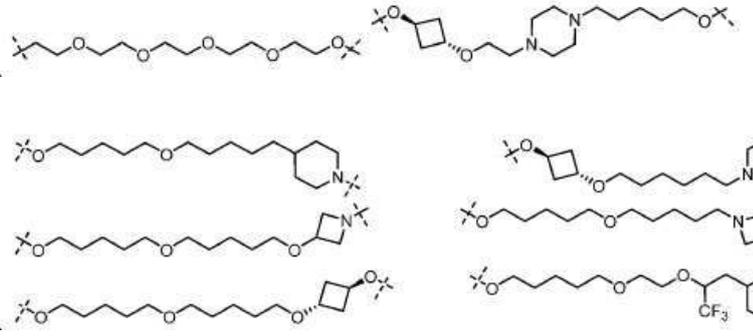




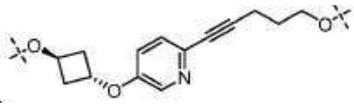
[1385]



[1386]

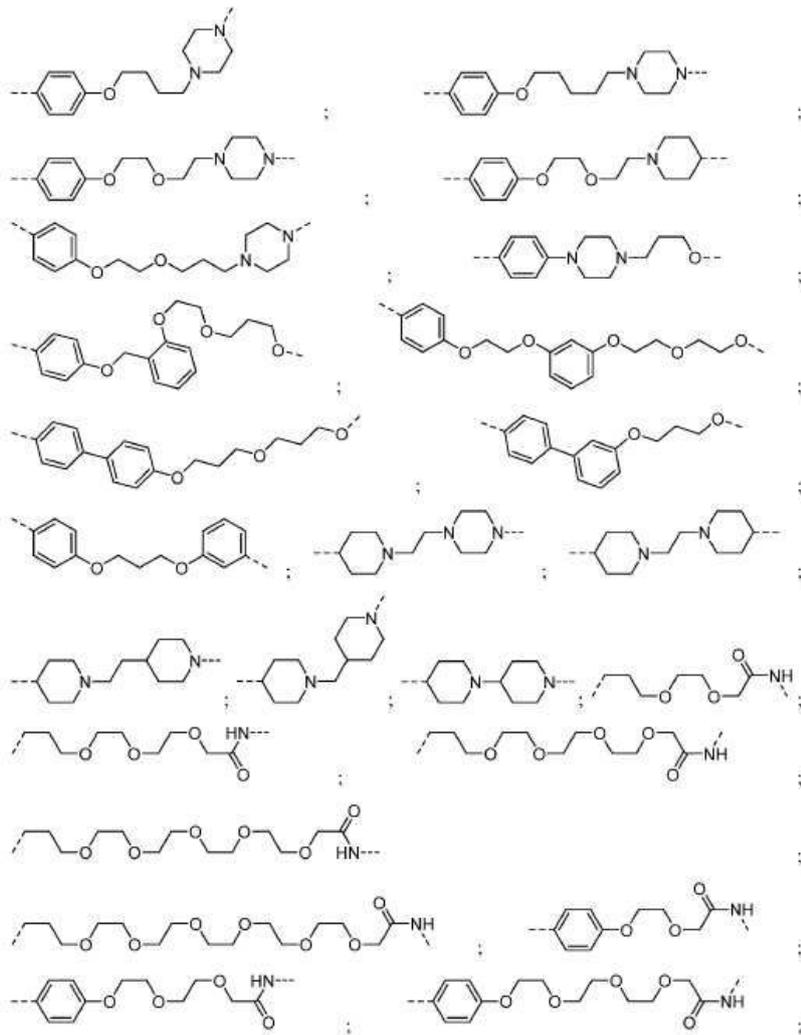


[1387]

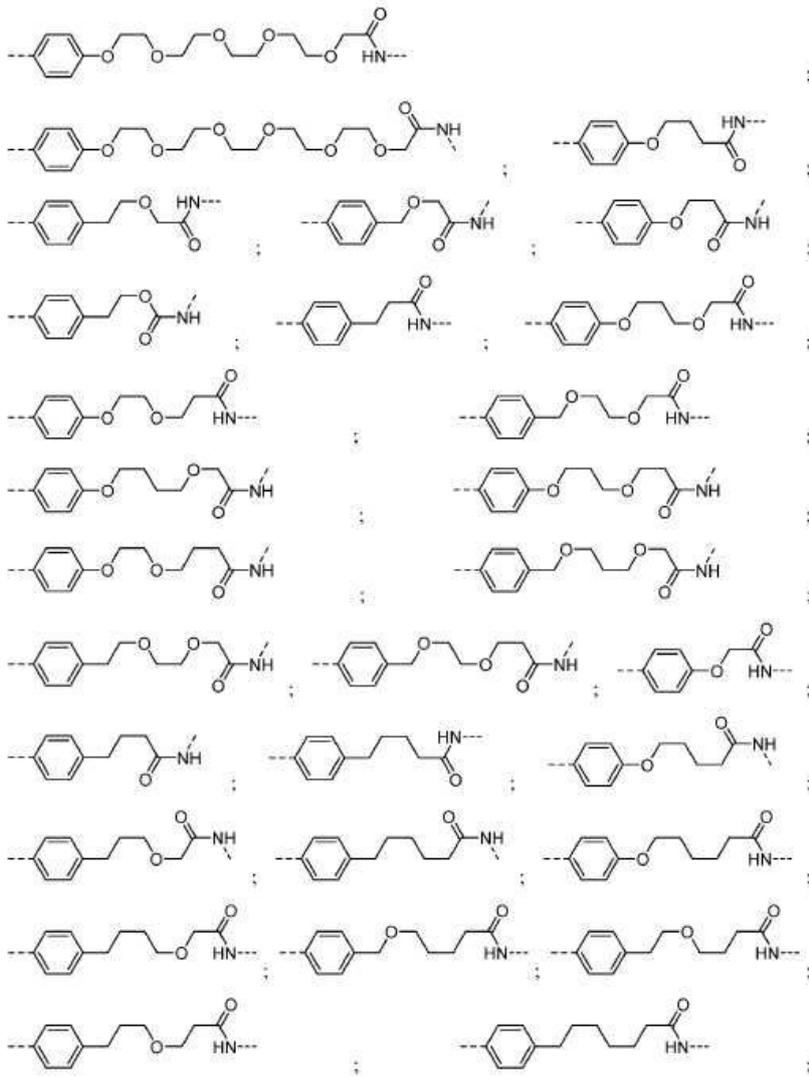


[1388]

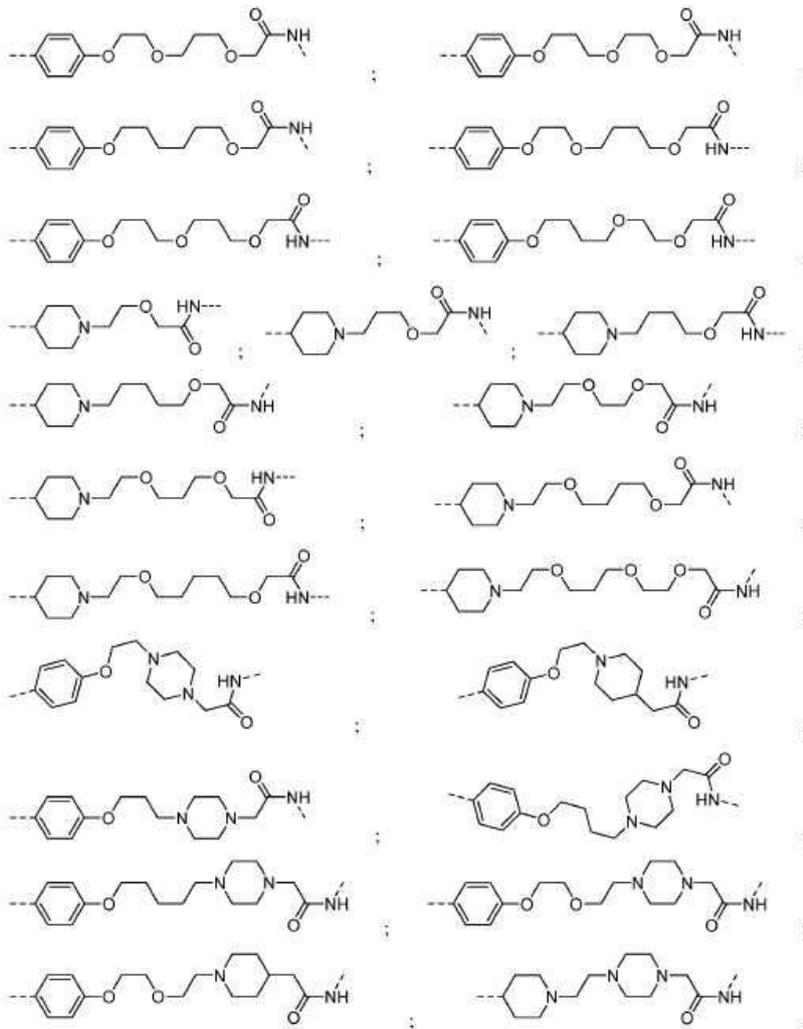
(여기에서, 각각의 m, n, o, p, q, 및 r은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20임).



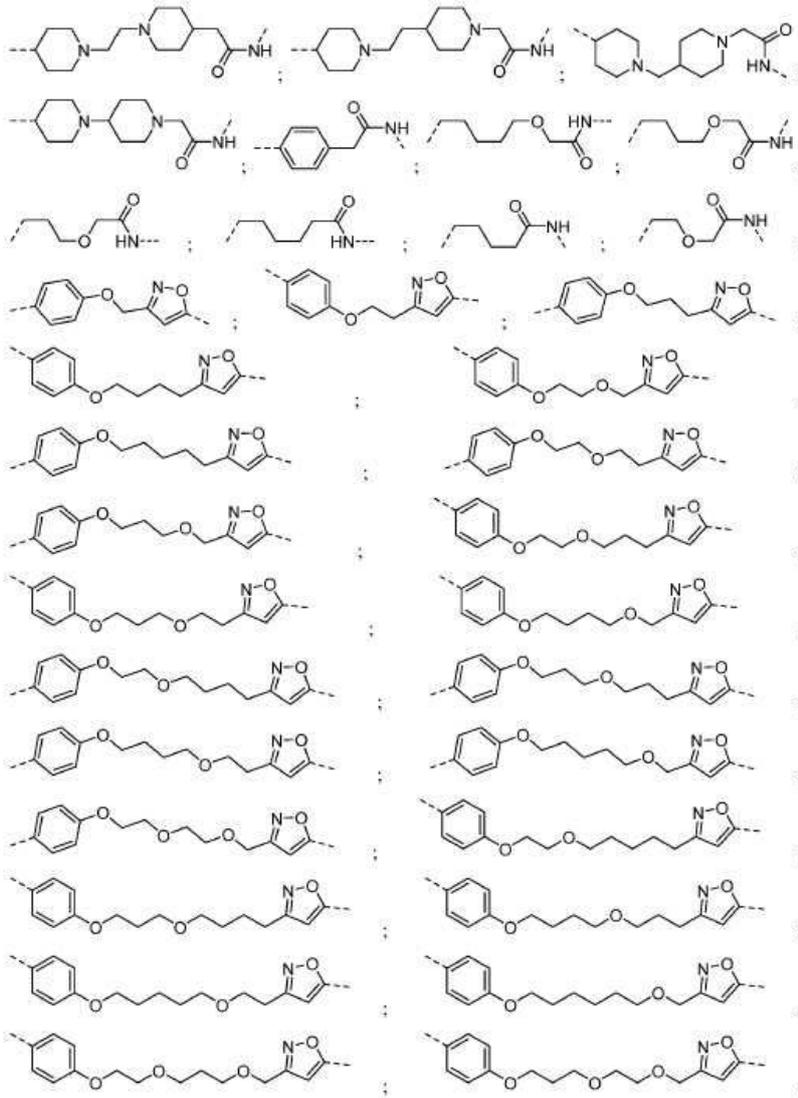
[1392]



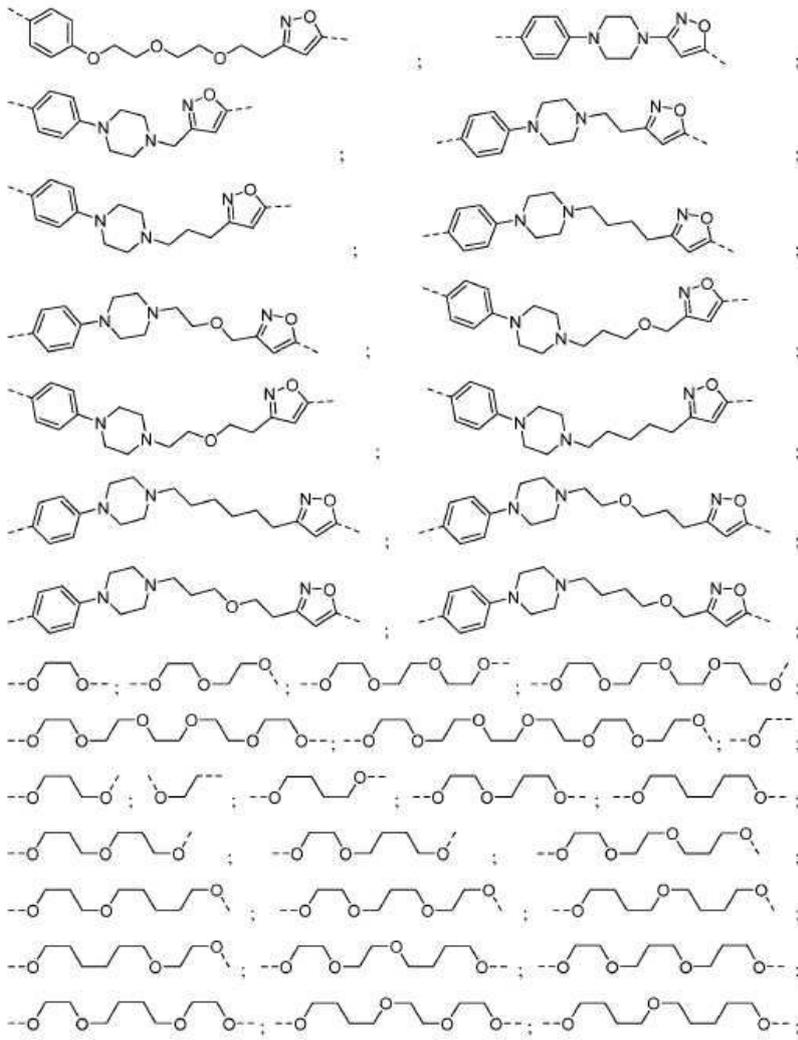
[1393]



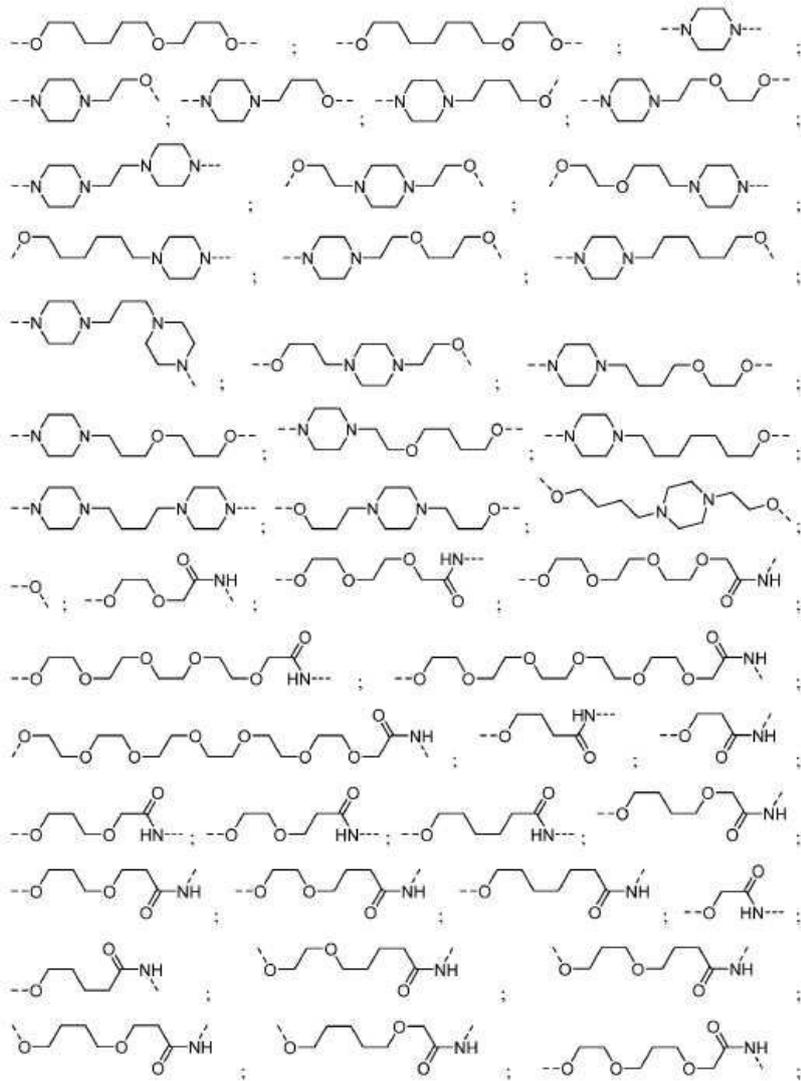
[1394]



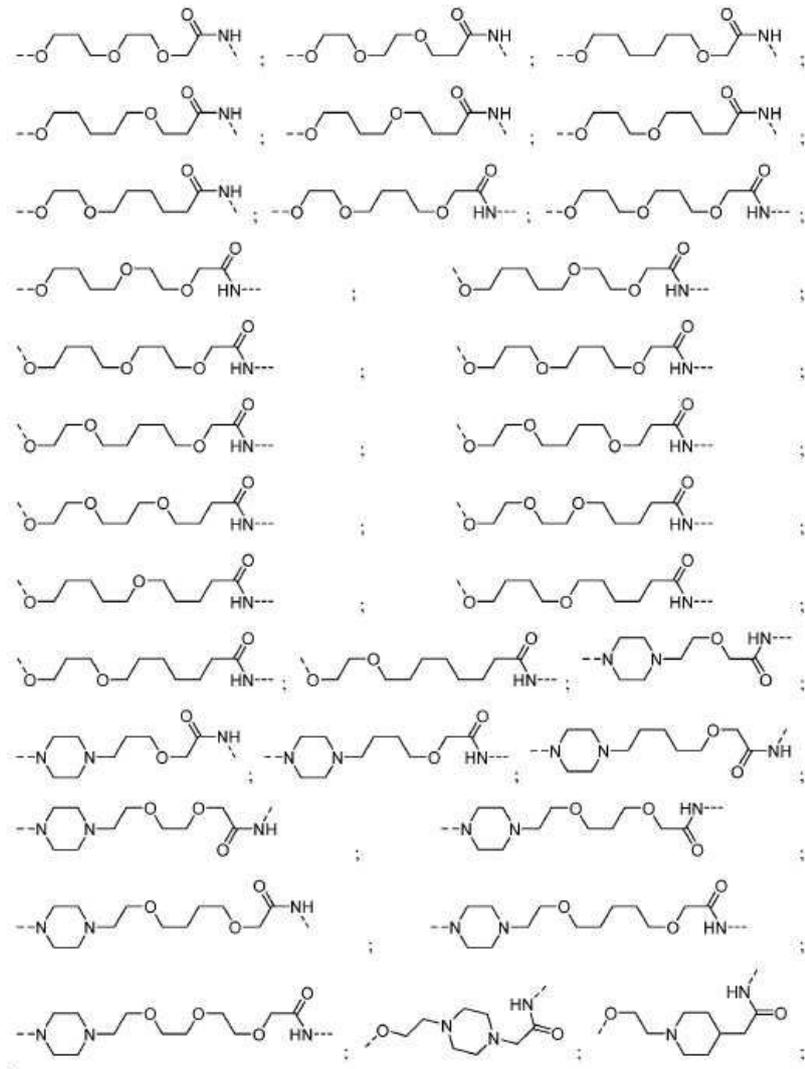
[1395]



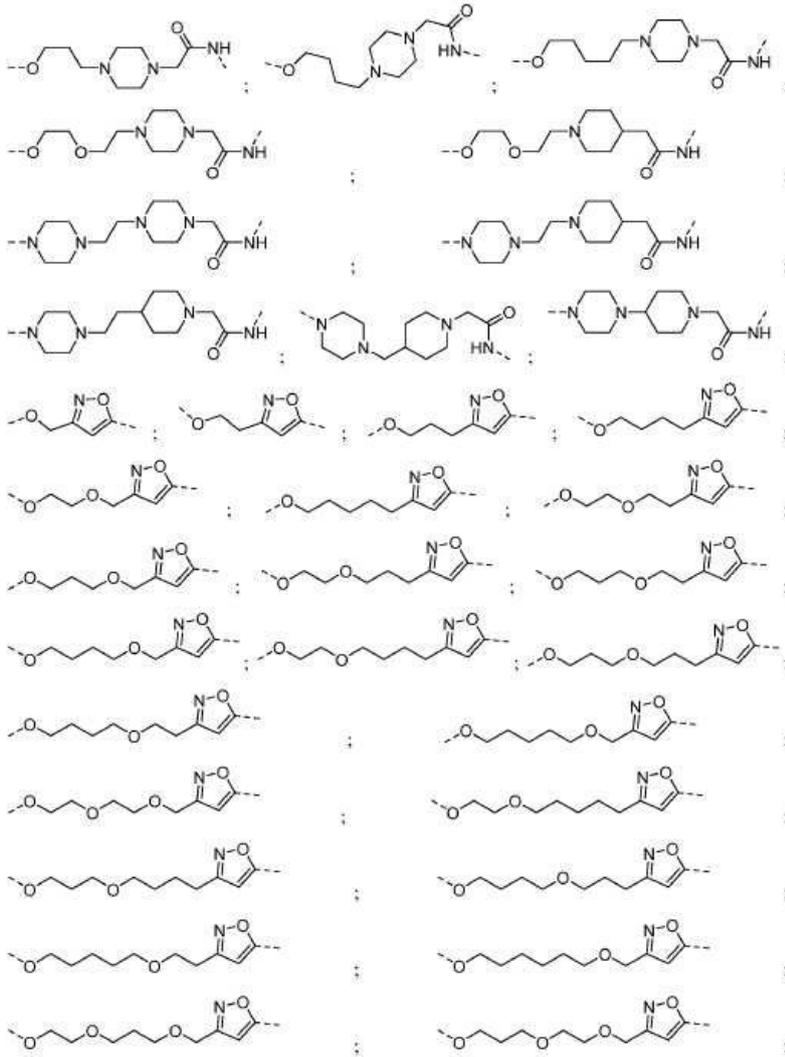
[1396]



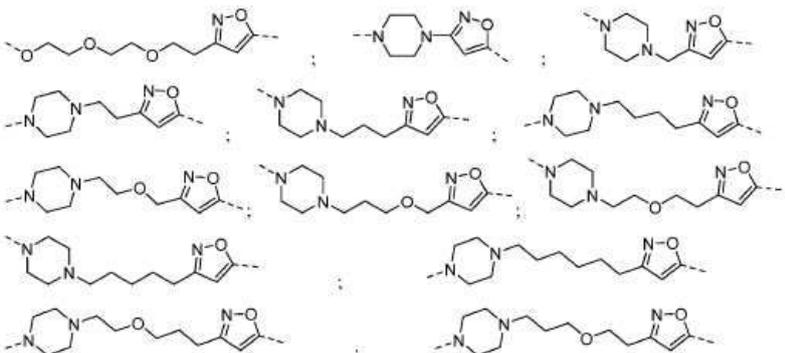
[1397]



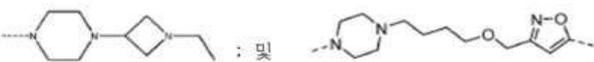
[1398]



[1399]

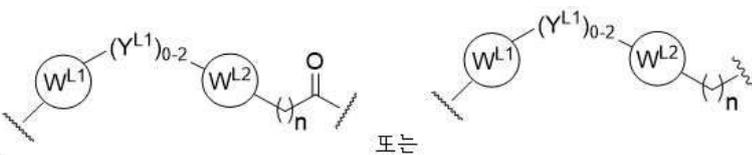


[1400]



[1401]

[1402] 추가적인 구현예에서, 연결기(L)는 아래에 도시된 구조를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[1403]

[1404] 여기에서,

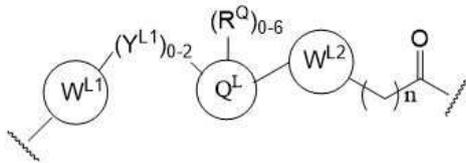
[1405] W^{L1} 및 W^{L2} 각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖고 R^0 로 선택적으로 치환된 4 내지 8-원 고리로서, 각각의 R^0 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3 , (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, 카복실, (선형, 분지형, 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시이거나, 2개의 R^0 기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[1406] Y^{L1} 은 각각 독립적으로, 결합, (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O, 또는 (선형, 분지형 또는 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되며;

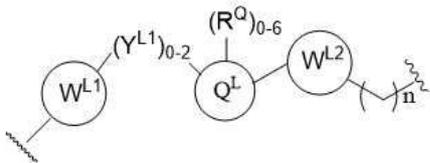
[1407] n은 0 내지 10이고;

[1408] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[1409] 추가적인 구현예에서, 연결기(L)는 아래에 도시된 구조를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.



또는



[1410]

[1411] 여기에서,

[1412] W^{L1} 및 W^{L2} 는 각각 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 시클릭, 헤테로시클릭, C_{1-6} 알킬, 비시클릭, 비아릴, 비헤테로아릴, 또는 비헤테로시클릭으로서, 각각 R^0 로 선택적으로 치환되어 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^0 는 독립적으로 H, 할로, OH, CN, CF_3 , 히드록실, 니트로, $C\equiv CH$, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시, (하나 이상의 -F로 선택적으로 치환된) OC_{1-3} 알킬, OH, NH_2 , $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 2개의 R^0 기이고;

[1413] Y^{L1} 은 각각 독립적으로 결합부, NR^{YL1} , O, S, NR^{YL2} , $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2 , (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알킬이고, 선택적으로 하나 이상의 C 원자는 O; 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C_1-C_6 알콕시로 치환되고;

[1414] Q^L 은 0 내지 4개의 헤테로원자를 가진 3- 내지 6-원 지환족 또는 방향족 고리로서, 0 내지 6개의 R^0 와 선택적으로 연결되거나 선택적으로 치환되어 0 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하되, 각각의 R^0 는 독립적으로 H, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6} 알킬, 또는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해진 2개의 R^0 기이고;

[1415] R^{YL1} , R^{YL2} 는 각각 독립적으로 H, OH, (선형, 분지형, 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알콕실로 선택적으로 치환된) C_{1-6}

알킬, 또는 이들이 부착된 원자와 함께 취해진 R^1 , R^2 로서, 0 내지 2개의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고;

[1416] n은 0 내지 10이고;

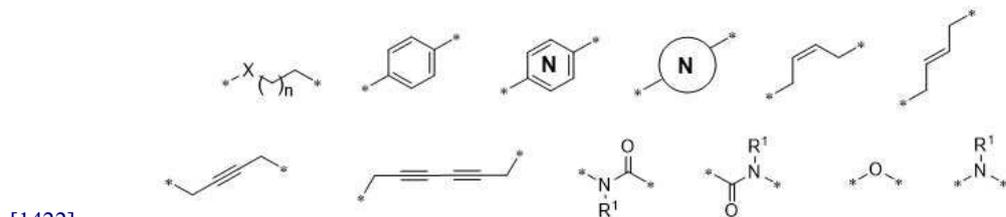
[1417] 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[1418] 추가적인 구현예에서, 연결기는, 1 내지 약 100개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 약 50개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 25개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 8개의 에틸렌 글리콜 단위, 및 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 선택적으로 치환된 (폴리)에틸렌글리콜, 또는, O, N, S, P 또는 Si 원자로 선택적으로 치환된 상호 분산된 선택적으로 치환된 알킬기이다. 소정의 구현예에서, 연결기는 아릴, 페닐, 벤질, 알킬, 알킬렌, 또는 헤테로고리기로 치환된다. 소정의 구현예에서, 연결기는 비대칭 또는 대칭일 수 있다.

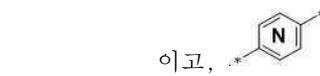
[1419] 본원에 기술된 화합물의 임의의 구현예에서, 연결기는 본원에 기술된 바와 같은 임의의 적절한 잔기일 수 있다. 일 구현예에서, 연결기는, 약 1 내지 약 12개의 에틸렌 글리콜 단위, 1 내지 약 10개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 약 6개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 5개의 에틸렌 글리콜 단위, 약 2 내지 4개의 에틸렌 글리콜 단위의 크기 범위의 비치환되거나 치환된 폴리에틸렌 글리콜기이다.

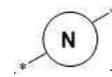
[1420] 다른 구현예에서, 본 발명은 본원에서 기술된 바와 같은 PTM 기를 포함하는 화합물에 관한 것으로서, 이는 유비퀴틴 리가아제에 의해 유비퀴틴화되고 연결기 L을 통하거나 ULM기에 직접적으로 화학적으로 연결되는 표적 단백질(예를 들어, EGFR) 또는 이로부터 유도된 폴리펩티드에 결합하거나, PTM은 또한 대안적으로 전술한 바와 동일하거나 상이할 수 있는 유비퀴틴 리가아제인 ULM'기이고, 연결기 잔기를 통하거나 직접적으로 ULM기에 직접적으로 연결되고; L은 존재할 수도 있고 부재일 수도 있는 전술한 바와 같은 연결기 잔기로서, PTM, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물 또는 다형체에 ULM을 화학적으로 (공유 결합적으로) 연결시킨다.

[1421] 소정의 구현예에서, 연결기 L은 다음으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 공유 결합된 구조 단위를 포함하는 기이다:



[1423] X는 O, N, S, S(O) 및 SO₂로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 1 내지 5, 5의 정수이고; R¹¹은 수소 또는 알킬

이고,  은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 또는 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기

로 선택적으로 치환된 모노- 또는 비시클릭 아릴 또는 헤테로아릴이고;  은 모노- 또는 비시클릭 시클로알킬 또는 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 또는 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬이고; 페닐 고리 단편은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 히드록시, 알콕시 및 시아노로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일 구현예에서, 연결기 L은 전술한 바와 같이, 최대 10개의 공유 결합된 구조 단위를 포함한다.

[1424] 임의의 특정 이론에 의해 제한되지 않고, 본 발명자는, 본질적으로 무제한임에도 불구하고, 연결기의 조성 및 구조는 본원에서 설명된 바와 같은 이작용성 화합물의 효과와 효능에 상당한 영향을 미칠 수 있다고 믿는다; 이는 ULM과 PTM 사이의 상호작용의 조절에 기인하는 것으로 사료된다. 그러나, 연결기는 과도한 실험없이도 본 교시에 따라 최적화될 수 있다.

[1425] ULM 기 및 PTM 기는 연결기의 화학식에 적절하고 안정적인 임의의 기를 통해 연결기에 공유 결합될 수 있지만, 본 발명의 바람직한 양태에서는, 연결기는 바람직하게는 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 케토기, 카바메이트(우레탄), 탄소 또는 에테르를 통해 (이들 각각의 기는 분해될 표적 단백질 상의 유비퀴틴 리가아제 및 PTM 기

상의 ULM 기의 최대 결합을 제공하기 위해 ULM 기 및 PTM 기 상의 임의의 위치에 삽입될 수 있음) ULM 기 및 PTM 기에 독립적으로 공유 결합된다. (PTM 기가 ULM 기인 소정의 양태에서, 분해를 위한 표적 단백질은 유비퀴틴 리가아제 자체일 수 있음에 유의한다.) 소정의 바람직한 양태에서, 연결기는 ULM 및/또는 PTM 기 상의 선택적으로 치환된 알킬, 알킬렌, 알켄 또는 알킨, 아릴기 또는 헤테로고리기에 연결될 수 있다.

[1426] **예시적인 PTM**

[1427] 본 발명의 바람직한 양태에서, PTM 기는 관심 표적 단백질에 결합하는 잔기이다. PTM 기의 표적은 종류가 다양하며, 서열의 적어도 일부가 세포에서 발견되고 PTM 기에 결합할 수 있도록 세포 내에서 발견되는 단백질로부터 선택된다. 용어 "단백질"은 본 발명에 따른 PTM 기에 결합할 수 있는 충분한 길이의 올리고펩티드 및 폴리펩티드 서열을 포함한다. 본원에 달리 기술된 바와 같이, 진핵 시스템, 또는 바이러스, 박테리아 또는 곰팡이를 포함하는 미생물 시스템에서 임의의 단백질은 본 발명에 따른 화합물에 의해 매개되는 유비퀴틴화의 표적이다. 바람직하게는, 표적 단백질은 진핵 단백질이다.

[1428] 본 발명에 따른 PTM 기는, 예를 들어 비제한적인 예로서 EGFR, HER2, c-MET, IGFR을 포함하는 RTK 표적 단백질에 결합하는 임의의 잔기를 포함한다. 아래에 기술된 조성물은 소분자 표적 단백질 결합 잔기의 구성원의 일부를 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 화합물의 염, 거울상 이성질체, 용매화물 및 다형체, 전구약물 및 중수소화된 형태를 포함한다. 이들 결합 잔기는 유비퀴틴화 및 분해를 위한 유비퀴틴 리가아제에 근접하여 (단백질 표적 잔기가 결합된) RTK를 제공하기 위해 바람직하게는 본원에서 기술된 연결기를 통해 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기에 연결된다.

[1429] 본 발명은 RTK 단백질이 조절되지 않는 임의의 질환 상태 및/또는 병태, 예를 들어 암 및/또는 염증성 장애를 포함하는 다수의 질환 상태 및/또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 이때 환자는 단백질의 분해를 통해 혜택을 받을 것이다.

[1430] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 선택적으로 부가적인 생리활성제를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 치료 조성물은 질환, 예를 들어, 암의 치료 또는 완화를 위한 목적 단백질의 분해를 유도하는 데 사용될 수 있다. 추가의 특정 구현예에서, 질환은 염증성 장애이다.

[1431] 대안적인 양태에서, 본 발명은 이를 통해 질환 상태 또는 병태가 조절되는 단백질 또는 폴리펩티드를 분해시킴으로써 이를 필요로 하는 대상체의 질환 상태의 치료 또는 병태의 증상 완화를 위한 방법에 관한 것으로서, 방법은 전술한 환자 또는 대상체에게 유효량, 즉 전술한 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유효량을 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제 및 선택적으로 부가적인 생리활성제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며, 이 조성물은 대상물의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키기에 효과적이다. 본 발명에 따른 방법은 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물의 유효량의 투여에 의해, 암 및/또는 염증성 장애를 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.

[1432] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[1433] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "표적 단백질"은, 문맥에서 달리 명시되지 않는 한, 본 발명에 따른 화합물과의 결합 및 유비퀴틴 리가아제에 의한 분해에 대한 표적이 되는 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어 EGFR, HER2, c-MET, IGFR와 같은 RTK를 아래에서 설명하는 데 사용된다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 이들 화합물의 염, 거울상 이성질체, 용매화물 및 다형체, 전구약물 및 중수소화된 형태뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다. 이들 결합 잔기는 적어도 하나의 연결기를 통해 적어도 하나의 ULM 기(예를 들어, VLM, CLM, ILM 및/또는 MLM)에 연결된다. 특정 양태에서, 단백질 표적 잔기에 결합될 수 있고 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기가 결합되는 리가아제에 의해 분해될 수 있는 표적 단백질은, 이의 단편, 이의 유사체, 및/또는 이의 상동체를 포함하는 임의의 단백질 또는 펩티드를 포함한다.

[1434] 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 세포 표면 상에 존재하고, 표피 성장 인자 및 형질전환 성장 인자 α (TGF α)를

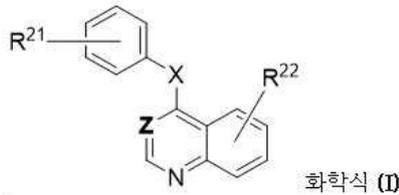
포함하는 이의 특정 리간드의 결합에 의해 활성화된다. 성장 인자 리간드에 의한 활성화에 대해, 비록 미리 형성된 비활성 이량체가 리간드 결합 전에 존재할 수 있다는 일부 증거가 존재하지만, EGFR은 비활성 단량체 형태로부터 활성 동종 이량체로의 전이를 겪는다. 리간드 결합 후에 동종 이량체를 형성하는 것에 추가하여, EGFR은 ErbB2/Her2/neu와 같은 ErbB 수용체 군의 다른 구성원과 쌍을 이루어 활성화된 이중 이량체를 생성할 수 있다. 또한, 이러한 클러스터링이 활성화 자체에 중요한지 또는 개별 이량체의 활성화 후에 발생하는지의 여부가 명백하지 않을지도, 활성화된 EGFR 형태의 클러스터가 형성된다는 것을 제안하는 증거가 있다.

- [1435] EGFR 이량체화는 그의 고유한 세포내 단백질-티로신 키나아제 활성을 자극한다. 결과적으로, EGFR의 C-말단 도메인에서 여러 티로신(Y) 잔기의 자가인산화(autophosphorylation)가 발생한다. 이는 인접한 다이어그램에 나타낸 바와 같이 Y92, Y1045, Y1068, Y1148 및 Y1173을 포함한다. 이러한 자가인산화는 그 자체의 인산화티로신 결합 SH2 도메인을 통해 인산화된 티로신과 연관되는 여러 다른 단백질에 의한 하류 활성화 및 신호전달을 유도한다. 이들 하류 신호전달 단백질은 여러 신호 변환 캐스케이드, 주로 MAPK, Akt 및 JNK 경로를 개시하여, DNA 합성 및 세포 증식을 야기한다. 이러한 단백질은 세포 이동, 접착 및 증식과 같은 표현형을 조절한다. 수용체의 활성화는 인간 피부의 선천적 면역 반응에서 중요하다. EGFR의 키나아제 도메인은 또한 응집된 다른 수용체의 티로신 잔기를 교차-인산화시킬 수 있으며, 그 자체가 그 방식으로 활성화될 수 있다.
- [1436] EGFR 과발현(상향조절이라고도 함) 또는 과활성을 일으키는 돌연변이는 폐의 편평 세포 암종, 항문암, 교아세포종, 및 두경부의 상피 종양을 포함하는 다수의 암과 연관되어 있다. EGFR을 수반하는 이러한 체세포 돌연변이는, 조절되지 않은 세포 분열을 일으키는 지속적인 활성화로 이어진다. 교아세포종에서, EGFRvIII이라고 불리는 EGFR의 다소 특이적인 돌연변이가 종종 관찰된다. EGFR 또는 군 구성원의 돌연변이, 증폭 또는 오조절은 모든 상피 암의 약 30%에 관련된다. 비정상적인 EGFR 신호전달은 염증성 장애, 예를 들어 건선, 습진 및 동맥경화증에 연관되어 있다.
- [1437] 특정 구현예에서, 본 명세서는 EGFR 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, EGFR 관련 질병 또는 장애는 폐의 편평 상피암, 결장암 및 항문암, 교아세포종, 및 두경부의 상피 종양, 건선, 습진 및 동맥경화증 또는 이들의 조합 중 적어도 하나이다.
- [1438] 종양유전자로서 EGFR의 게피티닙, 엘로티닙, 아파티닙, 브리가티닙 및 폐암에 대한 이코티닙, 결장암에 대한 설텍시맙을 포함하는 EGFR에 대한 항암 치료제("EGFR 억제제"라 함)의 개발로 이어졌다. 최근 아스트라제네카(Astrazeneca)는 3세대 티로신 키나아제 억제제인 오시머티닙을 개발하였다.
- [1439] 많은 치료 접근법은 EGFR을 목표로 한다. 설텍시맙 및 파니투무맙은 단클론 항체 억제제의 예이다. 그러나, 전자는 IgG1 유형이며, 후자는 IgG2 유형이다. 임상 개발의 다른 단클론은 잘루투무맙, 니모투주맙 및 마투주맙이다. 단클론 항체는 세포의 리간드 결합 도메인을 차단한다. 결합 부위가 차단되면, 신호 분자는 더 이상 그곳에 부착될 수 없고 티로신 키나아제를 활성화시킬 수 없다.
- [1440] 다른 방법은 수용체의 세포질 상에 있는 EGFR 티로신 키나아제를 억제하기 위해 소분자를 사용하는 것이다. 키나아제 활성이 없는 경우, EGFR은 활성화될 수 없으며, 이는 하류 어댑터 단백질의 결합에 대한 선행 조건이다. 이러한 성장 경로에 의존하는 세포에서 신호전달 캐스케이드를 정지시킴으로써, 종양 증식 및 이동은 감소되거나 억제된다. 게피티닙, 엘로티닙, 브리가티닙 및 라파티닙(혼합 EGFR 및 ERBB2 억제제)은 소분자 키나아제 억제제의 예이다.
- [1441] EGFR의 주요 리간드인 EGF를 표적화하는 활성 백신인 CimaVax-EGF는, EGF 자체에 대한 항체를 상승시켜 증식 자극의 EGFR 의존성 암을 억제하는 상이한 접근법을 사용하며; 이는 비소세포 폐 암종(가장 흔한 형태의 폐암)에 대한 암 치료제로서 사용된다.
- [1442] 단백질 표적은 그 단백질에 결합하는 화합물 잔기를 식별하는 스크리닝에 사용할 수 있고, 본 발명에 따른 화합물 내로의 잔기의 혼입에 의해, 단백질의 활성 레벨은 치료 최종 결과를 위해 바뀔 수 있다.
- [1443] 아래에 기술된 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 PROTAC 화합물에 혼입될 수 있는 EGFR 결합 PTM의 일부 구성원을 예시한다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 잔기는 또한 약제학적으로 허용 가능한 이들 화합물의 염, 거울상 이성질체, 용매화물 및 다형체, 전구약물 및 중수소화된 형태뿐만 아니라 관심 단백질을 표적화할 수 있는 다른 소분자를 포함한다.
- [1444] 예시적인 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 PROTAC 화합물의 PTM(단백질-표적화 잔기)은 EAI045, 아파티닙, 브리가티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 다크티닙, 엘로티닙, 포어티닙, 게피티닙, 이코티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 모테사닙, 네라티닙, 오시머티닙, 파조파닙, 순티닙, 티반티닙, 반데타닙, INCB28060, AMG-458, PF-

04217903, PF-02341066, E7050, MK-2461, MBS-777607, JNJ-38877605, ARQ197, GSK/1363089/XL880, XL184, 그의 유사체, 유도체, 다형체 또는 용매화물로부터 선택된다.

[1445] 예시적인 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 PROTAC 화합물의 PTM(단백질-표적화 잔기)은 일반 화학식 I 내지 화학식 XVII, 및 설명된 구현예로 대표된다. 본원에서 기술된 바와 같이, PTM은 연결기 잔기를 통해 ULM에 결합된다. 연결기 잔기는 PTM 상에서 임의의 원하는 위치에서 접합될 수 있는 것으로 간주된다. 소정의 바람직한 구현예에서, 연결기 잔기는 아래에서 도시되고 설명되는 바와 같은 구조의 적어도 하나의 R 기에 접합된다.

[1446] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 I로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1447]

[1448] 여기에서 Z는 N, CH 또는 C-CN으로부터 선택되고;

[1448]

[1449] X는 N-알킬, 아미도, NH, 또는 O이고;

[1449]

[1450] R²¹은 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴옥시(예를 들어, C5-C10 아릴옥시), 헤테로아릴옥시(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴옥시), 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬옥시 및 헤테로아릴알킬옥시로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 3개의 치환기이고;

[1450]

[1451] R²²는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 푸라닐, 알킬 또는 알킬아미노로 치환된 푸라닐 또는 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 또는 R⁹⁹SO₂(CH₂)_sNHCH₂-로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있으며, R⁹⁹는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, s는 0과 3사이의 정수이거나, 하나 또는 둘 모두의 R²² 치환기는 -OR²³ 또는 -NHC(O)R²⁴로부터 추가로 선택될 수 있고, R²³은 히드록시알킬(예를 들어, C1-C6 히드록시알킬), 알콕시알킬(예를 들어, C1-C6 알콕시알킬), 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 알킬 또는 할로젠으로 선택적으로 치환된 톨루엔, 헤테로아릴(예를 들어, C5-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬, C3-C10 헤테로시클로알킬(헤테로고리는 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함함), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴이 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 시클로아릴알킬, 또는 본원에 기술된 바와 같은 헤테로시클로알킬알킬(2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않음)로부터 선택되며, R²⁴는 알킬 또는 다음의 기로부터 선택됨):

[1451]



[1452]

[1453] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

[1454] 특정 구현예에서, 화학식 I의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1455] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 또는 R^{26} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

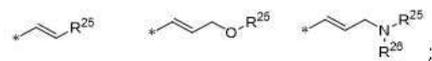
[1456] 특정 구현예에서, 화학식 I는 다음의 구조를 갖는다.



[1457]

[1458] 여기에서 각각의 R^{21} 은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알킬닐(예를 들어, C1-C6 알킬닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴메톡시 및 헤테로아릴메톡시로부터 독립적으로 선택되고(아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1459] 각각의 R^{22} 는 H, N, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 메톡시, 에톡시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 푸란, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 시아노, 또는 $R^{99}SO_2(CH_2)_sNHCH_2$ -(여기에서, R^{99} 는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)이고, s는 0과 3 사이의 정수임), $-OR^{23}$ 또는 $-NHC(O)R^{24}$ (여기에서, R^{23} 은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않는 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되고, R^{24} 는 다음의 기로부터 선택됨):



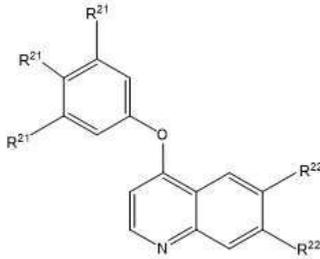
[1460]

[1461] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

[1462] 특정 구현예에서, 화학식 I는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

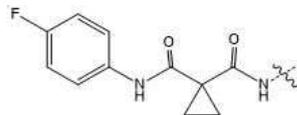
[1463] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 또는 R^{26} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1464] 특정 구현예에서, 화학식 I는 다음의 구조를 갖는다.



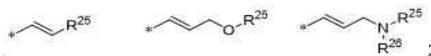
[1465] 화학식 I-3

[1466] 여기에서 각각의 R²¹은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알킬닐(예를 들어, C1-C6 알킬닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴메톡시(예를 들어, C5-C10 아릴메톡시), 헤테로아릴메톡시(예를 들어, 헤테로아릴이 N, O 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함



하는 C5-C10 헤테로아릴메톡시) 또는 로부터 독립적으로 선택되고(아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1467] 각각의 R²²는 H, N, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬, 알콕시, 메톡시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 푸란, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되고(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노, 또는 R⁹⁹SO₂(CH₂)_sNHCH₂-(여기에서, R⁹⁹는 알킬이고, s는 0과 3 사이의 정수임), -OR²³ 또는 -NHC(O)R²⁴ (여기에서, R²³은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않는 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되고, R²⁴는 다음의 기로부터 선택됨):



[1468] R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

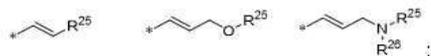
[1470] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵ 또는 R²⁶ 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1471] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 I로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1472] 여기에서 Z는 N 또는 C-CN이고, 가장 바람직하게는 N이고;

[1473] R²¹은 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알킬닐, 알콕시, 아릴메틸옥시 및 헤테로아릴메틸옥시로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이다.

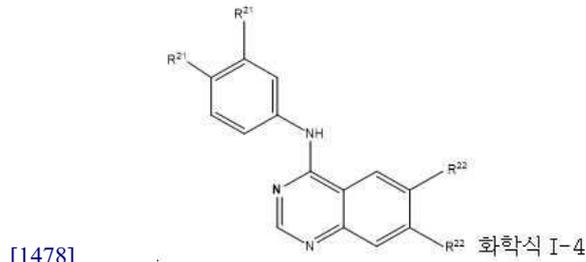
[1474] R²²는 H, 할로젠, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 할로젠, 할로알킬, 시아노, 또는 R⁹⁹SO₂(CH₂)_sNHCH₂-(여기에서, R⁹⁹는 알킬이고, s는 0과 3 사이의 정수임) 1 또는 2개의 치환기이거나, R²²는 -OR²³ 또는 -NHC(O)R²⁴ (여기에서, R²³은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않는 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 또는 디알킬아미노알킬로부터 선택되고, R²⁴는 다음의 기로부터 선택됨)에서 선택되는 1 또는 2개의 치환기이고;



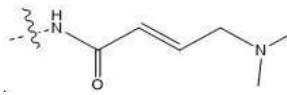
[1475]

[1476] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

[1477] 특정 구현예에서, 화학식 I의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:

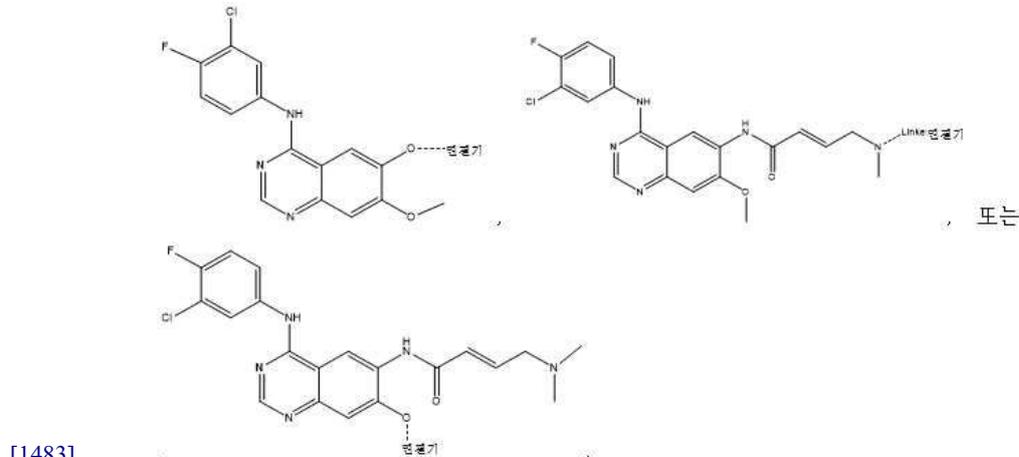


[1479] 여기에서 각각의 R^{21} 은 H, 할로젠, Cl, 또는 F로부터 독립적으로 선택되고;

[1480] 각각의 R^{22} 는 H, O, N, C1-C6 알콕시 또는 메톡시, 아민, 아마이드 또는 , O-연결 5- 또는 7-원 고리(예를 들어, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 피롤, 피롤리디닐, 피라졸, 푸란, 또는 티아졸)로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 적어도 하나의 R^{22} 기는 ULM기에 PTM을 연결시키는 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

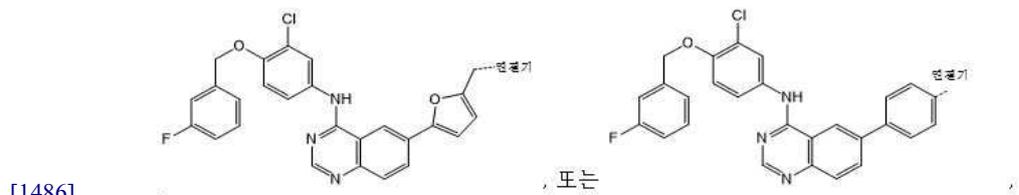
[1481] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 I의 하나 이상의 R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} 또는 R^{26} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1482] 특정 구현예에서, 화학식 I의 PTM은 다음의 구조를 갖는다:



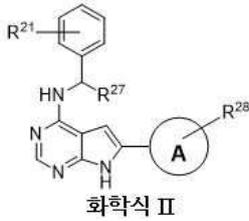
[1484] 여기에서, 연결기(L)는 PTM을 ULM기에 결합하는 화학적 잔기이다.

[1485] 특정 구현예에서, 화학식 I의 PTM은 다음으로부터 선택되는 구조를 포함한다:



[1487] 여기에서, 연결기(L)는 PTM을 ULM기에 결합하는 화학적 잔기이다.

[1488] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 II로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1489]

[1490] 여기에서, R^{21} 은 H, 할로젠, C1, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴옥시와 헤테로아릴옥시, 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴은 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 아릴알킬옥시 및 헤테로아릴알킬옥시로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시 및 헤테로아릴옥시는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 3개의 치환기이고;

[1491] R^{27} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 히드록시알킬 및 알콕시알킬로부터 선택되고;

[1492] A는 아릴, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 페닐, 또는 헤테로아릴(예를 들어 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)이고;

[1493] R^{28} 은 H, O, N, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이다.

[1494] 특정 구현예에서, 화학식 II의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 II의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1495] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 II의 하나 이상의 R^{21} , R^{27} 또는 R^{28} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1496] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 II로 대표되는 잔기를 포함한다:

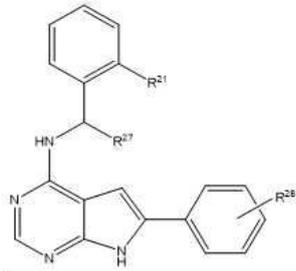
[1497] 여기에서 R^{21} 은 H, 할로젠, C1, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알키닐(예를 들어, C1-C6 알키닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴메톡시(예를 들어, 5 내지 7-원 고리 아릴메톡시), 시아노 및 헤테로아릴메톡시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠 및 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1498] R^{27} 은 H, 메틸, 에틸, 히드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되고;

[1499] A는 페닐 또는 피리딜, 가장 바람직하게는 페닐이고;

[1500] R^{28} 은 H, O, N, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이다.

[1501] 화학식 II의 특정 구현예에서, PTM은 다음의 구조를 갖는다:



화학식 II-2

[1502]

[1503] 여기에서, R^{21} 은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬, 알킬닐, 알콕시, 아릴메틸옥시, 시아노, 및 헤테로아릴메틸옥시로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬, 할로젠 및 할로알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이고;

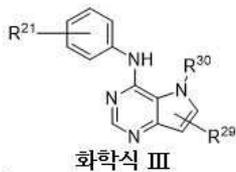
[1504] R^{27} 은 H, 메틸, 에틸, 히드록시메틸 및 메톡시메틸로부터 선택되고;

[1505] R^{28} 은 H, O, N, 할로젠, C1-C6 알킬, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알킬닐(예를 들어, C2-C6 알킬닐), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 선택된다(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 위에서 정의된 바와 같이 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬, 히드록실, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1506] 특정 구현예에서, R^{28} 은 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1507] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 II의 하나 이상의 R^{21} , R^{27} 또는 R^{28} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1508] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 III으로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 III

[1509]

[1510] 여기서 R^{21} 전술한 바와 같고;

[1511] R^{29} 은 H, 할로젠, 아릴 알킬, 할로알킬, 알콕시 또는 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 치환기 이고;

[1512] R^{30} 은 H, 히드록시알킬(예를 들어, C1-C6 히드록시알킬), 알콕시알킬(예를 들어, C1-C6 알콕시알킬), 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴알킬), 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다(여기에서, 아릴은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않으며, -NHC(O)- 또는 -C(O)NH-기에

의해 임의로 차단될 수 있음).

[1513] 특정 구현예에서, 화학식 III의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 III의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1514] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 III의 하나 이상의 R²¹, R²⁹ 또는 R³⁰기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

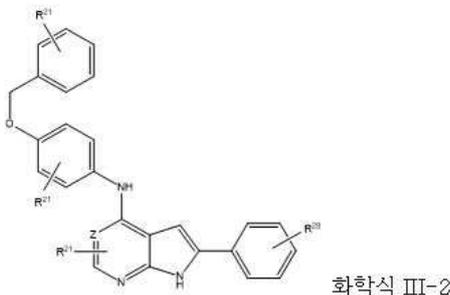
[1515] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 III으로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1516] 여기에서 R²¹은 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알킬닐(예를 들어, C1-C6 알킬닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 본원에서 기술된 바와 같은 아릴메틸옥시 및 헤테로아릴메틸옥시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고(아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠 및 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1517] R²⁹는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1개의 치환기이고;

[1518] R³⁰은 H, 히드록시알킬(예를 들어, C1-C6 히드록시알킬), 알콕시알킬(예를 들어, C1-C6 알콕시알킬), 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬로부터 선택된다(여기에서, 아릴은 2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않으며, -NHC(O)- 또는 -C(O)NH-기에 의해 임의로 차단될 수 있음).

[1519] 화학식 III의 특정 구현예에서, PTM은 다음의 구조를 갖는다:



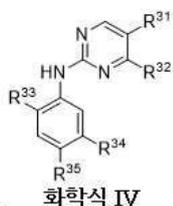
[1520] 여기에서 각각의 R²¹은 독립적으로 H, 할로젠, Cl, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알킬닐(예를 들어, C2-C6 알킬닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴메톡시, 시아노 및 헤테로아릴메틸옥시이고(아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1522] Z는 C 또는 N이고;

[1523] R²⁸는 위에 정의되어 있다.

[1524] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 III의 하나 이상의 R²¹ 또는 R²⁸기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1525] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 IV로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1526]

[1527] 여기에서, R^{31} 은 H, 할로젠, C1, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), CF_3 , 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 히드록실, 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 인돌, 피라졸, 이미다졸, 시클로알킬, 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 선택되고(여기에서, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시, 또는 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1528] R^{32} 는 H, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴, 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴, 및 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬) 또는 헤테로시클로알킬(예를 들어, C3-C10 헤테로시클로알킬)과 추가로 선택적으로 융합된 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴(헤테로고리는 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함함)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨);

[1529] R^{33} 은 H, 알킬, 할로알킬, 할로젠, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되고;

[1530] R^{34} 는 H, O, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 할로젠, 아미노, 아미도, 알킨(예를 들어, C2-C6 알킨), 알콕시, 시아노 또는 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 는 아래의 기로부터 선택됨)로부터 선택되고:



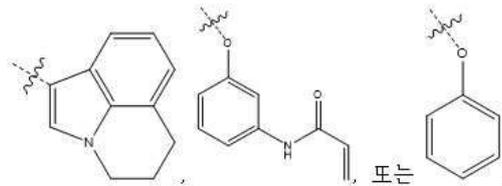
[1532] R^{25} 및 R^{26} 은 H, N, $N(CH_2)_{1-3}$, 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고(R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있음);

[1533] R^{35} 는 $-OR^{36}$ 및 $-NR^{37}R^{38}$ 로부터 선택되고, R^{36} 은 히드록시알킬(예를 들어, C1-C6 히드록시알킬), 알콕시알킬(예를 들어, C1-C6 알콕시알킬), 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, 헤테로고리가 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴이 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬(2개의 헤테로원자가 동일한 탄소 원자에 부착되지 않음)로부터 선택되고, R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), $-NR^{37}R^{38}$, 또는 $-NR^{37}R^{38}$ 이고, 이들은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리를 나타내고, R^{35} , R^{37} 또는 R^{38} 은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤테로시클로알킬(예를 들어, 헤테로고리가 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 헤테로시클로알킬알킬 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)임)로 추가로 선택적으로 치환된다.

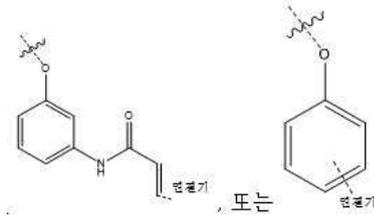
[1534] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 IV의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1535] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 IV의 하나 이상의 R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} 또는 R^{39} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1536] 특정 구현예에서, R^{32} 는 다음으로부터 선택된다:

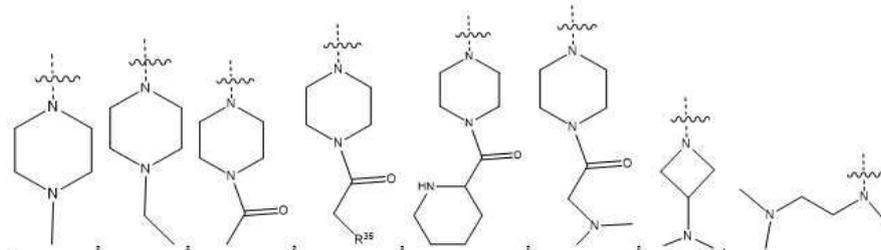


[1537] 특정 구현예에서, R^{32} 는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, R^{32} 는 다음과 같다:



[1538] 특정 구현예에서, R^{33} 은 C1-C6 알콕시로부터 선택된다.

[1540] 특정 구현예에서, R^{35} 는 다음으로부터 선택된다:



[1541] 특정 구현예에서, R^{35} 는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

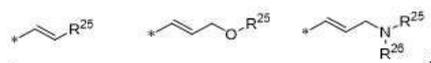
[1542] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 IV로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1543] 여기에서 R^{31} 은 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고(헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1544] R^{32} 는 H, 5- 또는 6-원 아릴 또는 헤테로아릴, 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어, 각각의 고리는 4- 내지 6-원을 가짐), 또는 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬과 추가로 선택적으로 융합된 이중고리형 융합 아릴 또는 헤테로아릴로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환됨);

[1545] R^{33} 은 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되고;

[1546] R^{34} 는 H 또는 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 는 아래의 기로부터 선택됨)로부터 선택된다:

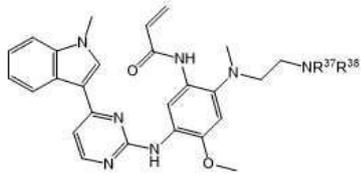


[1547] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

[1549] R^{35} 는 $-NR^{37}R^{38}$ (R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 치환됨)이거나, $-NR^{37}R^{38}$ 은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타낸다.

[1550] 추가의 구현예에서, 화학식 IV의 R³²는 인돌 또는 인돌 고리의 1 및 7 위치를 통해 시클로헥산 또는 피페리딘 고리에 추가로 융합된 인돌이다(N 원자는 동일한 C 원자에 부착되지 않음).

[1551] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 PTM은 다음의 구조를 갖는다:



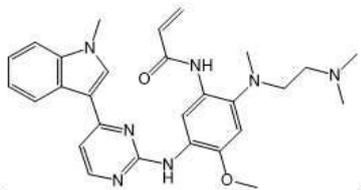
화학식 IV-2

[1552]

[1553] 여기에서 R³⁷ 및 R³⁸은 설명된 바와 같다.

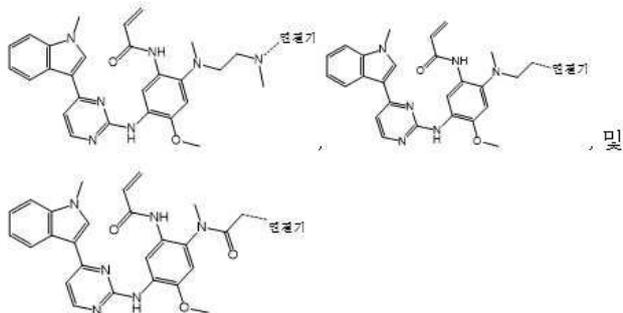
[1554] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 IV의 하나 이상의 R³⁷ 또는 R³⁸ 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1555] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 PTM은 다음의 구조를 갖는다:



[1556]

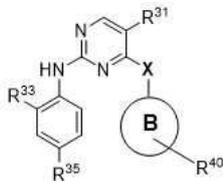
[1557] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 PTM은 다음의 기로부터 선택되는 구조를 갖는다:



[1558]

[1559] 여기에서, 연결기(L)는 PTM을 ULM기에 결합하는 화학적 잔기이다.

[1560] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 V로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 V

[1561]

[1562] 여기에서 R³¹, R³³ 및 R³⁵는 설명된 바와 같고;

[1563] B는 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, 헤테로고리가 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 선택되고(후자의 경우, 헤테로시클로알킬의 헤테로원자는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 X로부터 분리됨);

[1564] X는 O, S 또는 NH이고;

[1565] R^{40} 은, **B**의 고리 질소에 부착될 경우, $-NHC(O)R^{24}$, 또는 $-C(O)R^{24}$ 이다(R^{24} 는 전술한 바와 같음).

[1566] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 **V**로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1567] 여기에서 R^{31} 은 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고(헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 선택되는 1개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1568] R^{33} 은 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되고;

[1569] R^{35} 는 $-NR^{37}R^{38}$ (R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 치환됨)이거나, $-NR^{37}R^{38}$ 은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

[1570] **B**는 페닐 또는 피리딜, 가장 바람직하게는 페닐이고;

[1571] **X**는 O 또는 NH, 가장 바람직하게는 NH이고;

[1572] R^{40} 은 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 다음의 기로부터 선택됨)이고:



[1574] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

[1575] 특정 구현예에서, 화학식 **V**의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 **V**의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1576] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 **V**의 하나 이상의 R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{31} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{38} , R^{39} 또는 R^{40} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1577] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 **VI**로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1579] R^{41} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시) 및 시아노로부터 선택되고;

[1580] R^{42} 는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 이미다졸, 피라졸, 피롤, 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, 헤테로고리가 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로고리가 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고 (아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2

개의 치환기로 추가로 치환됨);

[1581] C는 아릴, 또는 헤테로아릴(예를 들어 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)이고;

[1582] D는 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들어, S, O 또는 N로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 8-원 아릴 또는 헤테로아릴)이고;

[1583] Y는 결합, O, S 또는 NH이고;

[1584] n은 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[1585] R⁴³은 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있거나, R⁴³ 치환기 중 하나는, D의 고리 질소에 부착될 경우, -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴일 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이고;

[1586] R²⁴는 전술한 바와 같다.

[1587] 특정 구현예에서, 화학식 VI의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 VI의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1588] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 VI의 하나 이상의 R²⁴, R²⁵, R²⁶, R⁴¹, R⁴² 또는 R⁴³ 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1589] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 VI로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1590] 여기에서 R⁴¹은 H, 할로젠, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택되고;

[1591] R⁴²는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1개의 치환기이고;

[1592] C는 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 가장 바람직하게는 5-원 헤테로아릴이고;

[1593] D는 헤테로시클로알킬, 가장 바람직하게는 피롤리딘이고;

[1594] Y는 결합, O, 또는 NH, 가장 바람직하게는 O이고;

[1595] n은 1 또는 2이고;

[1596] R⁴³은, D의 고리 질소에 부착될 경우 하나는 -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴이고, 다른 하나는 선택적으로 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 또는 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고;

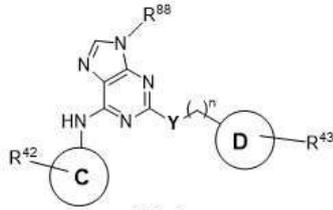
[1597] R²⁴는 다음의 기로부터 선택되고:



[1599] R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤

테로시클로알킬을 형성할 수 있다.

- [1600] 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R₁는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.
- [1601] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 VII로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1602] 화학식 VII.

[1603] 여기에서, R⁴²는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 히드록시, 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알킬(예를 들어, 헤테로아릴은 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이고;

- [1604] C는 아릴 또는 헤테로아릴(예를 들어 이미다졸, 피라졸, 피롤)이고;
- [1605] D는 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬(예를 들어 피롤리딘)이고;
- [1606] Y는 결합, O, S 또는 NH이고;
- [1607] n은 0, 1, 또는 2로부터 선택되고;

[1608] R⁴³은 H, 할로젠, Cl, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 아미도, 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있거나, R⁴³ 치환기 중 하나는, D의 고리 질소에 부착될 경우, -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴일 수 있음) 1 내지 2개의 치환기이고;

- [1609] R²⁴는 전술한 바와 같고;
- [1610] R⁸⁸은 수소 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)이다.

[1611] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 전술한 화학식 VII로 대표되는 잔기를 포함한다:

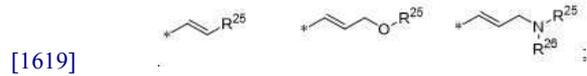
- [1612] 여기에서, R⁴²는 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 및 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시)로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고;
- [1613] C는 5- 또는 6-원 헤테로아릴, 가장 바람직하게는 5-원 헤테로아릴이고;
- [1614] D는 헤테로시클로알킬, 가장 바람직하게는 피롤리딘이고;

[1615] Y는 결합이고;

[1616] n은 0이고;

[1617] R⁴³은, D의 고리 질소에 부착될 경우 하나는 -NHC(O)R²⁴, 또는 -C(O)R²⁴이고, 다른 하나는 선택적으로 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고;

[1618] R²⁴는 다음의 기로부터 선택되고:



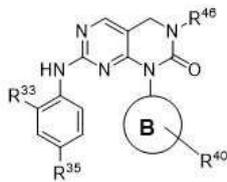
[1620] R²⁵ 및 R²⁶은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R²⁵ 및 R²⁶은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

[1621] R⁸⁸은 메틸 또는 에틸이다.

[1622] 특정 구현예에서, 화학식 VII의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 VII의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1623] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 VII의 하나 이상의 R²⁴, R²⁵, R²⁶, R⁴², R⁴³ 또는 R⁸⁸기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1624] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 VIII로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1625] 화학식 VIII

[1626] 여기에서 R³³, R³⁵, R⁴⁰ 및 B는 전술한 바와 같고;

[1627] R⁴⁶은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 히드록시알킬(예를 들어, C1-C6 히드록시알킬), 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 시클로알킬알킬, 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다(여기에서, 2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않으며, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시) 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

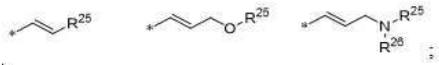
[1628] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 VIII로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1629] 여기에서, R³³은 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되고;

[1630] R³⁵는 -NR³⁷R³⁸(R³⁷ 및 R³⁸은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 치환됨)이거나, -NR³⁷R³⁸은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 -C(O)R³⁹(R³⁹는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬임))로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

[1631] B는 페닐 또는 피리딜, 가장 바람직하게는 페닐이고;

[1632] R^{40} 은 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 다음의 기로부터 선택됨)이고:



[1633]

[1634] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

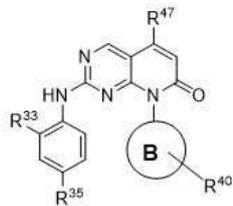
[1635] R^{46} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시알킬, 아미노알킬, 알킬아미노알킬, 디알킬아미노알킬, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬)로부터 선택된다(여기에서, 2개의 헤테로원자는 동일한 탄소 원자에 부착되지 않고, 아릴 및 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬) 및 할로젠으로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1636] 특정 구현예에서, 화학식 VIII의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 VIII의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1637] 추가의 특정 구현예에서,

[1638] 화학식 VIII의 하나 이상의 R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} 또는 R^{46} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1639] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 IX로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1640] 화학식 IX

[1641] 여기에서 R^{33} , R^{35} , R^{40} 및 B는 전술한 바와 같고;

[1642] R^{47} 은 H, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택된다.

[1643] 특정 구현예에서, 적어도 하나의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

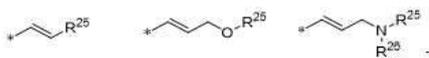
[1644] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 IX로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1645] 여기에서, R^{33} 은 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되고;

[1646] R^{35} 는 $-NR^{37}R^{38}$ (R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 치환됨)이거나, $-NR^{37}R^{38}$ 은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

[1647] B는 페닐 또는 피리딜, 가장 바람직하게는 페닐이고;

[1648] R^{40} 은 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 다음의 기로부터 선택됨)이고:



[1649]

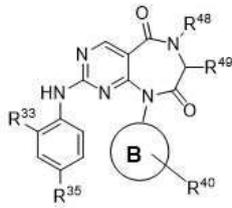
[1650] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(예를 들어, C3-C10 헤테로시클로알킬)을 형성할 수 있고(헤테로고리는 O, N, 및 D로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함함);

[1651] R^{47} 은 H, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택된다.

[1652] 특정 구현예에서, 화학식 IX의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 IX의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1653] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 IX의 하나 이상의 R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{33} , R^{35} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{40} 또는 R^{47} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1654] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 X로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 X

[1655]

[1656] 여기에서 R^{33} , R^{35} , R^{40} 및 B는 전술한 바와 같고;

[1657] R^{48} 은 H, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택되고;

[1658] R^{49} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴) 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬), 아릴알킬(예를 들어, C5-C10 아릴알킬), 헤테로아릴알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C5-C10 헤테로아릴알킬), 시클로알킬알킬 또는 헤테로시클로알킬알킬로부터 선택된다.

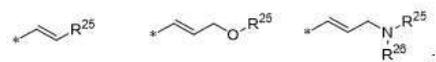
[1659] 보다 바람직한 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 X로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1660] 여기에서, R^{33} 은 메톡시 또는 에톡시로부터 선택되고;

[1661] R^{35} 는 $-NR^{37}R^{38}$ (R^{37} 및 R^{38} 은 H 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 치환됨)이거나, $-NR^{37}R^{38}$ 은 함께 취해져 헤테로시클로알킬 고리, 가장 바람직하게는, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 또는 $-C(O)R^{39}$ (R^{39} 는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬임)로 추가로 선택적으로 치환된 피페라진을 나타내고;

[1662] B는 페닐 또는 피리딜, 가장 바람직하게는 페닐이고;

[1663] R^{40} 은 $-NHC(O)R^{24}$ (R^{24} 다음의 기로부터 선택됨)이고:



[1664]

[1665] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

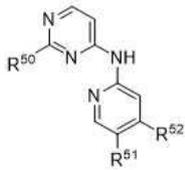
[1666] R^{48} 은 H, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택되고;

[1667] R⁴⁹는 H, 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 선택된다.

[1668] 특정 구현예에서, 화학식 X의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 X의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1669] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 X의 하나 이상의 R²⁴, R²⁵, R²⁶, R³³, R³⁵, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴⁸ 또는 R⁴⁹기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1670] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XI로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 XI

[1671]

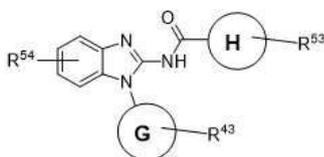
[1672] 여기에서 R⁵⁰은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, C3-C10 헤테로시클로알킬)이고(여기에서, 헤테로고리는 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬은 추가로 할로젠, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 시아노로 선택적으로 치환되며, 임의의 2개의 헤테로원자는 적어도 2개의 탄소 원자에 의해 분리됨);

[1673] R⁵¹은 수소이고, R⁵²는 -NHC(O)R⁵³ (R⁵³은 아릴 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 선택적으로 치환되는 헤테로아릴임)이거나, R⁵¹ 및 R⁵²는 함께 취해져 5 또는 6원 아릴, 또는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 시아노, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 또는 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 구성한다.

[1674] 특정 구현예에서, 화학식 XI의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XI의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1675] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XI의 하나 이상의 R⁵⁰, R⁵¹ 또는 R⁵²기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1676] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XII로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 XII

[1677]

[1678] 여기에서 G는 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 또는 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)을 포함하고;

[1679] H는 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)이고;

[1680] R⁴³는 전술한 바와 같고;

[1681] R^{53} 및 R^{54} 는 각각 H, 할로젠, C1, F, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노(예를 들어, C1-C6 알킬아미노), 디알킬아미노, 시아노, 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 헤테로시클로알킬(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로시클로알킬)로부터 독립적으로 선택되는(여기에서, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음) 1 또는 2개의 치환기이다.

[1682] 특정 구현예에서, 화학식 XII의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XII의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1683] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XII로 대표되는 잔기를 포함한다:

[1684] 여기에서 G는 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬(예를 들어, C3-C10 헤테로시클로알킬, 헤테로고리는 O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함함), 바람직하게는 6- 또는 7-원 헤테로시클로알킬, 가장 바람직하게는 헤테로히드로아제핀이고;

[1685] H는 페닐 또는 피리딜이고;

[1686] R^{43} 은, D의 고리 질소에 부착될 경우 하나는 $-NHC(O)R^{24}$, 또는 $-C(O)R^{24}$ 이고, 다른 하나는 선택적으로 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시)로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기이고, 여기에서 R^{24} 는 다음의 기로부터 선택되고:

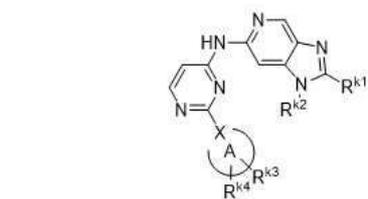


[1688] R^{25} 및 R^{26} 은 수소 또는 알킬(예를 들어 C1-C6 알킬)로부터 독립적으로 선택되고, R^{25} 및 R^{26} 은 이들이 연결되는 N 원자와 함께 취해져 헤테로시클로알킬을 형성할 수 있고;

[1689] R^{53} 및 R^{54} 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 및 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬)로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2개의 치환기이다.

[1690] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XII의 하나 이상의 R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{43} , R^{53} 또는 R^{54} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 연결된다.

[1691] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XIII로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 XIII

[1693] 여기에서 A는 1 내지 7개의 헤테로원자(예를 들어, O, S 또는 N)를 포함하는 포화 또는 불포화 4-8 원자 카보고리형 또는 헤테로고리형 고리이고;

[1694] R^{k1} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6

알콕시), 히드록실, 알콕시, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2 개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1695] R^{k2} 는 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1696] R^{k3} 및 R^{k4} 는 H, 히드록실, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), $-SO^2R^{k2}$, 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되고(히드록실, 알킬, 아릴 또는 알콕시는

[1697] 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1698] X는 고리 내의 이웃하는 원자에 대한 이중 결합은 갖는 N 또는 CH 또는 C이다.

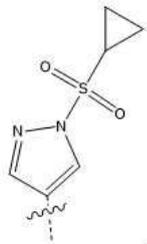
[1699] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1700] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k1} , R^{k2} , R^{k3} 또는 R^{k4} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1701] 화학식 XIII의 특정 구현예에서, A는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어 C1-C6 알콕시)로 치환된다.

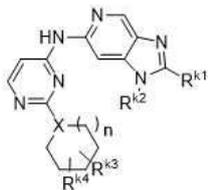
[1702] 화학식 XIII의 특정 구현예에서, A는 피라졸, 이미다졸, 피롤, 오자졸 또는 티아졸이다.

[1703] 화학식 XIII의 특정 구현예에서, A는 피라졸이고, 적어도 하나의 R^{k3} 또는 R^{k4} 는 다음과 같다:



[1704] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1706] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



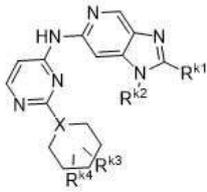
화학식 XIII-2

[1707] 여기서, X, R^{k1} , R^{k2} , R^{k3} , R^{k4} , 및 R^{k1} 은 전술한 바와 같고;

[1709] n = 0, 1 또는 2이다.

[1710] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k1} , R^{k2} , R^{k3} 또는 R^{k4} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1711] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



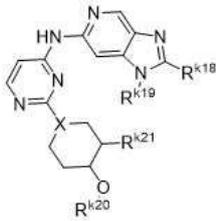
화학식 XIII-3

[1712]

[1713] 여기에서, X, R^{k1}, R^{k2}, R^{k3}, 및 R^{k4}는 전술한 바와 같다.

[1714] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k1}, R^{k2}, R^{k3} 또는 R^{k4} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1715] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XIII-4

[1716]

[1717] 여기에서, R^{k18}은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1718] R^{k19}는 H이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고

[1719] R^{k20}은 H이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고

[1720] R^{k21}은 H, CN, 할로젠이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 3개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고

[1721] X = CH 또는 N이다.

[1722] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k18}, R^{k19}, R^{k20} 또는 R^{k21} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1723] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XIII-5

[1724]

[1725] 여기에서, R^{k19}는 H이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고;

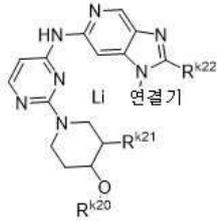
[1726] R^{k20}은 H이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고;

[1727] R^{k21}은 H, 할로젠이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 3개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고;

[1728] 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

[1729] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k19} , R^{k20} 또는 R^{k21} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1730] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XIII-6

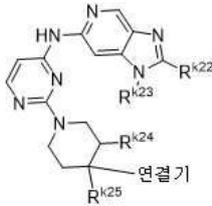
[1731]

[1732] 여기에서, R^{k20} 및 R^{k21} 은 전술한 바와 같고;

[1733] R^{k22} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형)이거나 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고; 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

[1734] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R^{k20} , R^{k21} 또는 R^{k22} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1735] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XIII-7

[1736]

[1737] 여기에서, R^{k22} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형)이거나 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고;

[1738] R^{k23} 은 H이거나 6개 까지의 탄소 원자를 갖는 선택적으로 할로젠으로 치환된 알킬(선형 또는 분지형)이고;

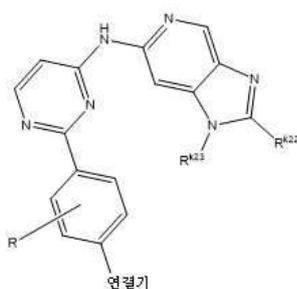
[1739] R^{k24} 는 H, 할로젠, 시아노이거나, 알킬(선형 또는 분지형) 또는 1 내지 3개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬이고;

[1740] R^{k25} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 알콕시(선형 또는 분지형)이거나 히드록실이고;

[1741] 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

[1742] 화학식 XIII의 특정 구현예에서, PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 연결기인 연결기 잔기는 화학식 XIII의 적어도 하나의 R^{k1} , R^{k2} , R^{k3} , 및 R^{k4} 기와 결합한다.

[1743] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



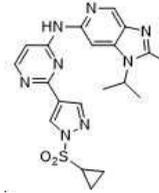
화학식 XIII-8

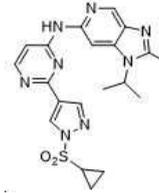
[1744]

[1745] 여기에서, R^{k22} 및 R^{k23} 은 전술한 바와 같고;

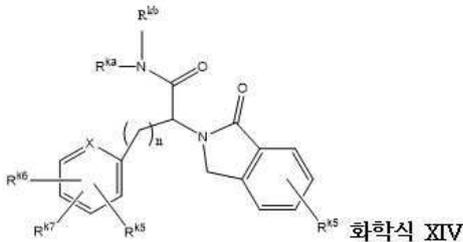
[1746] R은 H, 할로젠, C1-C6 알킬, 시아노, 또는 할로알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환기이고, 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

[1747] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 하나 이상의 R, R^{k22} 또는 R^{k33} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.



[1748] 특정 구현예에서, 화학식 XIII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다: . 특정 구현예에서, PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1749] 특정 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XIV로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1750]

[1751] 여기에서, R^{ka} 는 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시)이고;

[1752] R^{kb} 는 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 또는 하나 또는 2개의 5 내지 7-원 고리 및 N, O 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴이고(아릴 및 헤테로아릴은 각각 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 할로알콕시(예를 들어, C1-C6 할로알콕시), 할로젠, NO₂, OH, CN, C(O)Y¹, C(O)OY¹, C(O)NY¹Y², NY¹Y², 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 5 내지 7-원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로고리, C6-C10 아릴, 및 5 내지 7-원 고리 및 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로아릴로부터 선택되는 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고, 알킬 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 각각 선택적으로 하나 이상의 Y¹으로 선택적으로 치환됨);

[1753] 각각의 Y¹ 및 Y²는 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 할로알콕시(예를 들어, C1-C6 할로알콕시), 할로젠, NO₂, OH, 또는 CN으로부터 독립적으로 선택되고;

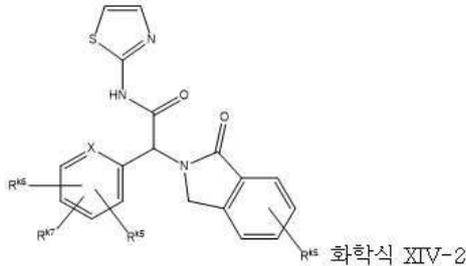
[1754] 여기에서 R^{k5} , R^{k6} 및 R^{k7} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알킨(예를 들어, C1-C6 알킨), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 시아노, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 할로알콕시(예를 들어, C1-C6 할로알콕시), NO₂, 또는 할로젠, Cl, F로부터 독립적으로 선택되고(알킬 또는 알콕시는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1755] X는 N, CH, C(C1-C6 알킬), C(C1-C6) 할로알킬, C(C1-C6) 알콕시, C(C1-C6) 할로알킬, 할로젠, C(NO₂), C(NH₂), C(OH), 또는 C(CN)이다.

[1756] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1757] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 하나 이상의 R^{ka}, R^{kb}, R^{k5}, R^{k6} 또는 R^{k7} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1758] 화학식 XIV의 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 다음의 식으로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1759]

[1760] 여기에서 R^{k5}, R^{k6} 및 R^{k7} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알킨(예를 들어, C1-C6 알킨), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 시아노, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 할로알콕시(예를 들어, C1-C6 할로알콕시), NO₂, 또는 할로젠, Cl, F로부터 독립적으로 선택되고(알킬 또는 알콕시는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1761] X는 N, CH, C(C1-C6 알킬), C(C1-C6) 할로알킬, C(C1-6) 알콕시, C(C1-C6) 할로알킬, 할로젠, C(NO₂), C(NH₂), C(OH), 또는 C(CN)이다.

[1762] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 하나 이상의 R^{k5}, R^{k6}, 또는 R^{k7} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1763] 특정 구현예에서, 화학식 XIV PTM은 불포화 화학적 연결기를 통해 ULM에 연결된다. 특정 구현예에서, 불포화 연결기는 치환된다.

[1764] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



[1765]

[1766] 여기서 R^{k26} 및 R^{k27} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 시아노 또는 할로젠으로부터 독립적으로 선택된다(알킬 또는 알콕시는 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1767] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 하나 이상의 R^{k26} 또는 R^{k27} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1768] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



[1769]

[1770] 여기에서, R^{k27}은 H, 시아노 또는 할로겐으로부터 선택되고, 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

[1771] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:

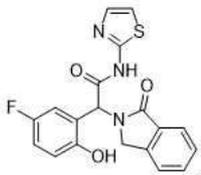


[1772] 화학식 XIV-5

[1773] 여기에서, R^{k27}은 H, 시아노 또는 할로겐으로부터 선택되고, 연결기(L)은 PTM을 ULM에 결합시키는 결합 또는 화학적 연결기이다.

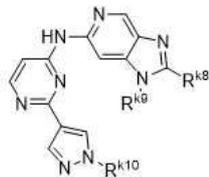
[1774] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 R^{k27}은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1775] 특정 구현예에서, 화학식 XIV의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



[1776]

[1777] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XV로 대표되는 잔기를 포함한다:



[1778] 화학식 XV

[1779] 여기에서, R^{k8}은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로겐, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

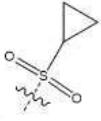
[1780] 여기서 R^{k9}은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬) 또는 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(알킬 또는 시클로알킬은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로겐, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 3개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1781] R^{k10}은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알킬술폰, 알킬카복사미드 또는 아릴로부터 선택된다(알킬 또는 아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로겐, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1782] 특정 구현예에서, 화학식 XV의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XV의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

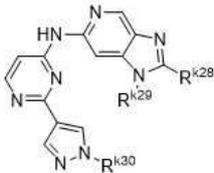
[1783] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XV의 하나 이상의 R^{k8} , R^{k9} , 또는 R^{k10} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1784] 화학식 XV의 특정 구현예에서, R^{k10} 은 다음과 같다:



[1785]

[1786] 특정 구현예에서, 화학식 XV의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XV-2

[1787]

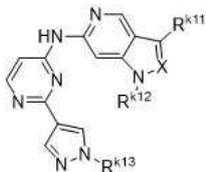
[1788] 여기에서, R^{k28} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알케닐(예를 들어, C2-C6 알케닐), 알키닐(예를 들어, C2-C6 알키닐), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1789] R^{k29} 는 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(알킬 또는 시클로알킬은 1 내지 3개의 할로젠 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1790] R^{k30} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬), 알킬술폰, 시클로알킬술폰 또는 -COR로부터 선택된다(알킬 또는 아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 또는 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음).

[1791] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XV의 하나 이상의 R^{k28} , R^{k29} , 또는 R^{k30} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1792] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XVI로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 XVI

[1793]

[1794] 여기에서, R^{k11} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), C(O)NHR(R은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬) 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[1795] R^{k12} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형, 예를 들어, C1-C6 알킬), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

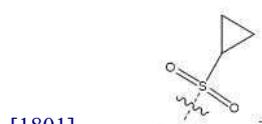
[1796] R^{k13} 은 H, 알킬, $-C(O)NHR$, $C(O)R$, $S(O)_2R$ (R 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)이고, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[1797] X는 N 또는 CH이다.

[1798] 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1799] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 하나 이상의 R^{k11} , R^{k12} , 또는 R^{k13} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

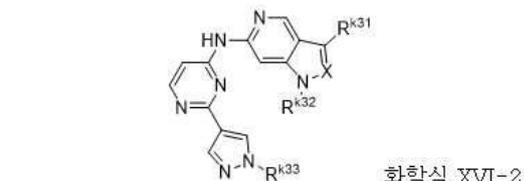
[1800] 화학식 XVI의 특정 구현예에서, R^{k13} 은 다음과 같다:



[1801]

[1802] 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 화학적 잔기인 연결기를 포함한다.

[1803] 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



[1804]

[1805] 여기에서, R^{k31} 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시, $C(O)NHR$ (R 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬) 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

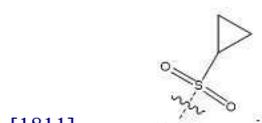
[1806] R^{k32} 는 H, 알킬(선형 또는 분지형, 예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬로부터 선택되고;

[1807] R^{k33} 은 H, 알킬, $-C(O)NHR$, $C(O)R$, $S(O)_2R$ (R 은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 시클로알킬이고, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 히드록실, 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음)로부터 선택되고;

[1808] X는 N 또는 CH이다.

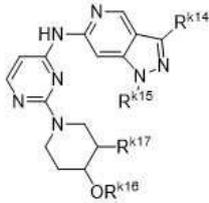
[1809] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVI의 하나 이상의 R^{k31} , R^{k32} , 또는 R^{k33} 기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1810] 화학식 XVI의 특정 구현예에서, R^{k33} 은 다음과 같다:



[1811]

[1812] 일 구현예에서, 본원에서 기술된 바와 같은 PROTAC의 PTM은 화학식 XVII로 대표되는 잔기를 포함한다:



화학식 XVII

[1813]

[1814] 여기에서, R^{k14}는 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), -C(O)NHR(R은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬) 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

[1815] R^{k15}는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 아릴(예를 들어, C5-C10 아릴), 헤테로아릴(예를 들어, O, N, 및 S로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 C3-C10 헤테로아릴), 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(아릴 또는 헤테로아릴은 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

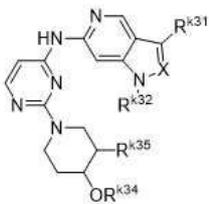
[1816] R^{k16}은 H, 알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 또는 시클로알킬(예를 들어, C3-C10 시클로알킬)로부터 선택되고(알킬(예를 들어, C1-C6 알킬), 할로젠, 알킬술폰, 알킬술폰아미드, 아미드, 카복사미드, 할로알킬(예를 들어, C1-C6 할로알킬), 알콕시(예를 들어, C1-C6 알콕시), 히드록실, 아미노, 아미드, 알킬아미노, 디알킬아미노 및 시아노로부터 선택되는 1 내지 2개의 치환기로 추가로 치환될 수 있음);

[1817] R^{k17}은 H, 할로젠, CN으로부터 선택된다.

[1818] 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 PTM은 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기를 포함한다. 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 하나 이상의 R기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1819] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 하나 이상의 R^{k14}, R^{k15}, R^{k16} 또는 R^{k17}기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1820] 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:



화학식 XVII-2

[1821]

[1822] 여기에서, R^{k31}은 H, 알킬, 알콕시, C(O)NHR(R은 H, 알킬, 시클로알킬, 또는 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 포화된 헤테로고리로부터 선택됨)로부터 선택되고;

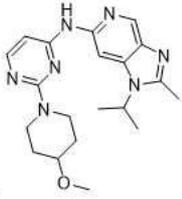
[1823] R^{k32}는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 또는 1 내지 6개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬로부터 선택되고;

[1824] R^{k34}는 H, 알킬(선형 또는 분지형), 또는 1 내지 3개의 C 원자를 갖는 할로젠 치환된 알킬로부터 선택되고;

[1825] R^{k35}는 H, F, Cl, Br 또는 시아노로부터 선택된다.

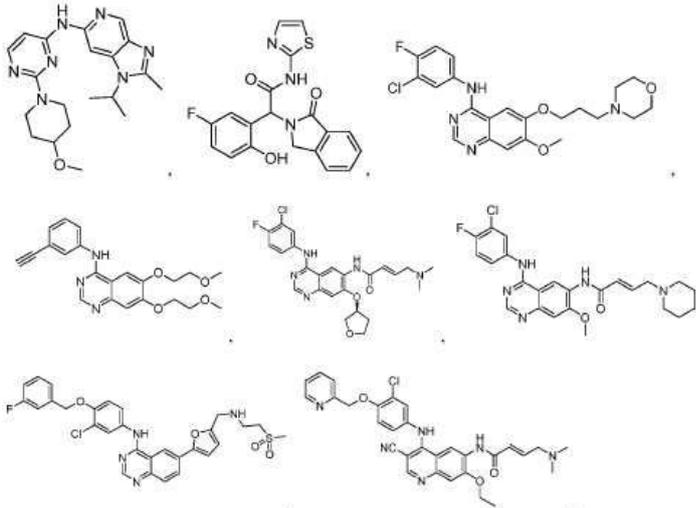
[1826] 추가의 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 하나 이상의 R^{k31}, R^{k32}, R^{k34} 또는 R^{k35}기는 PTM을 ULM기에 결합시키는 본원에서 기술된 바와 같은 화학적 잔기인 연결기에 결합된다.

[1827] 특정 구현예에서, 화학식 XVII의 PTM은 다음의 구조를 포함한다:

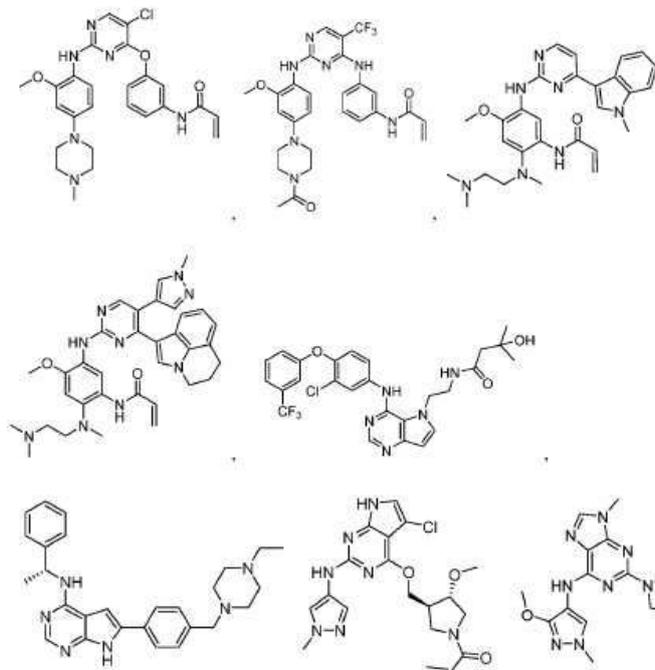


[1828]

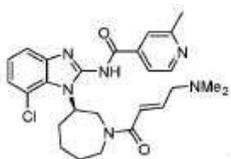
[1829] 본원에서 기술된 바와 같이, PTM은 연결기 잔기를 통해 ULM에 결합된다. 연결기 잔기는 PTM 상에서 임의의 원하는 위치에서 접합될 수 있는 것으로 간주된다. 특정 구현예에서, PTM은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함한다:



[1830]



[1831] 및,



[1832]

- [1833] 특정 구현예에서, 본 명세서에는 도 2에 기술된 화합물 1 내지 화합물 351로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물을 제공한다.
- [1834] **치료 조성물**
- [1835] 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.
- [1836] 특정 구현예에서, 본 명세서에는 도 2에 기술된 화합물 1 내지 화합물 351로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 유효량, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에는 설명은 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 화합물의 유효량, 적어도 하나의 추가적인 생리활성 제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 병용 투여(예를 들어, 개별적으로 또는 단일 투여량 형태)를 위한 조합을 제공한다. 특정 구현예에서, 추가적인 생리활성제는 항-종양제이다.
- [1837] 본 발명은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 염, 특히 본원에서 기술된 바와 같은 화합물의 산 또는 염기 첨가 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 본 양태에 따라 유용한 전술한 염기 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염을 제조하기 위해 사용되는 산은, 비-독성 산 부가염, 즉, 약물학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 염, 예를 들어 다수의 다른 것들 중에서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 과모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3 나프토에이트)]염을 형성하는 것들이다.
- [1838] 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 또한 본 발명에 따른 화합물 또는 유도체의 약제학적으로 허용 가능한 염 형태를 제조하는 데 사용될 수 있다. 본질적으로 산성인 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염기염을 제조하기 위한 시약으로서 사용될 수 있는 화학적 염기는 이러한 화합물과 비-독성 염기염을 형성하는 것들이다. 이러한 비-독성 염기염은, 다른 것들 중에서, 그러한 약물학적으로 허용 가능한 양이온, 예를 들어, 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨) 및 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘, 아연 및 마그네슘)으로부터 유래된 것들, 암모늄 또는 수용성 아민 부가염(예를 들어, N-메틸글루카민-(메글루민)), 및 저급 알칸올암모늄 및 약제학적으로 허용 가능한 유기 아민의 다른 염기 염을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [1839] 본원에서 기술된 화합물은 경구, 본 발명에 따라, 비경구 또는 국소 경로에 의해 단일 또는 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 활성 화합물의 투여는 연속적(정맥내 점적주입) 내지 하루 수 회의 경구 투여(예를 들어, Q.I.D.)의 범위일 수 있고, 다른 투여 경로 중에서, 경구, 국소, 비경구, 근육내, 정맥내, 피하, 경피(이는 침투 증강 작용제를 포함할 수 있음), 구강, 설하 및 좌약 투여를 포함할 수 있다. 장 코팅 경구 정제는 또한 경구 투여 경로로부터 화합물의 생체이용률을 증강시키기 위해 이용될 수 있다. 가장 효과적인 투여 형태는 선택된 특정 제제의 약물동력학 및 환자의 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다. 비강내, 기관내 또는 폐 투여를 위해 스프레이, 미스트 또는 에어로졸로서, 본 발명에 따른 화합물의 투여가 또한 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 선택적으로 조합되어, 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화합물은 즉시 방출, 중간 방출 또는 서방형 또는 조절 방출 형태로 투여될 수 있다. 서방형 또는 조절 방출 형태는 바람직하게는 경구 투여되지만, 좌제 및 경피 또는 다른 국소 형태로도 투여된다. 리포솜 형태의 근육내 주사는 또한 주사 부위에서 화합물의 방출을 조절하거나 유지하기 위해 사용될 수 있다.
- [1840] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 적어도 하나의 추가의 생물활성 제제(즉, 이들의 조합), 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 또 다른 EGFR PROTAC, 항암제, 및 항-염증제, 및/또는 EGFR 억제제의 유효량 및/또는 상승효과량을 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, EGFR 억제제는 게피티닙, 엘로티닙, 아파티닙, 브리가티닙, 이코티닙, 라파티닙, 세특시맙, 파니투무맙, 오시메르티닙, 자루투무맙, 니모투주맙, 마투주맙 또는 이들의 조합 중 적어도 하나를 포함한다. 특정 구현예에서, 조성물은 유효량의 EGFR 억제제를 포함한다.
- [1841] 본원에서 기술된 바와 같은 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 종래의 방식으로 제제화될 수 있고, 또한 조절-방출 제제로 투여될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 담체는, 이온 교환체, 알루미늄, 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, 디소듐 수소 인산염, 칼륨 수소 인산염, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

- [1842] 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.
- [1843] 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 조성물은 또한 비독성 비경구 수용 가능 희석제 또는 용매, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서 멸균 주사 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 운반체 및 용매 중에는, 물, 링거 용액 및 이소톤 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 무미건조한 고정유가 사용될 수도 있다. 올레산 및 이의 글리세리드 유도체와 같은 지방산이 주사 가능한 물질의 제조에 유용하고, 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 약제학적으로 허용 가능한 오일, 특히 그들의 폴리옥시에틸화된 형태에서 주사 가능한 물질의 제조에 또한 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한, 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Ph. Helv 또는 유사한 알코올을 함유할 수 있다.
- [1844] 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.
- [1845] 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.
- [1846] 본원에서 기술된 바와 같은 약제학적 조성물은 또한 국소 투여될 수 있다. 적절한 국소 제제는 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.
- [1847] 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.
- [1848] 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 무기질 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [1849] 안과 이용을 위해, 약제 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 미소화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는, 보존제, 예를 들어, 벤질알코늄 염화물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 등장성, pH 조정된 무균 식염수에서 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과 이용을 위해, 약제학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.
- [1850] 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, 생체

이용률을 증가시키는 흡수 증진제, 탄화플루오르 및/또는 다른 전통적인 가용화제 또는 분산제를 이용하여, 식염수에서 용액으로서 제조될 수 있다.

- [1851] 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.
- [1852] 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.
- [1853] 본원에 기술된 방법에 따른 화합물을 사용하는 치료를 필요로 하는 환자 또는 대상체는, 본원에서 달리 명시되지 않는 한, 단독으로 또는 다른 공지된 적혈구 조혈 자극제와 조합하여, 임의로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에서 유효량의 본 발명에 따른 화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 다형체를 포함함)을 환자(대상체)에게 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [1854] 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.
- [1855] 활성 화합물은 치료될 환자에게 심각한 독성 영향을 주지 않으면서 환자에게 목적하는 징후에 대한 치료 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에 포함된다. 본원에서 언급된 모든 조건에 대한 활성 화합물의 바람직한 투여량은, 약 10 ng/kg 내지 300 mg/kg, 바람직하게는 하루 0.1 내지 100 mg/kg, 보다 일반적으로는 수용자/환자의 체중에 대해 하루 0.5 내지 약 25 mg/kg이다. 통상적인 국소 투여량은 적절한 담체 내에서 0.01 내지 5% wt/wt의 범위일 것이다.
- [1856] 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.
- [1857] 활성 성분은 바람직하게는 활성 화합물의 최대 혈장 농도를 약 0.00001 내지 30 μ M, 바람직하게는 약 0.1 내지 30 μ M로 달성하도록 투여된다. 이는, 예를 들어, 선택적으로 식염수 또는 수성 매질 내의 활성 성분의 용액 또는 제제의 정맥 주사, 또는 활성 성분의 한 회분의 분량 투여에 의해 달성될 수 있다. 경구 투여는 또한 활성제의 유효 혈장 농도를 생성하는 데 적합하다.
- [1858] 약물 조성물 내의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분포, 불활성화, 및 배설 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.
- [1859] 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 혼합될 수 있고, 정제, 트로키제 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 상용될 수 있는 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.
- [1860] 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 다음 성분, 또는 유사한 성격의 화합물 중 한 가지를 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 검 트래거겐스 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, 셀락, 또는 장 작용제의 코팅을 함유할 수 있다.
- [1861] 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 껌 등의 성분으로서

투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물에 더하여, 감미제로서의 수크로오스, 특정 보존제, 염료 및 착색제와 향미제를 함유할 수 있다.

- [1862] 활성 화합물 또는 이의 약학제적으로 허용 가능한 염은 또한 목적하는 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 물질, 또는 다른 것들 중에서도, EPO 및 다바포이에틴 알파를 포함하는 적혈구 조혈 자극제와 같은, 목적하는 작용에 영향을 주는 물질과 혼합될 수 있다. 본 발명의 소정의 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물은 본원에서 달리 기술되는 바와 같은 항생제를 포함하는 적혈구 조혈 자극제 또는 치유 제제와 같은 다른 생물 활성 제제와 함께 투여된다.
- [1863] 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 아황산수소 나트륨; 킬레이트화제, 예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예를 들어, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염, 그리고 긴장성의 조정을 위한 작용제, 예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제조물은 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주입기 또는 다수의 투여 바이알에서 동봉될 수 있다.
- [1864] 정맥 내 투여되는 경우, 바람직한 담체는 생리식염수 또는 인산 완충 식염수(PBS)이다.
- [1865] 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.
- [1866] 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 포스파티딜 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.
- [1867] **치료 방법**
- [1868] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 유효량의 화합물 또는 이의 염 형태, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 치료 조성물은 환자 또는 대상물, 예를 들어 인간과 같은 동물의 단백질 분해를 조절하고, 분해된 단백질을 통해 조절되는 질환 또는 질환 상태를 치료 또는 완화시키기 위해 사용될 수 있다.
- [1869] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는", 및 "치료" 등은 본 화합물이 결합하는 단백질을 통해 조절되는 임의의 질환 상태 또는 질환의 치료를 포함하여, 본 화합물이 투여될 수 있는 환자에 대한 이점을 제공하는 임의의 행위를 지칭한다. 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 처리될 수 있는 질환 상태 또는 병태, 예를 들어 EGFR 관련 질환 또는 장애가 고려된다.
- [1870] 본 명세서는, EGFR 관련 질환(예를 들어, 암 및/또는 염증성 장애, 및/또는 두발 성장)의 치료 또는 완화를 위한 관심 단백질의 분해를 수행하기 위한 본원에 기술된 바와 같은 치료 조성물을 제공한다. 이와 같이, 또 다른 양태에서, 본 명세서는 세포 내 표적 단백질을 유비퀴틴화/분해하는 방법을 제공한다.
- [1871] 특정 구현예에서, 본 명세서는 EGFR 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, EGFR 관련 질환 또는 장애는 암 및/또는 염증성 질환 중 적어도 하나이다. 특정 구현예에서, EGFR 관련 질병 또는 장애는 폐의 편평 상피암, 결장암 및 항문암, 교아세포종, 및 두경부의 상피 종양, 건선, 습진 및 동맥경화증 또는 이들의 조합 중 적어도 하나이다.
- [1872] 특정 구현예에서, 방법은, 예를 들어, 바람직하게는 연결기 잔기를 통해 연결된 ULM 및 PTM을 포함하는 본원에 기술된 바와 같은 이작용성 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 본원에서 달리 기술되지 않는 이상, ULM은 PTM에 결합되되, ULM은 유비퀴틴 경로 단백질(예를 들어, 세레블론, VHL, IAP 및/또는 MDM2를 포함하는 E3 유비퀴틴 리가아제와 같은 유비퀴틴 리가아제)을 인식하고, PTM은 표적 단백질을 인식하여, 표적 단백질이 유비퀴틴 리가아제의 인근에 위치할 경우 표적 단백질의 분해가 일어나 표적 단백질의 분해/그 효과의 억제 및 단백질 레

벨의 조절이 일어나도록 한다. 본 발명에 의해 제공되는 단백질 레벨의 조절은 세포(예를 들어, 환자의 세포) 내에서의 해당 단백질의 레벨을 낮춤으로써 표적 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 제공한다. 소정의 구현예에서, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하며, 선택적으로, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보강제, 또 다른 생리활성 제제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[1873] 추가의 구현예에서, 본 명세서는, 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 또는 그로부터의 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 보강제, 또 다른 생리활성 제제 또는 이들의 조합의 유효량(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 양)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 대상체 또는 환자(예를 들어 인간과 같은 동물)의 질환, 장애 또는 증상을 치료하거나 완화하기 위한 방법을 제공하되, 조성물은 대상체의 질환 또는 장애 또는 증상을 치료하거나 완화시키는 데 효과적이다.

[1874] 다른 양태에서, 본 명세서는 본 발명에 따른 화합물을 사용하는 생물학적 시스템에서 관심 단백질의 분해의 효과를 식별하는 방법을 제공한다.

[1875] 다른 구현예에서, 본 발명은, 단백질의 분해가 인간 환자의 체내에서 치료 효과를 생성하는, EGFR 단백질을 통해 조절되는 질환 상태 또는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 본 발명에 따른 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 본원에 기술된 바와 같은 다른 생리활성제, 예를 들어 EGFR 억제제와 조합하여 투여된다.

[1876] 용어 "질환 상태 또는 질환"은 EGFR 단백질 변이(즉, 환자 체내에서 발현되는 EGFR 단백질의 양이 상승함)가 발생하고, 환자 체내에서의 EGFR 단백질 분해가 이를 필요로 하는 환자에게 유익한 치료 또는 증상의 완화를 제공할 수 있는 임의의 질환 상태 또는 질환을 설명하는 데 사용된다. 특정 경우, 질환 상태 또는 질환은 완치될 수 있다.

[1877] 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.

[1878] 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, IGF1R-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, 오레고모맙, Lep-etu, 노라트렉시드, azd2171, 마타볼린, 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, IPdR₁ KRX-0402, 루칸톤, LY317615, 뉴라디아, 비테스판, Rta 744, Sdx 102, 타람파넬, 아트라센탄, Xr 311, 로미렙신, ADS-100380, 수니티닙, 5-플루오로우라실, 보리노스타트, 에토포시드, 겐티스타틴, 독소루비신, 리포소말 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빈크리스틴, 테모졸로마이드, ZK-304709, 셀리시클립; PD0325901, AZD-6244, 카페스타빈, 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(디에틸stil베스트롤), 에스트라디올, 에스트로젠, 결합된 에스트로젠, 베바시주맙, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(메틸술폰닐피페라딘메틸)-인돌릴-퀴놀론, 바탈라닙, AG-013736, AVE-0005, 고세레린 아세테이트, 류프롤리드 아세테이트, 트림플레린 파모에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 아세테이트, 띄로시펜, 비카루타미드, 플루타미드, 닐루타미드, 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙, 카네르티닙, ABX-EGF 항체, 에르비투스, EKB-569, PKI-166, GW-572016, 이오나파르닙, BMS-214662, 티피파르닙; 아미포스틴, NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록사릭산, 발프로익산, 트리코스타틴 A, FK-228, SU11248, 소라페닙, KRN951, 아미노글루테티미드, 아른사크린, 아나글레티드, L-아스파라기나제, 바클리우스 칼멧-게랭(Bacillus Calmette-Guerin, BCG) 백신,

아드리아마이신, 브레오마이신, 부세레린, 부술판, 카보플라틴, 카무스틴, 클로라부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 사이플로테론, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에틸stil베스트롤, 에피루비신, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 글리백, 잼시타빈, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 류프로리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 멜파란, 6-메르캅토푸린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 닐루타미드, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 플리카마이신, 포르피머, 프로카바진, 칼티트렉시드, 리톡시맵, 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, 스퀴알라민, 엔도스타틴, SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, IM862, 안지오스타틴, 비탁신, 드롤옥시펜, 이독시펜, 스피로노락톤, 피나스테리드, 시미티딘, 트라스투주맵, 데니루킨 디프티톡스, 게페티닙, 보르테지밍, 파크리탁셀, 크레모포르-프리 파크리탁셀, 도세탁셀, 에피티론 B, BMS- 247550, BMS-310705, 드롤옥시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜, ERA-923, 아르족시펜, 폴베스트란트, 아콜비펜, 라소프옥시펜, 이독시펜, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, 토포테칸, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신, 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시플리무스, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트마닌, ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스티م, 다베포에틴, 에스트로포에틴, 파립구 콜로니 자극 인자, 졸렌드로네이트, 프레드니손, 세톡시맵, 파립구 대식세포 콜로니 자극 인자, 히스트레린, 페그인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘, PEG-L-아스파라기나제, 레날리도미드, 잼투주맵, 히드로코르티손, 인터루킨-11, 텍스라조산, 알렘투주맵, 모든 트랜스레틴산, 케토코나졸, 인터루킨-2, 메게스트록, 면역 글로불린, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론, 이브리트주모맵 티옥세탄, 안드로겐, 데시타빈, 헥사메틸멜라닌, 백사로텐, 토시투모맵, 삼산화비소, 코르티손, 에디트로네이트, 미토탄, 시클로스포린, 림소말 다우노루비신, 에드비나-아스파라기나제, 스트론튬 89, 카소피탄트, 네투피탄트, NK-1 수용체 길항제, 파로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 텍사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라나세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, 페그필그라스티م, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파, 다베포이에틴 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[1879] 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 T-20, 퓨세온 및 이들의 혼합물을 포함하고, 현재 임상 시험 또는 개발 중에 있는 항-HIV 화합물을 포함한다.

[1880] 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]-2-메틸-3-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-(페닐술폰피닐)-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)메틸술폰닐아미노]-2-인돌릴카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[3-(에틸아미노)-2-[피리디닐]-4-[(5-히드록시-2-인돌릴)카보닐]피페라진, 1-[(6-포르밀-2-인돌릴)카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, 1-[[5-(메틸술폰닐옥시)-2-인돌릴]카보닐]-4-[3-(이소프로필아미노)-2-피리디닐]피페라진, U88204E, 비스(2-니트로페닐)술폰(NSC 633001), 칼라노리드 A(NSC675451), 칼라노리드 B, 6-벤질-5-메틸-2-(시클로헥실옥시)피리미딘-4-온(DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, 포스카르넷(포스카비르), HEPT(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)티민), HEPT-M(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(3-메틸페닐)티

오)티민), HEPT-S(1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-6-(페닐티오)-2-티오티민), 이노필름 P, L-737,126, 미셀라민 A(NSC650898), 미셀라민 B(NSC649324), 미셀라민 F, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-[(2-히드록시에톡시)메틸]-5-이소프로필우라실, 6-(3,5-디메틸벤질)-1-(에톡시메틸)-5-이소프로필우라실, NPPS, E-BPTU(NSC 648400), 올티프라즈 (4-메틸-5-(피라지닐)-3H-1,2-디티올-3-티온), N-{2-(2-클로로-6-플루오로페네틸)-N'-(2-티아졸릴)티오우레아 (PETT C1, 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.

[1881] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 명세서 전반에 걸쳐, 적용 가능한 경우, 화합물의 용해 및 생체이용률을 증진시키는 목적으로, 환자의 위장관의 위장액 내에서의 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 존재하는 하나 이상의 화합물의 염 형태를 설명하는 데 사용된다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 적용 가능한 경우, 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 칼륨 및 나트륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속 및 암모늄염으로부터 유래된 것 및 약제학 분야에 공지된 다수의 다른 산 및 염기를 포함한다. 나트륨 및 칼륨 염은 본 발명에 따른 인산염의 중화염으로서 특히 바람직하다.

[1882] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 유도체"는 본 명세서 전반에 걸쳐, 환자에게 투여시 본 화합물 또는 본 화합물의 활성 대사물질을 직접적으로 또는 간접적으로 제공하는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 전구약물 형태(예를 들어, 에스테르, 아마이드 및 다른 전구약물군)를 설명하는 데 사용된다.

[1883] **실시예**

[1884] **일반 합성 접근법**

[1885] 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 약리학 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.

[1886] 매우 유사한 방식으로, E3 리가아제(즉, ULM/ILM/VLM/CLM/ILM)에 대한 리간드를 식별하고 최적화할 수 있다.

[1887] 당면한 PTM 및 ULM(예를 들어, ILM, VLM, CLM 및/또는 ILM)을 사용하여, 당업자는 연결기 잔기의 유무에 상관없이 이들의 조합에 대해 공지된 합성 방법을 사용할 수 있다. 연결기 잔기는, 다양한 조성, 길이 및 유연성으로 합성될 수 있고, PTM 및 ULM 기가 연결기의 원위 단부에 순차적으로 부착될 수 있도록 기능화될 수 있다. 따라서, 시험관 내 및 생체 내 약리학 및 ADMET/PK 연구에서 이작용성 분자의 라이브러리를 구현하고 프로파일링할 수 있다. PTM 및 ULM 기와 같이, 최종 이작용성 분자는 원하는 특성을 갖는 분자를 식별하기 위해 반복 설계 및 최적화 주기를 거칠 수 있다.

[1888] 일부 예에서, 목적하는 물질의 제조를 용이하게 하기 위해 보호기 적용 및/또는 작용기 상호 전환(FGI)이 필요할 수 있다. 이러한 화학 공정은 합성 유기 화학자에 잘 알려져 있고, 이들 중 많은 것들은 "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Peter G. M. Wuts 및 Theodora W. Greene (Wiley), 및 "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", Stuart Warren 및 Paul Wyatt (Wiley)와 같은 교재에서 찾아볼 수 있다.

[1889] 본 발명의 PTM 구현에는 앞서 기술된 문헌 및/또는 아래의 상세한 반응식 1 내지 6의 합성 경로에 따라 제조될 수 있다. 이러한 경로는 당업자에게 공지된 일반적인 방법을 사용하여 특정 PTM 구현예의 합성에 대해 변형되고

적용될 수 있다. 특히 일반 화학식 I로 대표되는 PTM에 대한 합성 접근법은 문헌(예를 들어, Barker, A.J. 등, WO199730034 및 Barker, A.J. 등, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11(14)*, 1911-1914 참조)에 전술되어 있고, 반응식 1 및 2(여기에서, R^{22'}은 표적화된 치환체 R²²의 합성 전구체로서, 당업자에게 알려진 일반적인 합성 방법을 사용하여 이를 전환시킬 수 있음)에 나타난 바와 같이 일반화될 수 있다.

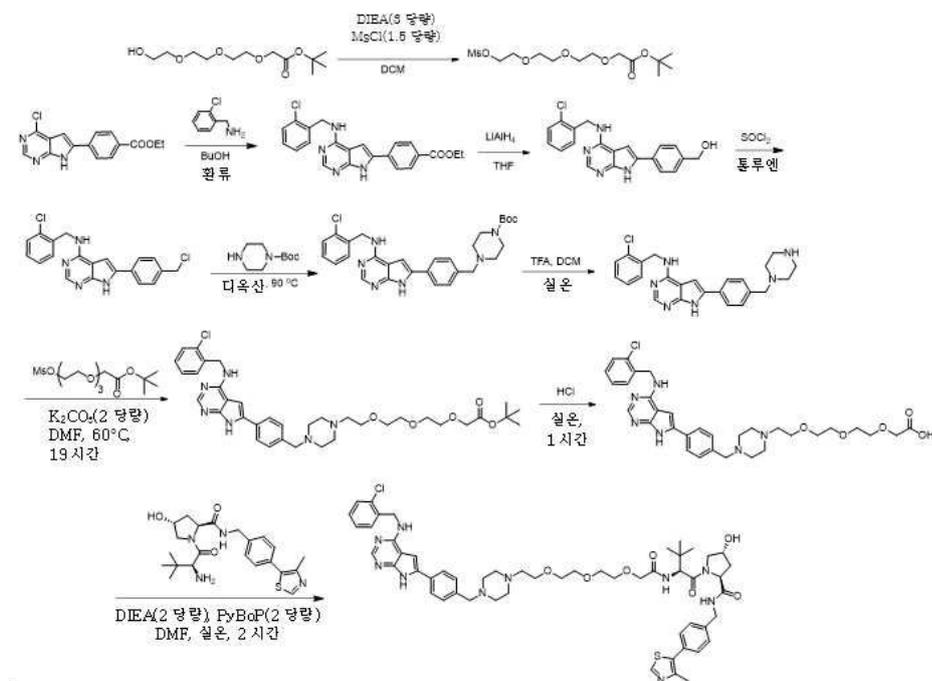
[1890] 실험 절차

[1891] 실시예 1의 합성

[1892] (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드

[1893]

[1894] 합성 반응식:

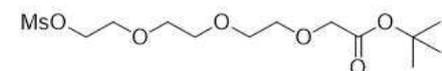


[1895]

[1896] 1 단계 - 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 합성

[1897]

[1898]

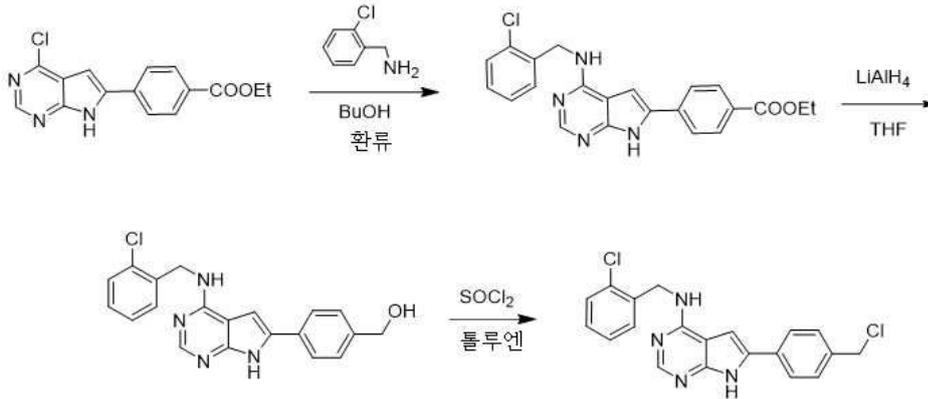


DCM(5 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트(300.0 mg, 1.13 mmol) 및 TEA(344.5 mg, 3.40 mmol) 용액에 MsCl(195.8 mg, 1.70 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 급냉시키고 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(15 mL X 3)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 미정제 표제 화합물, 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트(350.2 mg, 90.1% 수율)를 황색 오일로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1899]

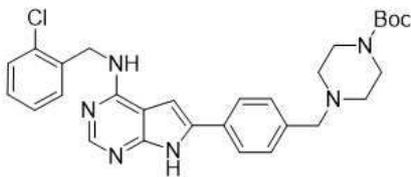
2 단계로부터 4 단계. - N-(2-클로로벤질)-6-(4-(클로로메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 합성은

Cai, X. 등에 의해 W02008033747에 기재된 것과 유사한 절차를 따른다.



[1900]

[1901] 5 단계 - 삼차-부틸 4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트의 합성

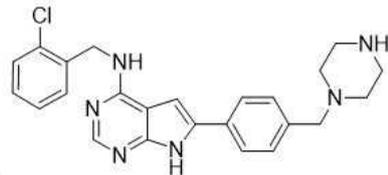


[1902]

[1903] 디옥산(80 mL) 중 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(클로로메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(3.93 g, 10.3 mmol) 용액에 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(3.92 g, 21.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 90° C에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH₃OH로부터 재결정화하여 삼차-부틸 4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트(4.08 g, 91.9% 수율)를 연황색 고체로 수득하였다.

[1904]

6 단계 - N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 합성

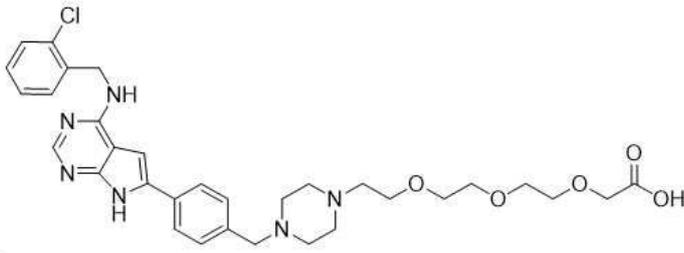


[1905]

[1906] DCM(30 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-카복실레이트(3.98 g, 7.5 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(9.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물(50 mL)에 용해시켰다. 고체 NaHCO₃로 용액의 pH를 9로 조정하였다. 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(2.0 g, 61.9% 수율)을 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1907]

7 단계 - 2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)아세트산의 합성



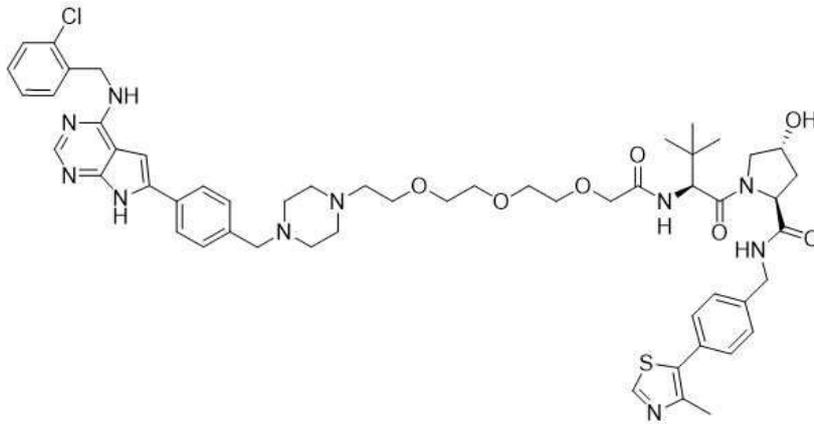
[1908]

[1909]

디옥산(2.0 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)아세트이트(136.2 mg, 0.20 mmol) 용액에 디옥산/HCl(0.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 미정제 표제 생성물 2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)아세트산(121.5 mg)을 수득하고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1910]

8 단계 - (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[1911]

[1912]

건조 DMF(6.0 mL) 중 2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)아세트산(121.5 mg, 0.19 mmol) 및 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(87.9 mg, 0.19 mmol) 용액에 DIEA(76.7 mg, 0.57 mmol) 및 PyBop(197.8 mg, 0.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 물(20 mL)로 급냉시키고 에틸 아세트이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 25/1)로 미정제 표제 생성물을 수득하였다(60.2 mg). 이어서, 이를 프랩-HPLC로 추가로 정제하여 표제 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드를 수득하였다(19.0 mg, 9.5% 수율).

[1913]

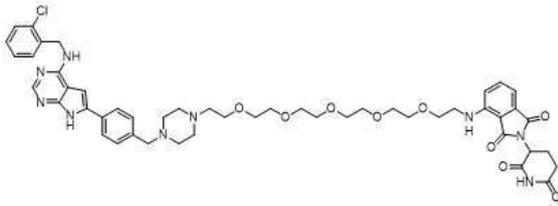
¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 8H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.48-4.59 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 4.00 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.08 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 12H), 2.90 (s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

[1914]

실시예 8의 합성

[1915]

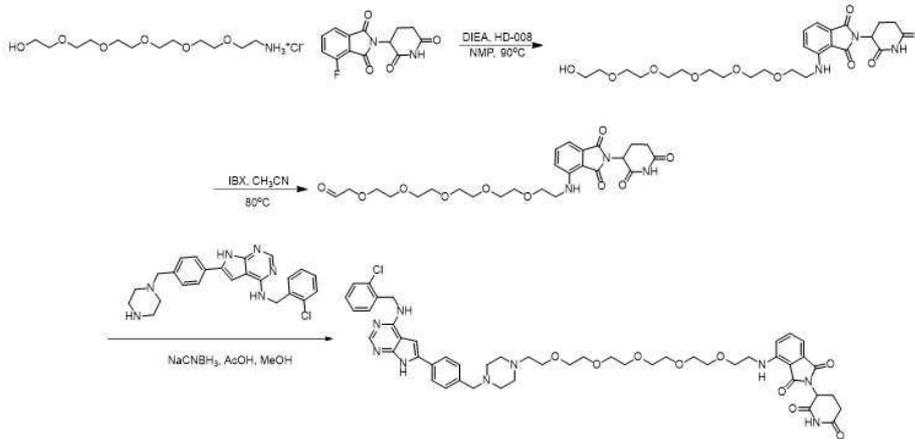
4-((17-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



[1916]

[1917]

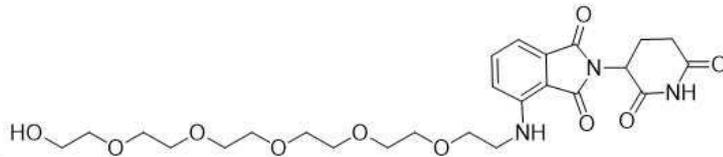
합성 반응식:



[1918]

[1919]

1 단계 - 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 합성



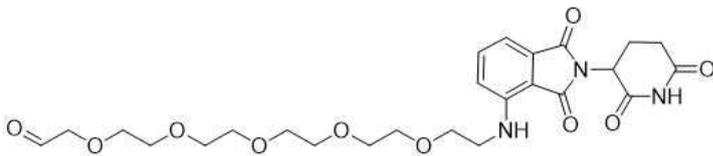
[1920]

[1921]

NMP(10 mL) 중 17-아미노-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-올 염화수소(2.00 g, 7.1 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온(2.94 g, 10.65 mmol) 용액에 DIEA(3.67 g, 28.4 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 90°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 실온으로 냉각하고 물(20 mL)로 급냉시켰다. 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 25/1)로 정제하여 표제 화합물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)이소인돌린-1,3-디온(300.2 mg, 9.9% 수율)을 수득하였다.

[1922]

2 단계 - 17-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카날의 합성



[1923]

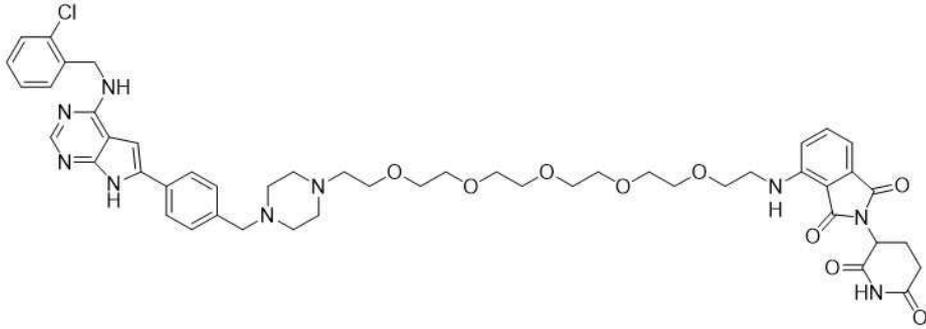
[1924]

CH₃CN(15.0 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-((17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)이소인돌린-1,3-디온(300.0 mg, 0.56 mmol) 용액에 IBX(234.4 mg, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 이를 셀라이트를 통해 여과하고 여과물을 감압 하에 농축시켜 미정제 표제 생성물 17-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카날(230.6 mg, 77.2% 수율)을 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[1925]

3 단계 - 4-((17-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-

3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성

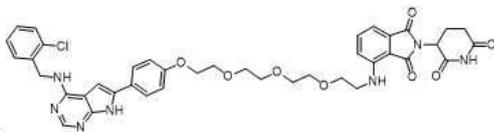


[1926]

[1927] MeOH(10 mL) 중 17-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카날(150.0 mg, 0.33 mmol) 및 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(145.0 mg, 0.33 mmol) 용액에 NaCNBH₃(98.0 mg, 1.0 mmol) 및 AcOH의 2 방울을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 프랩-HPLC로 정제하여 표제 화합물 4-((17-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(45.9 mg, 17.2% 수율)을 수득하였다.

[1928] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 5H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.42-3.69 (m, 24H), 2.69-3.00 (m, 8H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.25-1.32 (m, 1H).

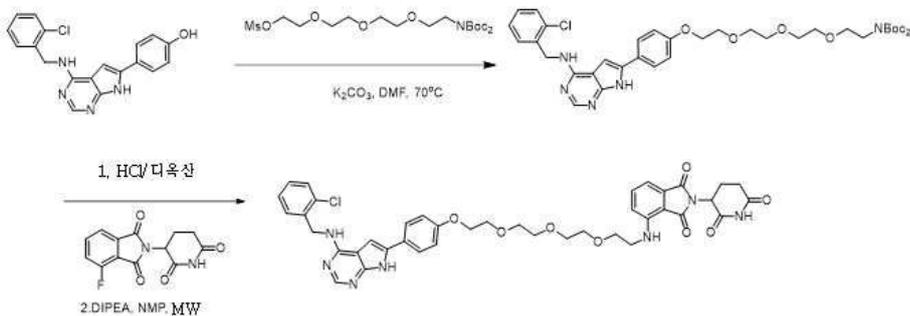
[1929] 실시예 10의 합성



[1930]

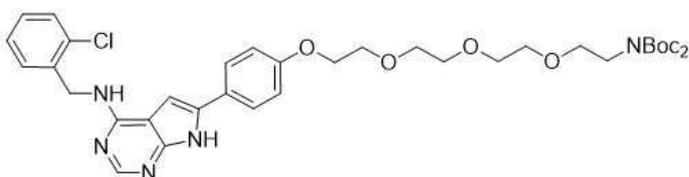
[1931] 4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온

[1932] 합성 반응식:



[1933]

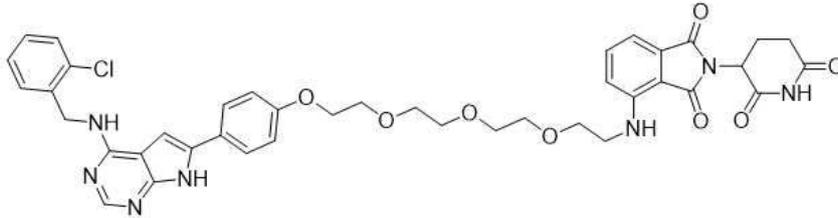
[1934] 1 단계 - 6-(4-(2-(2-(2-(2-(N,N-디-삼차-부톡시카보닐-아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-N-(2-클로로벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민의 합성



[1935]

[1936] DMF(10 mL) 및 4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페놀(364 mg, 1.04 mmol) 중 2-(2-(2-(2-(N,N-디-삼차-부톡시카보닐-아미노)아미노)에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트(490 mg, 1.04 mmol) 용액에 K₂CO₃(430 mg, 3.12 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 20°C로 냉각시켰다. 혼합물을 H₂O(40 mL)로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc(40 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 6-(4-(2-(2-(2-(2-(N,N-디-삼차-부톡시카보닐-아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-N-(2-클로로벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(280 mg, 37.1% 수율)을 수득하였다.

[1937] 2 단계 및 3 단계 4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성



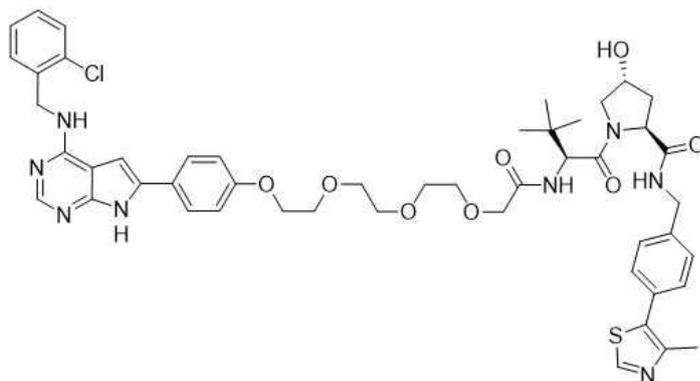
[1938]

[1939] 디옥산 (5mL) 중 6-(4-(2-(2-(2-(2-(N,N-디-삼차-부톡시카보닐-아미노)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-N-(2-클로로벤질)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(280 mg, 0.38 mmol) 용액에 HCl(g)/디옥산(2 mL)를 0°C에서 첨가하고, 이어서 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 NMP(5 mL)에 용해시켰다. 위의 혼합물에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로이소인돌린-1,3-디온(334.6 mg, 1.16 mmol) 및 DIPEA(245 mg, 1.9 mmol)를 25°C에서 순차적으로 첨가하였다. 반응물을 150°C에서 20분동안 마이크로 웨이브에 조사하였다. 이어서 이를 실온으로 냉각시키고 물(20 mL)을 첨가하여 급냉시켰다. 혼합물을 DCM(50 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 프랩-HPLC로 다시 정제하여 표제 화합물 4-((2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(28 mg, 9.2% 수율)을 수득하였다.

[1940] ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.38 (br, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.39-6.42 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 3H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67-3.73 (m, 10H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.65-2.91 (m, 3H), 2.09-2.15 (m, 2H).

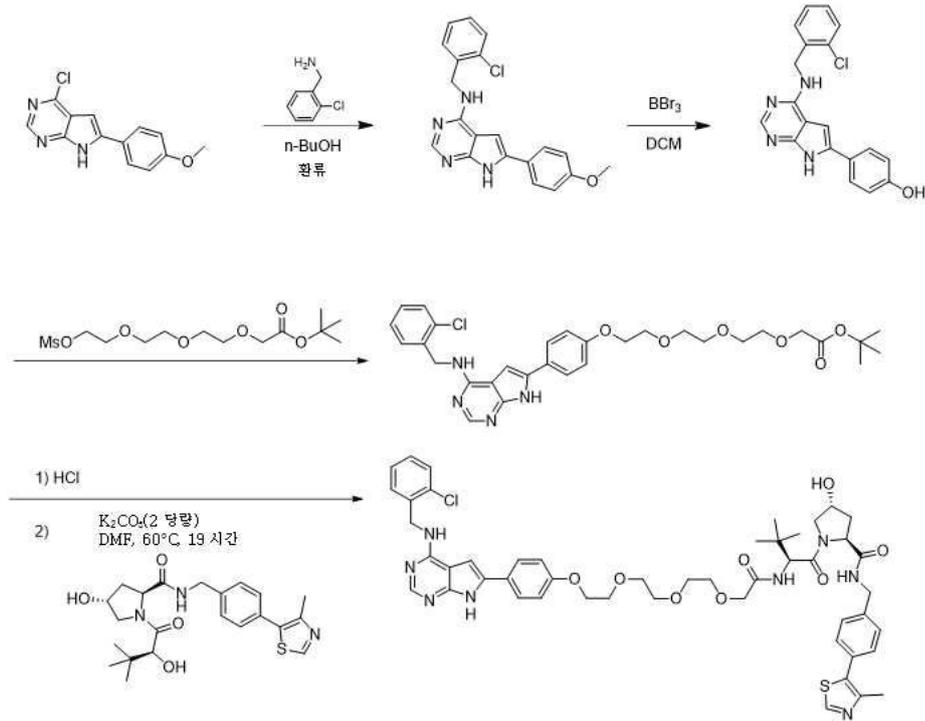
[1941] 실시예 14의 합성

[1942] (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[1943]

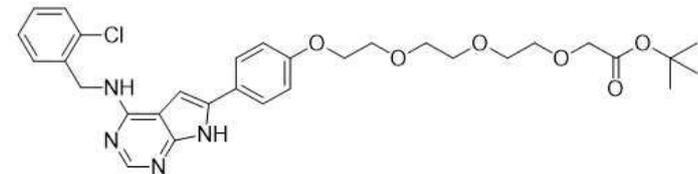
[1944] 합성 반응식:



[1945]

[1946] 1 단계로부터 2 단계. Kaspersen, S. 등에 의해 *Bioorganic Chemistry* 2012, 44, 35-41에 개재된 것과 유사한 절차를 사용하여 4-클로로-6-(4-메톡시페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘으로부터 출발하는 4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페놀의 합성

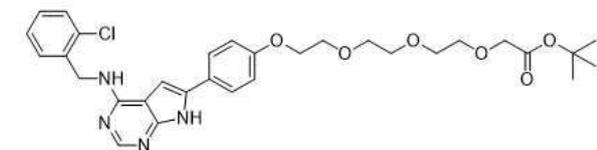
[1947] 3 단계 - 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트의 합성



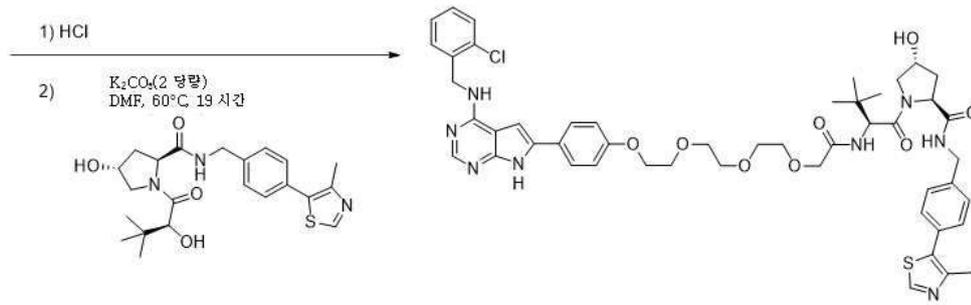
[1948]

[1949] DMF(10 mL) 중 4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페놀(500 mg, 1.16 mmol) 용액에 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-((메틸술폴닐)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트(515 mg, 1.5 mmol) 및 K₂CO₃(480 mg, 3.48 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EA = 1/1)로 정제하여 표제 화합물 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트(320 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1950] 4 단계 및 5 단계 - (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[1951]

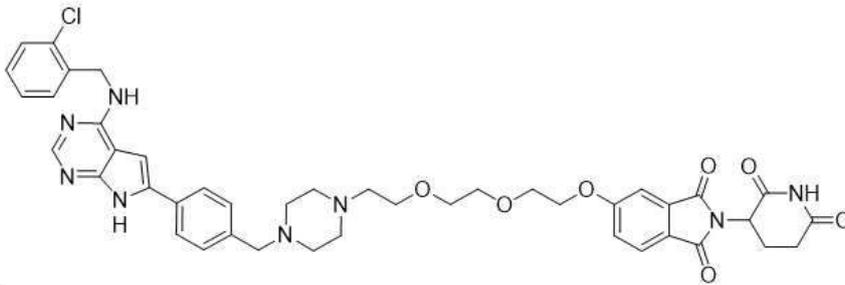


[1952]

[1953] 전술한 실시예 1에 대해 기술된 내용을 사용하여, 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세테이트를 최종 화합물, (2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드로 변환시켰다.

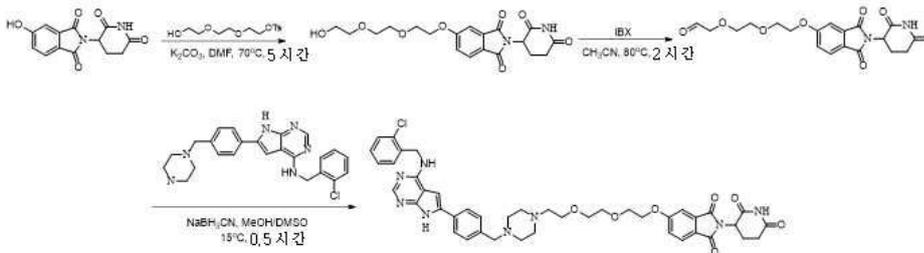
[1954] 실시예 17의 합성

[1955] 5-((2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



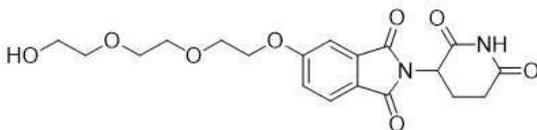
[1956]

[1957] 합성 반응식:



[1958]

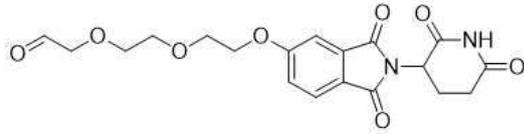
[1959] 1 단계 - 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온의 합성



[1960]

[1961] DMF(10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 1.82 mmol) 용액에 K₂CO₃(756 mg, 5.47 mmol) 및 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸-벤젠설포네이트(832 mg, 2.73 mmol) 을 25°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 70°C에서 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 표제 생성물 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(95 mg, 13% 수율)을 수득하였다.

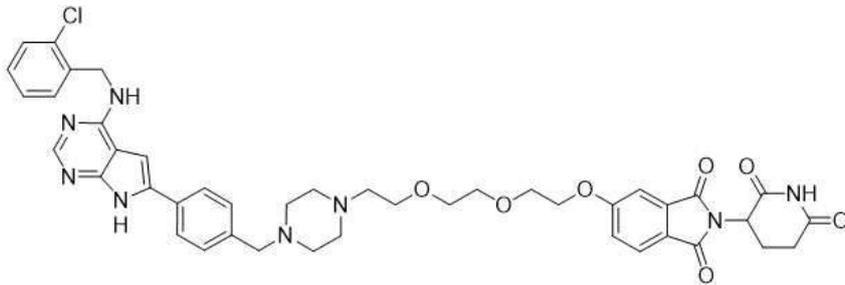
[1962] 2 단계 - 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트알데히드의 합성



[1963]

[1964] CH₃CN(5 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(95 mg, 0.23 mmol) 용액에 IBX(130 mg, 0.46 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 미정제 표제 생성물 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트알데히드를 수득하였고 (90 mg, 미정제), 이는 추가적인 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

[1965] 3 단계 - 5-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성



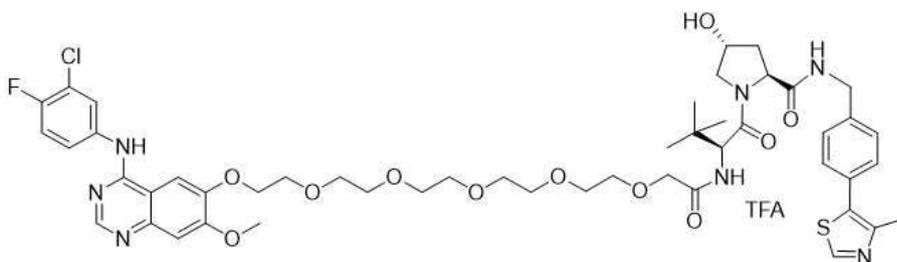
[1966]

[1967] DMSO/MeOH (2 mL/2 mL) 중 2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트알데히드(90 mg, 0.15 mmol) 및 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(79.2 mg, 0.18 mmol) 용액에 NaBH₃CN(47.9 mg, 0.76 mmol)을 10°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 및 프랩-HPLC로 정제하여 표제 화합물 5-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(21 mg, 11% 수율)을 수득하였다.

[1968] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 3H), 7.30-7.46 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.38-3.59 (m, 10H), 2.06-2.62 (m, 10H), 1.91 (s, 2H).

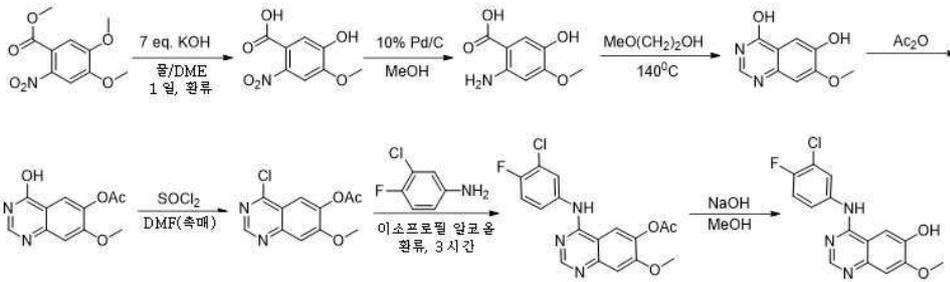
[1969] 실시예 18의 합성

[1970] (2S,4R)-1-((S)-2-(3차-부틸)-20-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[1971]

[1972] 반응식 - 파트 1



[1973]

[1974] 실험 세부사항

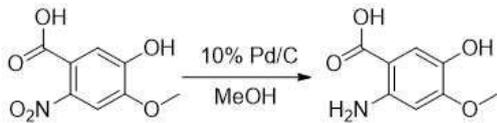
[1975] 1 단계 - 5-히드록시-4-메톡시-2-니트로벤조산의 합성



[1976]

[1977] 3-L 둥근 바닥 플라스크에, 물(800 mL), DME(200 mL), 수산화 칼륨(72 g, 1.28 mol, 7.00 당량) 중 메틸 4,5-디메톡시-2-니트로벤조에이트(45 g, 186.57 mmol, 1.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 1일 동안 환류시켰다. 생성된 혼합물을 2 x 200 mL의 헥산으로 세척하였다. 염화수소(6 mol/L)로 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 40 g의 5-히드록시-4-메톡시-2-니트로벤조산을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 214 [M+H]⁺ 보존 시간: 0.217 분

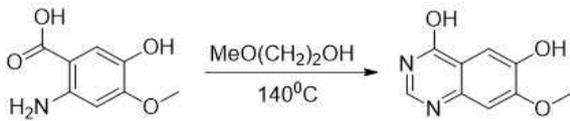
[1978] 2 단계 - 2-아미노-5-히드록시-4-메톡시벤조산의 합성



[1979]

[1980] 1-L 둥근바닥 플라스크에 5-히드록시-4-메톡시-2-니트로벤조산(41.2 g, 193.30 mmol, 1.00 당량), 10% 팔라듐 탄소(5 g, 0.10 당량), 메탄올 (500 mL)을 넣었다. H₂를 반응 혼합물에 도입하였다. 생성된 용액을 H₂분위기 하 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 21.3 g(60%)의 2-아미노-5-히드록시-4-메톡시벤조산을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 184 [M+H]⁺ 보존 시간: 0.356분

[1981] 3 단계 - 7-메톡시퀴나졸린-4,6-디올의 합성

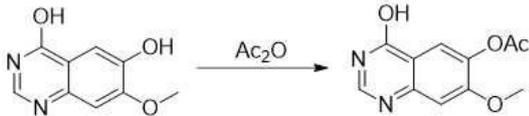


[1982]

[1983] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 MeO(CH₂)₂OH(200 mL) 및 메탄이미다미드 모노아세테이트(12.6 g, 122.33 mmol, 1.10 당량) 중 2-아미노-5-히드록시-4-메톡시벤조산(21.3 g, 116.29 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 140°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 20 g(89%)의 7-메톡시퀴나졸린-4,6-디올을 흑색 고체로서 수득하였다.

[1984] LC-MS: (ES, m/z): 193 [M+H]⁺ 보존 시간: 0.959분

[1985] 4 단계 - 4-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트의 합성



[1986]

[1987] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 7-메톡시퀴나졸린-4,6-디올(12 g, 62.44 mmol, 1.00 당량), Ac₂O(200 mL), 피리딘(20 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM(1:100 내지 1:10)의 콤비-플래쉬 상에서 정제하였다. 이를 통해 8.5 g(58%)의 4-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 235 [M+H]⁺ 보존 시간: 1.251분

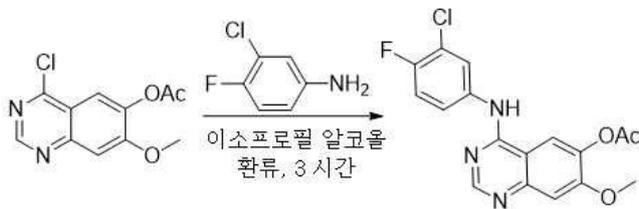
[1988] 5 단계 - 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트의 합성



[1989]

[1990] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 4-히드록시-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(8.5 g, 36.29 mmol, 1.00 당량), 티오닐 클로라이드(100 mL), N,N-디메틸포름아미드(1 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 85°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공 중에서 증발시키고, 3 x 100 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 감압 하에 오븐에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 MeOH/DCM(1:100 내지 1:10)의 콤비-플래쉬 상에서 정제하였다. 이를 통해 9.1 g(99%)의 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 253 [M+H]⁺ 보존 시간: 0.744분

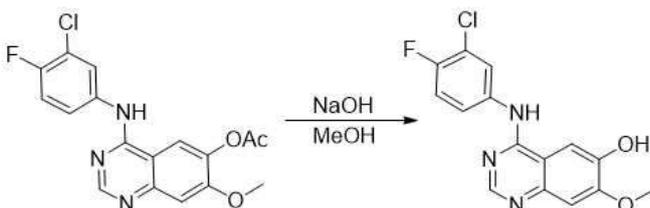
[1991] 6 단계 - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트의 합성



[1992]

[1993] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 프로판-2-올(200 mL) 중 4-클로로-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(9.1 g, 36.02 mmol, 1.00 당량), 3-클로로-4-플루오로아닐린(5.23 g, 35.93 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하여 수집하였다. 이를 통해 10.1 g(78%)의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 362 [M+H]⁺ 보존 시간: 0.681분

[1994] 7 단계 - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올의 합성



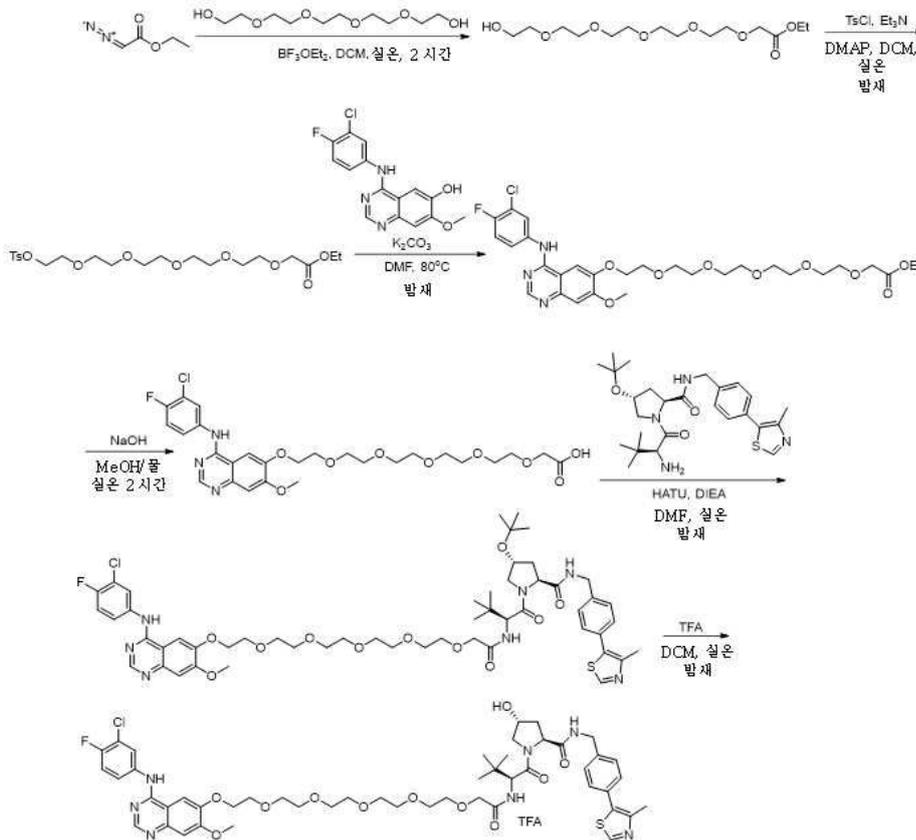
[1995]

[1996] 500 mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올(200 mL) 중 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일 아세테이트(10.1 g, 27.92 mmol, 1.00 당량) 용액, 물(20 mL) 중 NaOH(4 g, 100.01 mmol, 5.00 당량) 용액을

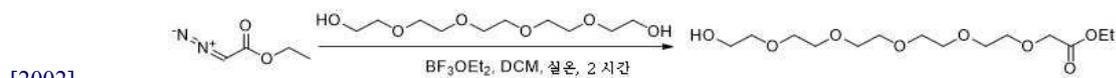
넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 염화수소(1 mol/L)로 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 이를 통해 7.5 g(84%)의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 320 $[M+H]^+$ 보존 시간: 0.904분

[1997] $^1\text{H-NMR}$: (DMSO, ppm): δ = 11.15-11.12 (s, 1H), 10.59-10.51 (s, 1H), 9.88-9.82 (s, 1H), 8.25-7.99(m, 2H), 7.86-7.69 (m, 1H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.37-7.33(s, 1H), 4.06-3.99(s, 3H).

[1998] 반응식 - 파트 2

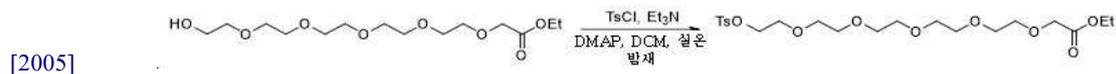


[1999] ...
 [2000] 실험 세부사항
 [2001] 8 단계 - 에틸 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트의 합성



[2002] ...
 [2003] 500 mL 3-구 둥근바닥 플라스크에, 디클로로메탄(150 mL), 3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1,14-디올(18 g, 75.54 mmol, 2.00 당량), $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (1 mL)를 넣었다. 이를 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 에틸 2-디아제닐아세테이트(4.3 g, 37.03 mmol, 1.00 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 200 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 150 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 조합하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(50:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 1.5 g의 에틸 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트를 백색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 325 $[M+H]^+$ 보존 시간: 1.285분

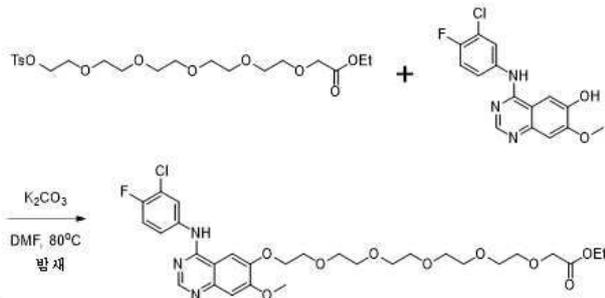
[2004] 9 단계 - 에틸 17-[[4-메틸벤젠]술포닐]옥시]-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트의 합성



[2005] ...

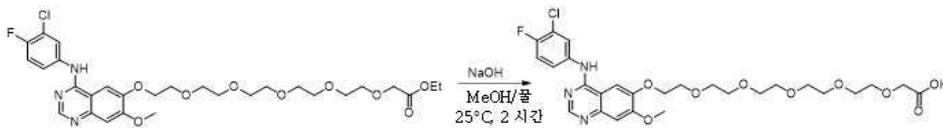
[2006] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 에틸 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트(3.2 g, 9.87 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄 (50 mL), 트리에틸아민 (1.52 g, 15.02 mmol, 1.50 당량), 4-디메틸아미노피리딘(183 mg, 1.50 mmol, 0.10 당량)을 넣었다. 이어서 TsCl(2.09 g, 10.96 mmol, 1.10 당량)을 나누어 첨가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 20 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 2 x 30 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(40:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 1 g(21%)의 에틸 17-[[4-(4-메틸벤젠)술포닐]옥시]-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 479 [M+H]⁺ 보존 시간: 1.480분

[2007] 10 단계 - 에틸 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오에이트의 합성



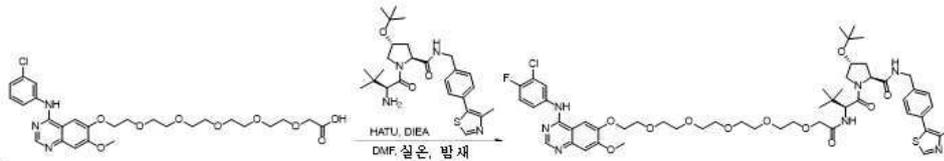
[2008] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에, 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올(100 mg, 0.31 mmol, 1.00 당량), N,N-디메틸포름아미드(10 mL), 탄산칼륨(86.4 mg, 0.63 mmol, 2.00 당량), 에틸 17-[[4-(4-메틸벤젠)술포닐]옥시]-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데카노에이트(224 mg, 0.47 mmol, 1.50 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 10 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 2 x 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 157 mg(80%)의 에틸 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오에이트를 연황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 626 [M+H]⁺ 보존 시간: 1.279분

[2010] 11 단계 - 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오익산의 합성



[2011] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 메탄올(10 mL) 중 에틸 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오에이트(158 mg, 0.25 mmol, 1.00 당량), 물(1 mL) 중 수산화나트륨(50.3 mg, 1.26 mmol, 5.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 염화수소(1 mol/L)로 용액의 pH 값을 5로 조정하였다. 고체를 여과하여 수집하였다. 이를 통해 67 mg(44%)의 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오익산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, m/z): 598 [M+H]⁺ 보존 시간: 1.192분

[2013] 12 단계 - (2S,4R)-4-(삼차-부톡시)-1-[(2S)-2-(1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-아미도)-3,3-디메틸부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성



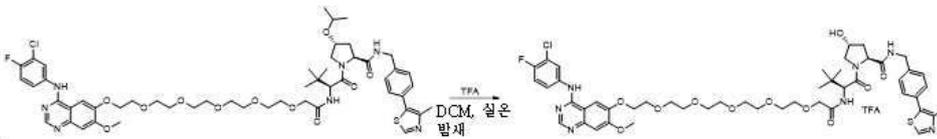
[2014]

[2015]

50 mL 등근바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(3 mL), DIEA(28.4 mg, 0.22 mmol, 2.00 당량), HATU(55.4 mg, 0.15 mmol, 1.30 당량), (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-(삼차-부톡시)-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(54.5 mg, 0.11 mmol, 1.00 당량) 중 1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-오익산(67 mg, 0.11 mmol, 1.00 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 20 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 2 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(20:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 84 mg(70%)의 (2S,4R)-4-(삼차-부톡시)-1-[(2S)-2-(1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-아미도)-3,3-디메틸부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 1066 [M+H]⁺ 보존 시간: 1.409분

[2016]

13 단계 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-아미도)-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2017]

[2018]

25 mL 등근바닥 플라스크에 디클로로메탄(5 mL) 중 (2S,4R)-4-(삼차-부톡시)-1-[(2S)-2-(1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-아미도)-3,3-디메틸부타노일]-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(81 mg, 0.08 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 이를 0°C에서 교반하며 CF₃COOH(0.5 mL)를 적가하였다. 생성된 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 프랩-HPLC(프랩-HPLC-043)로 정제하였다: 컬럼, XBridge 프랩 C18 OBD 컬럼, 30*50 mm 5 um 13 nm; 이동상, 0.05%TFA 및 MeCN(35.0%, MeCN 최대 65.0% 8 분 내) 함유물; 디텍터, Waters 2489 254&220 nm. 이를 통해 20 mg(23%)의 (2S,4R)-1-[(2S)-2-(1-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]-1,4,7,10,13,16-헥사옥사옥타데칸-18-아미도)-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 트리플루오로아세트산을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES, *m/z*): 1010 [M+H]⁺ 보존 시간: 3.344분

[2019]

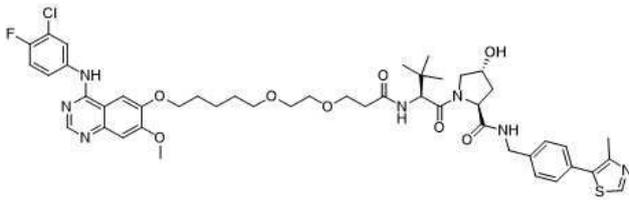
¹H-NMR: (CD₃OD, ppm): δ = 8.89(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.02-7.99(dd, *J*=4.0 Hz, 5.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.41- 7.18(m, 6H), 4.87(s, 1H), 4.68-4.49 (m, 3H), 4.36-4.31(m, 3H), 4.10(m, 9H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.68-3.60(m, 13H), 3.30 (s, 3H), .2.47- 2.21(m, 1H), 2.11-2.07(m, 1H), 1.56-1.54(m, 1H), 1.29 (s,1H), 1.02-1.00 (t, *J*=8.8Hz, 9H).

[2020]

실시예 39의 합성

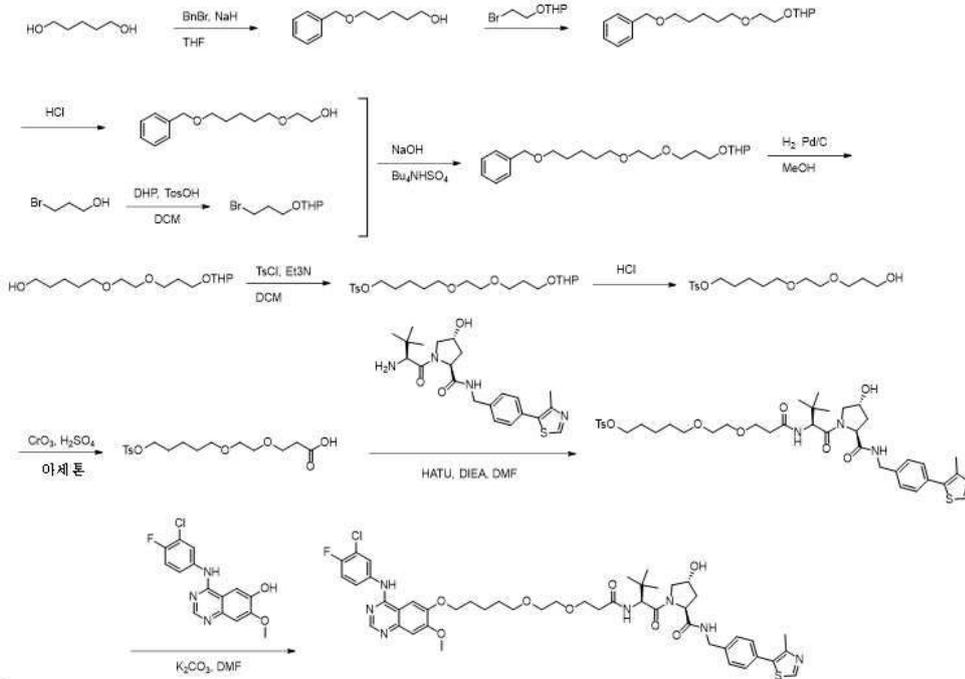
[2021]

(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-((5-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)펜틸)옥시)에톡시)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



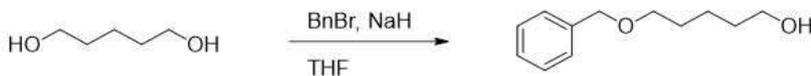
[2022]

[2023] **합성 반응식:**



[2024]

[2025] **1 단계 - 5-(벤질옥시)펜탄-1-올의 합성**



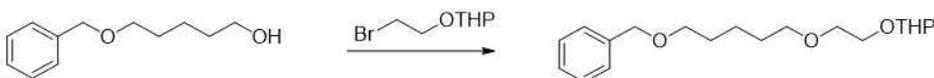
[2026]

[2027] 1000 mL 둥근바닥 플라스크에, 펜탄-1,5-디올(30 g, 288.05 mmol, 1.00 당량), 테트라히드로푸란(500 mL)을 넣었다. 이어서 수소화 나트륨(13.8 g, 575.00 mmol, 2.00 당량)을 여러번 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 교반하면서 BnBr(58 g, 339.12 mmol, 1.20 당량)을 적가하였다. 생성된 용액을 25° C에서 밤새 교반하였다. 이어서 반응물을 50 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 3 x 500 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 28 g(50%)의 5-(벤질옥시)펜탄-1-올을 무색 오일로서 수득하였다.

[2028] LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 195; 보존 시간: 1.01분;

[2029] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): 7.35 (s, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 1.69-1.40 (m, 6H).

[2030] **2 단계 - 2-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)옥산의 합성**



[2031]

[2032] 100 mL 둥근바닥 플라스크에, 5-(벤질옥시)펜탄-1-올(3 g, 15.44 mmol, 1.00 당량), 50% 수산화나트륨 용액(20 mL), 2-(2-브로모에톡시)옥산(12.8 g, 61.22 mmol, 4.00 당량), Bu₄NHSO₄(0.5 g, 0.10 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 65° C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 20 mL의 물 및 20 mL의

식염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 4 g(80%)의 2-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)옥산을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 323; 보존 시간: 1.25분.

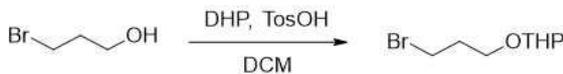
[2033] 3 단계 - 2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에탄-1-올의 합성



[2034]

[2035] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 2-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)옥산(4 g, 12.41 mmol, 1.00 당량), 메탄올(40 mL), 염화수소(2 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 50° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 3 g(100%)의 2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에탄-1-올을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 239; 보존 시간: 1.12분.

[2036] 4 단계 - 2-(3-브로모프로폭시)옥산의 합성



[2037]

[2038] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 3-브로모프로판-1-올(4.75 g, 34.17 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(100 mL), PPTs(10 mg, 0.04 mmol, 0.10 당량), 3,4-디히드로-2H-피란(3.32 g, 39.47 mmol, 1.16 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:5)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 5 g(66%)의 2-(3-브로모프로폭시)옥산을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): 4.62 (t, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 4H), 2.18-2.10 (m, 2H), 1.90-1.45 (m, 6H).

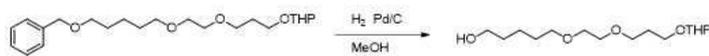
[2039] 5 단계 - 2-[3-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)프로폭시]옥산의 합성



[2040]

[2041] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에탄-1-올(150 mg, 0.63 mmol, 1.00 당량), 2 mL의 50% NaOH 용액, 4 당량의 2-(3-브로모프로폭시)옥산, 및 Bu₄NHSO₄(0.1 당량)의 촉매량을 넣었다. 생성된 용액을 65 ° C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 생성된 용액을 3 x 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 200 mg(84%)의 2-[3-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)프로폭시]옥산을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 403; 보존 시간: 1.53분; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): 7.35 (s, 5H), 4.62 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 10H), 1.90-1.45 (m, 14H).

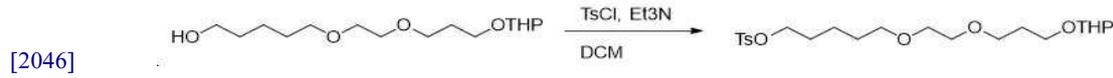
[2042] 6 단계 - 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜탄-1-올의 합성



[2043]

[2044] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 2-[3-(2-[[5-(벤질옥시)펜틸]옥시]에톡시)프로폭시]옥산(80 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량), 메탄올(5 mL), 탄소 상의 팔라듐(200 mg, 0.20 당량)을 넣었다. 혼합물에 H₂(g)를 도입하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 64 mg(미정제)의 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜탄-1-올을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 291; 보존 시간: 1.32분; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25 °C): 4.62 (t, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 8H), 1.90-1.45 (m, 14H).

[2045] 7 단계 - 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜틸-4-메틸벤젠-1-술포네이트의 합성



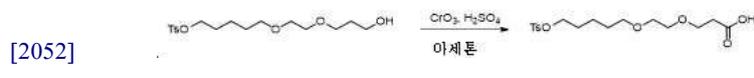
[2047] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜탄-1-올(60 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량), 디클로로메탄(2 mL), 트리에틸아민(47 mg, 0.46 mmol, 3.00 당량), TsCl(30 mg, 0.16 mmol, 1.50 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 물 및 식염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 90 mg(98%)의 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜틸 4-메틸벤젠-1-술포네이트를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 445; 보존 시간: 1.25분.

[2048] 8 단계 - 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올의 합성



[2050] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 5-[2-[3-(옥산-2-일옥시)프로폭시]에톡시]펜틸 4-메틸벤젠-1-술포네이트(90 mg, 0.20 mmol, 1.00 당량), 메탄올(2 mL), 염화수소(0.5 mL)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 용액을 3 x 20 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 45 mg(62%)의 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올을 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 291; 보존 시간: 0.93분; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): 7.83 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.58 (d, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.92 (brs, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 2H).

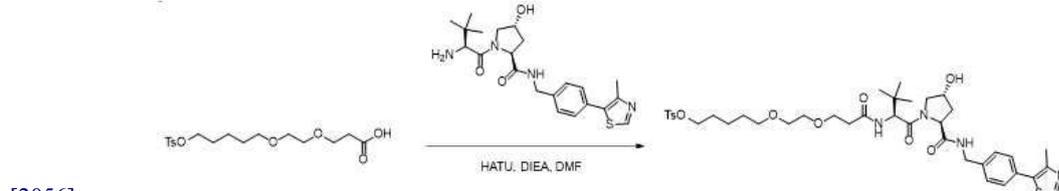
[2051] 9 단계 - 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올의 산화



[2053] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]프로판-1-올(100 mg, 0.28 mmol, 1.00 당량), 아세톤(2 mL)을 넣었다. 여기에, 얼음 조 내에서 CrO₃(55 mg, 2.00 당량), 황산(0.1 mL), 물(0.6 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 5 내지 10° C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 이소-프로판올의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 2 x 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합치고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 90 mg(87%)의 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올을 무색 오일로서 수득하였다.

[2054] LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 375; 보존 시간: 0.92분.

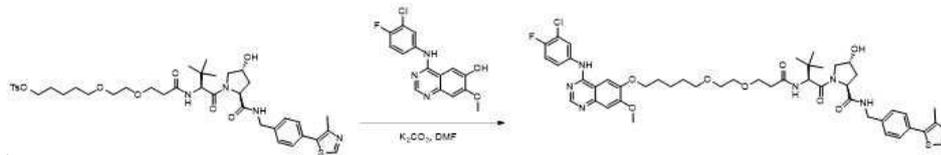
[2055] 10 단계 - (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올)부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2057] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시]에톡시]프로판-1-올(112 mg, 0.30 mmol, 1.00 당량), (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량), HATU(137 mg, 0.36 mmol, 1.50 당량), N,N-디메틸포름아미드(2 mL), DIEA(124 mg, 0.96 mmol, 4.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 2 x 10 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 4 x 5 mL의 물로 세척

하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 110 mg(47%)의 (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)펜틸]옥시)에톡시]프로판아미도)부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 787; 보존 시간: 1.03분.

[2058] 11 단계 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-(2-[[5-[(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]옥시)펜틸]옥시)에톡시]프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성

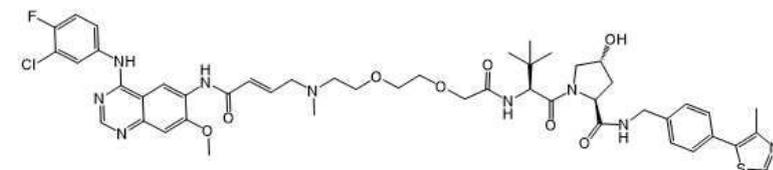


[2059] .

[2060] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-올(45 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량), (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-디메틸-2-(3-[2-[(5-[(4-메틸벤젠)술포닐]옥시)-펜틸]옥시)에톡시]프로판아미도)부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(110 mg, 0.14 mmol, 1.00 당량), 탄산칼륨(58 mg, 0.42 mmol, 3.00 당량), N,N-디메틸포름아미드(2 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 80° C에서 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 미정제 생성물을 다음 조건의 프랩-HPLC로 정제하였다: XBridge 프랩 C18 OBD 컬럼, 19 x 100 mm, 5 μm, 이동상, 0.1%TFA 및 MeCN(25.0% MeCN 최대 45.0% 10분 내), 디텍터, UV 254 nm. HPLC 정제를 통해 16.3 mg(12%)의 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-(2-[[5-[(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-메톡시퀴나졸린-6-일]옥시)펜틸]옥시)에톡시]프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS m/z: (ES+) [M+H]⁺ = 934; 보존 시간: 1.97분; ¹H NMR (300 MHz, CD3OD, 25 oC): 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95-8.05 (d, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.17-7.31 (m, 2H), 4.68-4.34 (m, 5H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91-3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.52-3.54 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 4H), 2.25-1.52 (m, 8H) , 1.05 (s, 9H).

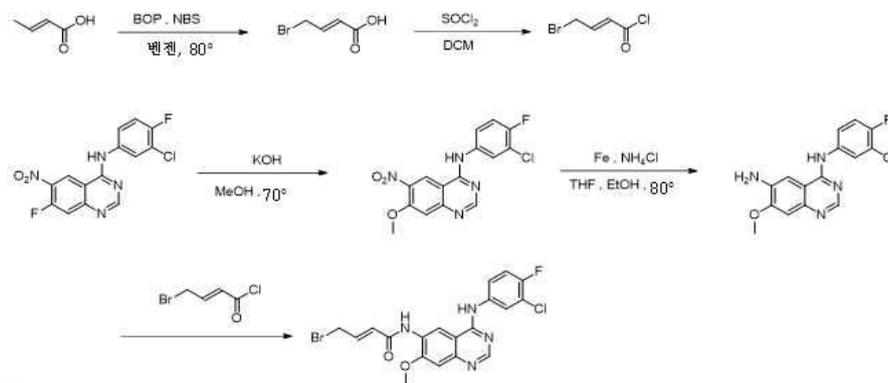
[2061] 실시예 41의 합성

[2062] (2S,4R)-1-((S,E)-2-(3차-부틸)-16-((4-((4-클로로-3-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-12-메틸-4,16-디옥소-9,6-디옥사-3,12-디아자헥사헥-14-에노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



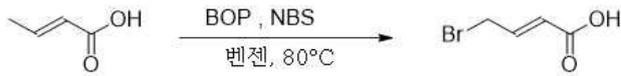
[2063] .

[2064] 합성 반응식 파트 1



[2065] .

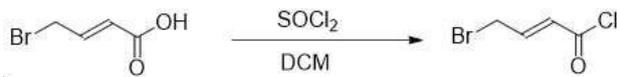
[2066] 1 단계 - (E)-4-브로모부트-2-엔노산의 합성



[2067]

[2068] CCl_4 중 (E)-부트-2-엔노산(20 g, 0.23 mol) 용액에 NBS(43 g, 0.24 mol) 및 과산화벤조일(5.6 g, 0.023 mol) 을 N_2 하에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 $80^\circ C$ 에서 3시간 동안 교반하였다. TLC 분석은 (E)-부트-2-엔노산의 완전한 소모를 나타냈다. 이를 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(PE:EA = 5:1)으로 정제하여 목적하는 생성물 (E)-4-브로모부트-2-엔노산(10 g, 26% 수율)을 황백색 고체로서 수득하였다. ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.01-7.09 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

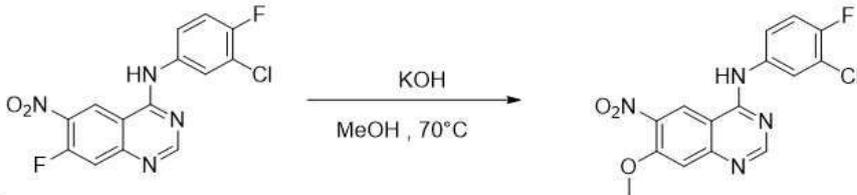
[2069] 2 단계 - (E)-4-브로모부트-2-에노일 클로라이드



[2070]

[2071] DCM 중 (E)-4-브로모부트-2-엔노산(5.2 g, 0.03 mol) 화합물 용액에 $SOCl_2$ (10 mL, 0.16 mol)를 얼음 조 내에서 적가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물 (E)-4-브로모부트-2-에노일 클로라이드를 황색 오일로서 수득하였고, 이는 추가적인 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

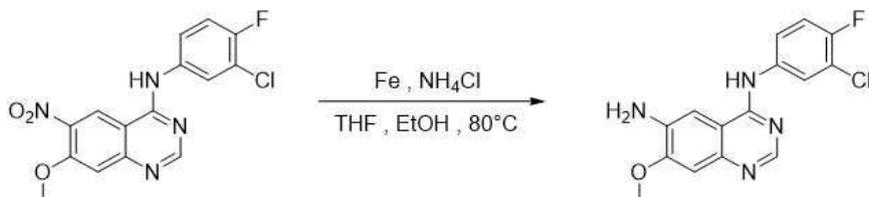
[2072] 3 단계 - N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린-4-아민의 합성



[2073]

[2074] MeOH 150 mL 중 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-플루오로-6-니트로퀴나졸린-4-아민(15 g, 44.56 mmol) 용액에 50% KOH(5 g, 89 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 $70^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기상을 진공 중에서 농축시켜 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린-4-아민(20 g, 96.7% 수율)을 수득하였다. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 2.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H).

[2075] 4 단계 - N4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-디아민의 합성



[2076]

[2077] 에탄올(200 mL), THF(100 mL), H_2O (50 mL), 및 포화 NH_4Cl 용액(50 mL)의 혼합물 중 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-니트로퀴나졸린-4-아민(10 g, 28.6 mmol) 용액에 철 분말(6.5 g, 116 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 $80^\circ C$ 로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 케이크를 에탄올로 세척하였다. 물(100 mL)을 여과물에 첨가하고, 황백색 고체를 형성하였다. 고체를 여과하고 건조시켜 목적하는 화합물 N4-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-디아민(8 g, 88% 수율)을 황색 고체로서 수득하였

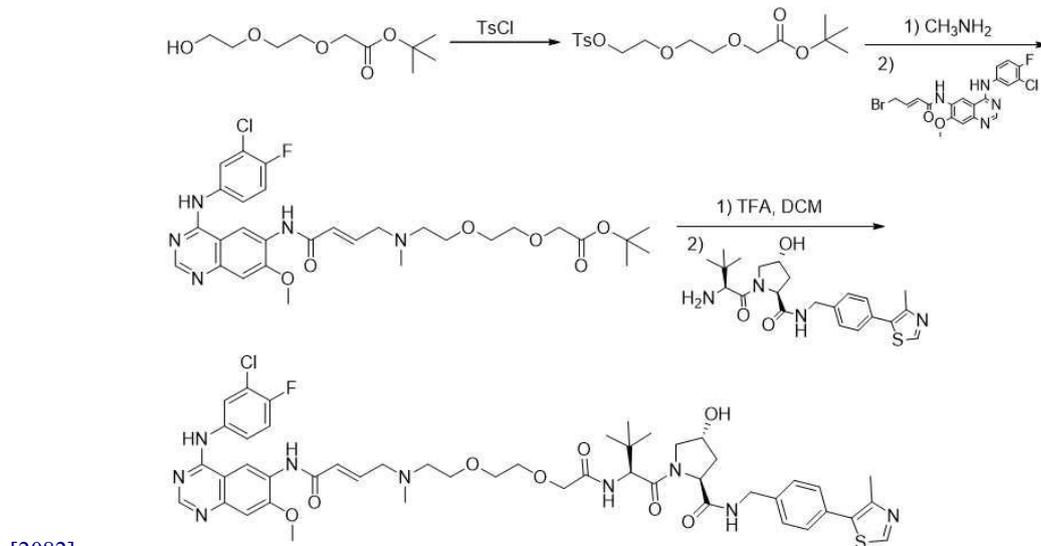
다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

[2078] 5 단계 - (E)-4-브로모-N-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-엔아미드의 합성

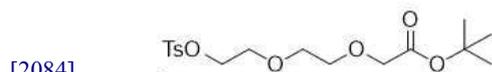


[2080] THF 중 N^4 -(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시퀴나졸린-4,6-디아민(10 g, 31.4 mmol) 용액에 (E)-4-브로모부트-2-에노일 클로라이드(8.6 g, 47.1 mmol) 및 TEA(8 g, 78.4 mmol)를 0°C에서 순차적으로 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 EA로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 NaHCO_3 용액 및 식염수로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 화합물 (E)-4-브로모-N-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-엔아미드(7.6 g, 52% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H). LCMS: 465 [M + H]; $t_R=1.38$

[2081] 합성 반응식 파트 2:

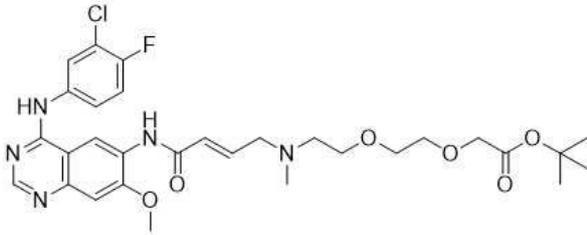


[2083] 6 단계 - 삼차-부틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트의 합성



[2085] 무수 디클로로메탄(20 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)아세테이트(2.0 g, 9.08 mmol), 트리에틸아민(3.2 g, 31.78mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(111 mg, 0.91 mmol)의 교반된 용액에 무수 디클로로메탄 (10 mL) 중 4-톨루엔술포닐 클로라이드(1.9 g, 3.12 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 이어서 생성된 용액을 실온 까지 가온하고 실온에서 10시간 동안 교반하였다. TLC가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(250 mL)으로 희석하고, 물(50 mL x 3) 및 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 삼차-부틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트(1.7 g, 50% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.LC_MS: (ES⁺): m/z 397.10 [M+Na⁺]. $t_R = 2.799$ 분.

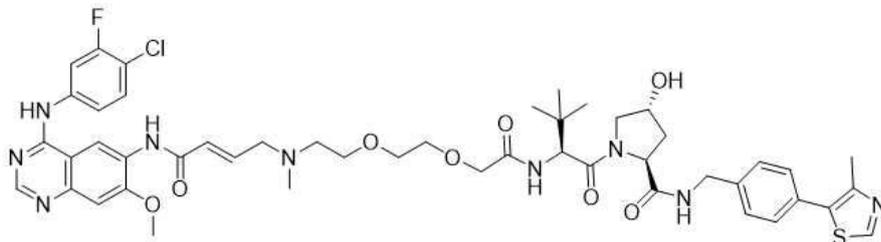
[2086] 7 단계 - (E)-삼차-부틸 2-(2-(2-((4-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일아미노)-4-옥소부트-2-에닐)(메틸)아미노)에톡시)에톡시)아세테이트



[2087]

[2088] 메틸아민 메탄올 용액(30%, 5 ml) 중 삼차-부틸 2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)아세테이트(250 mg, 0.67 mmol)의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄(120 ml)과 물(30 ml) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 N-메틸-2-피롤리돈(3 ml)에 재용해시킨 후, N,N-디이소프로필에틸아민(30 mg, 0.23 mmol) 및 (E)-4-브로모-N-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)부트-2-엔 아미드(100 mg, 0.21 mmol)를 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. TLC가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL) 및 물(40 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(30 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였고, 이를 프리-TLC로 정제하여 (E)-삼차-부틸 2-(2-(2-((4-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일아미노)-4-옥소부트-2-에닐)(메틸)아미노)에톡시)에톡시)아세트(60 mg, 45% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 618.30 [M+H⁺]. t_R = 1.696분.

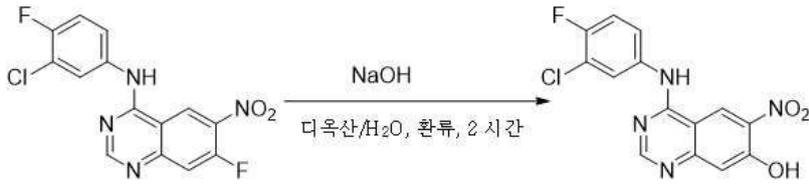
[2089] 8 단계 - (2S,4R)-1-((S,E)-17-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일아미노)-2,2,13-트리메틸-5,17-디옥소-7,10-디옥사-4,13-디아자헵타덱-15-에네카보닐)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2090]

[2091] 2,2,2-트리플루오로아세트산(1 ml) 및 무수 디클로로메탄(1 ml) 중 (E)-삼차-부틸 2-(2-(2-((4-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일아미노)-4-옥소부트-2-에닐)(메틸)아미노)에톡시)에톡시)아세테이트(60 mg, 0.097mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에서 증발시키고; 잔류물을 무수 N,N-디메틸포름아미드(2 ml)에 재용해시킨 후 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염산 염(46 mg, 0.098 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(51 mg, 0.388mmol), 및 HATU (2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트)(74 mg, 0.194 mmol)를 0°C에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 실온에서 20분 동안 교반하였다. TLC가 목적하는 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(150 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 프리-TLC로 정제하여 (2S,4R)-1-((S,E)-17-(4-(4-클로로-3-플루오로페닐아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일아미노)-2,2,13-트리메틸-5,17-디옥소-7,10-디옥사-4,13-디아자헵타덱-15-에네카보닐)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(26.9 mg, 28% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 974.20 [M+H⁺]. t_R = 1.630분. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.04, 1.06 (2 단일항, 9H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.83, 2.85 (2 단일항, 3H), 3.77-4.16 (m, 15H), 4.42-4.63 (m, 4H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.36-7.40 (m,

[2098] 1 단계 - 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로퀴나졸린-7-올의 합성



[2099]

[2100] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 디옥산/50% 수산화나트륨(수용액)(80/15 mL) 중 N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-플루오로-6-니트로퀴나졸린-4-아민(5.0 g, 14.85 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 환류하며 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 생성된 용액을 물(1000 mL)로 희석시켰다. 염화수소(c)로 용액의 pH 값을 3으로 조정하였다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(500 mL x 4)로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 식염수(500 mL x 1)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 1.92 g(39%)의 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로퀴나졸린-7-올을 오렌지색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.94-11.81 (b, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16-8.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.81-7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.26 (s, 1H); LC-MS (ES⁺): m/z 335.05 [MH⁺], t_R = 0.95분(1.9분 실행).

[2101] 2 단계 - 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]퀴나졸린-7-올의 합성



[2102]

[2103] 250 mL 둥근바닥 플라스크에 테트라히드로푸란(100 mL) 중 4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-니트로퀴나졸린-7-올(4.0 g, 11.95 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣고, 라니(Raney) Ni(2.0 g)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 진공 중에서 질소를 제거하고, 수소 분위기 하에서 수소를 도입하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 2.3 g(63%)의 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]퀴나졸린-7-올을 청록색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.80-10.50 (b, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19-8.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.81-7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.30-5.22 (b, 2H); LC-MS (ES⁺): m/z 305.20 [MH⁺], t_R = 0.85분(1.9분 실행).

[2104] 3 단계 - (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-히드록시퀴나졸린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드의 합성

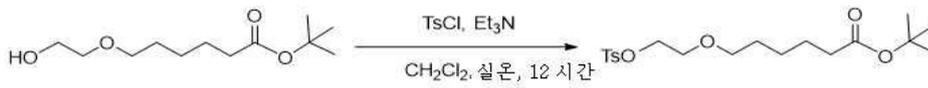


[2105]

[2106] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 100 mL 둥근바닥 플라스크에 아세트니트릴(25 mL) 중 (2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-에노익산 염화수소(1.27 g, 9.83 mmol, 2.00 당량) 용액을 넣었다. N,N-디메틸포름아미드(3 방울)(촉매량) 및 옥살산 디클로라이드(10 mL)를 실온에서 적가하였다. 생성된 용액을 55°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 진공 중에서 농축시켰다. 이 흑색 오일을 1-메틸-2-피롤리디논(10 mL)에 용해시키고, 이를 1-메틸-2-피롤리디논(40 mL) 및 탄산수소나트륨(4.0 g, 37.74 mmol, 7.00 당량) 중 6-아미노-4-[(3-클로로-4-플루오로

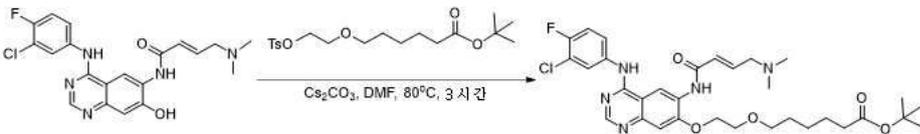
페닐)아미노]퀴나졸린-7-올(1.5 g, 4.92 mmol, 1.00 당량) 용액으로 채워지고 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 또 다른 100 mL 둥근바닥 플라스크에 0°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하여 반응시켰다. 이어서 반응물을 30 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 고체를 여과하여 제거하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 물/메탄올(10% 내지 70%)의 C18 컬럼(330 g) 상에 90분 동안 적용하였다. 이를 통해 2.03 g(80% 순도)의 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-히드록시퀴나졸린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ES⁺): *m/z* 416.05[MH⁺], *t_R* = 1.05분(2.6분 실행).

[2107] 4 단계 - 삼차-부틸 6-(2-[[4-(4-메틸벤젠)술포닐]옥시]에톡시)헥사노에이트의 합성



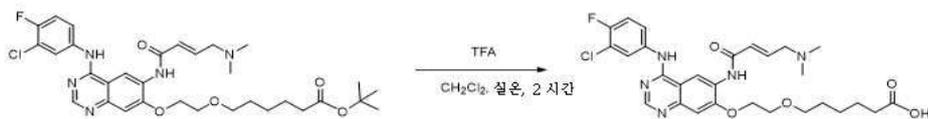
[2108] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 삼차-부틸 6-(2-히드록시에톡시)헥사노에이트(500.0 mg, 2.15 mmol, 1.00 당량), 트리에틸아민(653.0 mg, 6.45 mmol, 3.00 당량), 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드(614.0 mg, 3.22 mmol, 1.50 당량), 4-디메틸아미노피리딘(26 mg, 0.21 mmol, 0.10 당량), 디클로로메탄(25 mL)을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 650.0 mg(78%)의 삼차-부틸 6-(2-[[4-(4-메틸벤젠)술포닐]옥시]에톡시)헥사노에이트를 무색 오일로서 수득하였다.

[2110] 5 단계 - 삼차-부틸 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시]에톡시]헥사노에이트의 합성



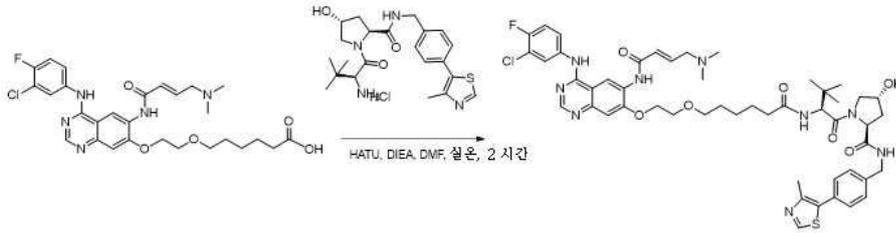
[2111] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(15.0 mL), Cs₂CO₃(251.0 mg, 0.77 mmol, 2.00 당량), 삼차-부틸 6-(2-[[4-(4-메틸벤젠)술포닐]옥시]에톡시)헥사노에이트(148.0 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량) 중 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-히드록시퀴나졸린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드(160.0 mg, 0.38 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물(10 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 식염수(30 mL x 1)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:2)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 수집된 분획을 합치고 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 130.0 mg(54%)의 삼차-부틸 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시]에톡시]헥사노에이트를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES⁺): *m/z* 630.35 [MH⁺], *t_R* = 1.33분(1.9분 실행).

[2113] 6 단계 - 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시]에톡시]헥사노익산의 합성



[2114] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄/트리플루오로아세트산(10/3 mL) 중 삼차-부틸 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시]에톡시]헥사노에이트(130.0 mg, 0.21 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 100.0 mg(84%)의 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시]에톡시]헥사노익산을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES⁺): *m/z* 574.15[MH⁺], *t_R* = 0.53분(1.9분 실행).

[2116] 7 단계 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)에톡시]헥산아미도]-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성

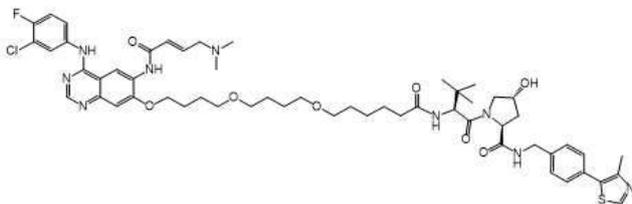


[2117]

[2118] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10.0 mL), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(90.0 mg, 0.70 mmol, 4.00 당량) 중 6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)에톡시]헥산아미도(100.0 mg, 0.17 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 이어서 이 용액에 o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(80.0 mg, 0.21 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 이를 실온에서 5분 동안 교반하였다. 여기에 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(98.0 mg, 0.21 mmol, 1.20 당량)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 용액을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 식염수(10 mL x 1)로 세척하였다. 고체를 감압 하 오븐에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 다음 조건의 프랩-HPLC로 정제하였다: 컬럼: X Bridge C18, 19*150 mm, 5 um; 이동상 A: 물/10 mmol/L 중탄산 암모늄, 이동상 B: 아세트오니트릴; 유속: 20 mL/분; 기울기: 30%B 내지 65%B, 8분; 254 nm. 이를 통해 12.5 mg(7%)의 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[6-[2-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)에톡시]헥산아미도]-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.50-6.45(d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1 H), 4.52-4.47 (m, 3H), 4.39-4.33 (m, 3H), 3.93-3.92 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70(m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.20-3.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.29-2.12 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.60(m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.97 (s, 9H); LC-MS (ES⁺): m/z 986.40 [MH⁺], t_R = 0.82분(3.0분 실행). 화학식: C₅₀H₆₁C1FN₉O₇S [985.41]

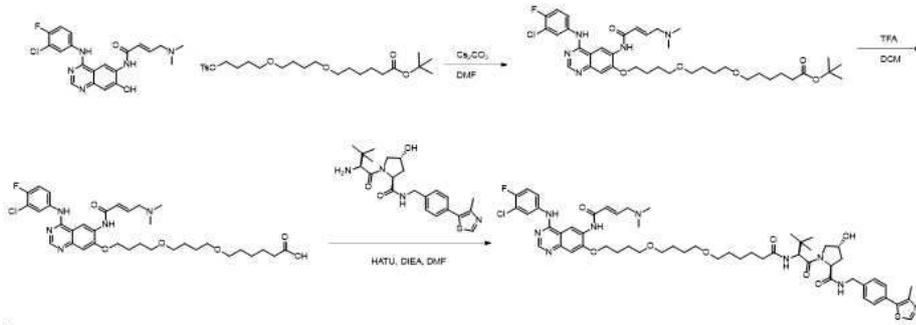
[2119] 실시예 66의 합성

[2120] (2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시)부톡시)헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2121]

[2122] **합성 반응식:**

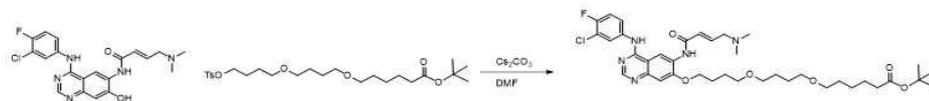


[2123]

[2124]

1 단계 - 삼차-부틸 6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사노에이트의 합성

[2125]



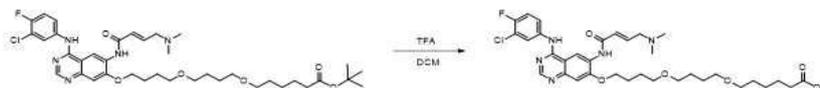
[2126]

25 mL 둥근바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), 탄산세슘(314.0 mg, 0.96 mmol, 2.00 당량), 삼차-부틸 6-(4-(4-(토실옥시)부톡시)부톡시)헥사노에이트(281.0 mg, 1.20 당량) 중 (2E)-N-[4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-7-히드록시퀴나졸린-6-일]-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드(200.0 mg, 0.48 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 오일 조 내 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 물(20 mL)의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 합쳤다. 생성된 혼합물을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 용리된 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 77.0 mg(22%)의 삼차-부틸 6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사노에이트를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES+): m/z 730.31 [M+H]⁺

[2127]

2 단계 - 6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사노익산의 합성

[2128]



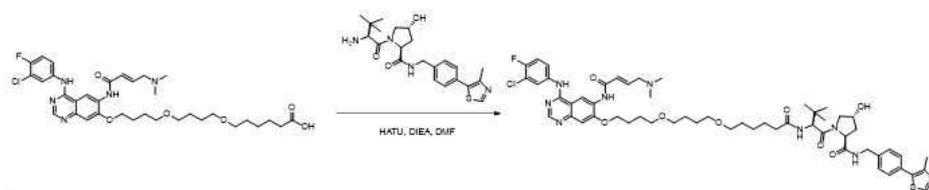
[2129]

25 mL 둥근바닥 플라스크에 디클로로메탄/트리플루오로아세트산(10/2 mL) 중 삼차-부틸 6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사노에이트(77.0 mg, 0.11 mmol, 1.00 당량) 용액을 넣었다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 이를 통해 71.0 mg(100%)의 6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사노익산을 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS (ES+): m/z 674.30 [M+H]⁺

[2130]

3 단계 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[4-[4-([4-[(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노]-6-[(2E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도]퀴나졸린-7-일]옥시)부톡시]부톡시]헥사나미도)-3,3-디메틸부타노일]-4-히드록시-N-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드의 합성

[2131]

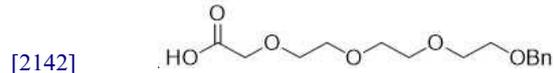


[2132]

얼음 조 내의 25 mL 둥근바닥 플라스크에 N,N-디메틸포름아미드(10 mL), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(68.0 mg, 0.53 mmol, 5.00 당량), o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스

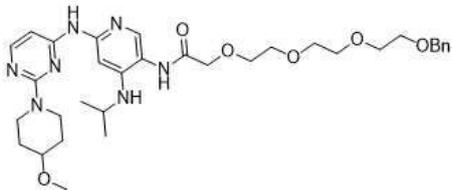
[2140] DMF(100 mL) 중 3,6,9,12-테트라옥사트리데칸-1,14-디올(45 g, 234 mmol) 용액에 NaH(60%, 2.34 g, 58.5 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, BnBr(10 g, 58.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(100 mL)로 급냉시키고, 생성된 반응 혼합물을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산:EtOAc 1:3)으로 정제하여 목적하는 생성물 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-올(15 g, 52.8 mmol, 90%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.34(m, 5H), 4.57(s, 2H), 3.59-3.73 (m, 16H). 화학식: C₁₅H₂₄O₅; 분자량: 284.35

[2141] 2 단계 - 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-오익산의 합성



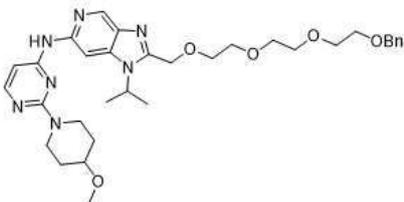
[2143] DCM(60 mL) 및 H₂O(30 mL) 중 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-올(6.3 g, 22.1 mmol) 용액에 PhI(OAc)₂(21.3 g, 66.3 mmol) 및 TEMPO(689 mg, 4.42 mmol)를 0°C에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 생성물 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-오익산(4.0 g, 13.4 mmol, 60.6%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.35 (m, 5H), 4.57 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.63-3.75 (m, 12H). 화학식: C₁₅H₂₂O₆; 분자량: 298.34

[2144] 3 단계 - N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-아미드의 합성



[2145] DCM(60 mL) 중 1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-오익산(1.05 g, 3.53 mmol), N⁴-이소프로필-N²-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민(1.05 g, 2.94 mmol, J. Med. Chem. 2015, 58, 8877-8895), Et₃N(742 mg, 7.35 mmol) 및 HOBt(595 mg, 4.41 mmol) 용액에 EDCI(842 mg, 4.41 mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(20 mL)로 희석시키고, 생성된 반응 혼합물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 화합물 N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-아미드(1.4 g, 2.19 mmol, 74.8%)를 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 638.3 [M+H]. t_R = 3.46분. 화학식: C₃₃H₄₇N₇O₆; 분자량: 637.78

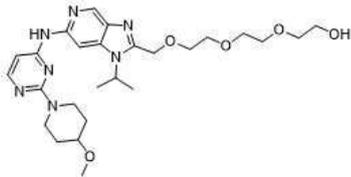
[2147] 4 단계 - 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(12-페닐-2,5,8,11-테트라옥사도데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민의 합성



[2148]

[2149] HOAc(5 mL) 중 N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-아미드(1.4 g, 2.19 mmol) 용액을 마이크로웨이브로 6시간 동안 150°C에서 조사하였다. 진공 중에서 용매를 제거하여 미정제의 목적하는 생성물 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(12-페닐-2,5,8,11-테트라옥사도데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(1.4 g, 미정제)을 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS: (ES⁺): m/z 620.3 [M+H]. t_R = 3.24분 화학식: C₃₃H₄₅N₇O₅; 분자량: 619.77.

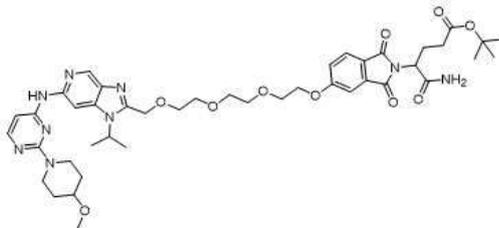
[2150] 5 단계 - 2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올의 합성



[2151]

[2152] 메탄올(50 mL) 중 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(12-페닐-2,5,8,11-테트라옥사도데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(1.2 g, 미정제)의 교반된 용액에 Pd(OH)₂/C(10%, 0.5g) 및 촉매 농축 HCl(0.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 1 기압 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 혼합물을 NaHCO₃ 수용액, 식염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 화합물 2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(1.0 g, 미정제)을 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 530.3 [M+H]. t_R = 2.59분. 화학식: C₂₆H₃₉N₇O₅; 분자량: 529.64

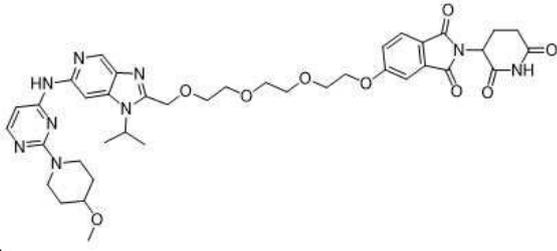
[2153] 6 단계 - 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트의 합성



[2154]

[2155] 건조 THF(10 mL) 중 2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에탄-1-올(265 mg, 0.50 mmol), PPh₃(655 mg, 2.5 mmol) 및 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(175 mg, 0.50 mmol) 용액에 DIAD(505 mg, 2.5 mmol)를 N₂ 하 0° C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH(50:1, v:v))로 정제하여 목적하는 화합물 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(90 mg, 미정제)를 수득하였다. 화학식: C₄₃H₅₇N₉O₁₀; 분자량: 859.98

[2156] 7 단계 - 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온의 합성



[2157]

[2158]

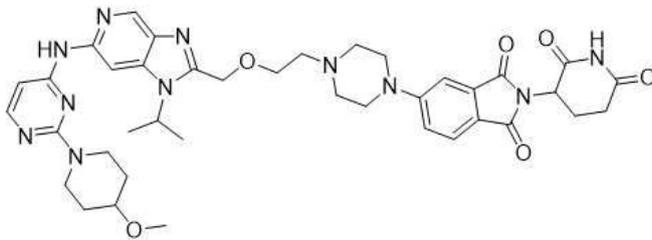
CH₃CN(5 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에탄-1,3-디옥시이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(80 mg, 0.093 mmol) 용액에 TsOH(62 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 실온으로 냉각하고 NaHCO₃ 수용액으로 급냉시켰다. 혼합물을 DCM으로 취하였다. 유기상을 물(10 mL X 2)과 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(12 mg, 0.015 mmol, 16%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.59 (s, 1H), 8.65-8.71 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.30-5.31 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87-4.03 (m, 2H), 3.72-3.85 (m, 4H), 3.60-3.82 (m, 10H), 3.39 (s, 3H), 2.71-2.92 (m, 3H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 6H). LC-MS: (ES⁺): *m/z* 786.2 [M+H]. *t_R* = 3.10분, 화학식: C₃₉H₄₇N₉O₉; 분자량: 785.86

[2159]

실시예 71의 합성

[2160]

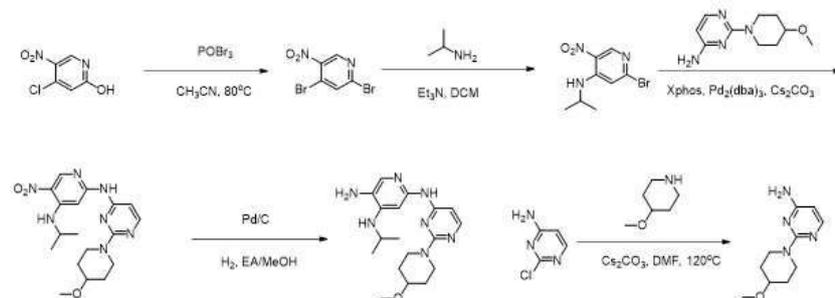
2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2161]

[2162]

합성 반응식 파트 1:



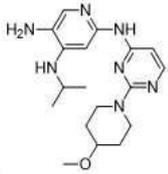
[2163]

[2164]

실험 섹션:

[2165]

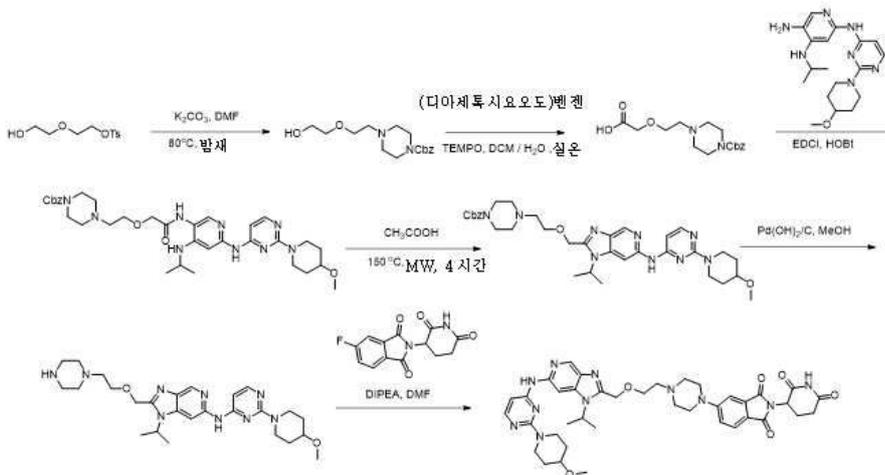
*N*⁴-이소프로필-*N*²-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민을 J. Med. Chem. 2015, 58, 8877-8895에 기술된 내용에 따라 합성하였다.



[2166]

[2167] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD): δ 8.56 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08-4.13 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.94-1.99 (m, 2H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). 화학식: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}$; 분자량: 357.46 LC-MS: (ES^+): m/z 358.2 [$\text{M}+\text{H}^+$]. $t_{\text{R}} = 2.61$ 분.

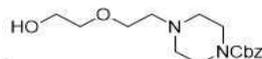
[2168] 합성 반응식 파트 2:



[2169]

[2170] 1 단계 - 벤질 4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성

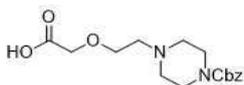
[2171]



[2172] DMF(10 mL) 중 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(2.7 g, 10.4 mmol) 및 벤질 피페라진-1-카복실레이트(2.3 g, 10.4 mmol) 용액에 K_2CO_3 (2.86 g, 20.8 mmol)를 첨가하였다. 용액을 80°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL X 2)로 추출하였다. 유기상을 물(10 mL) 및 식염수(8 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에서 농축시켜 미정제 벤질 4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(4.5 g)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다.

[2173] 2 단계 - 2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트산의 합성

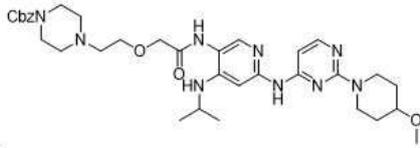
[2174]



[2175] DMC(70 mL) 및 물(35 mL) 중 벤질 4-(2-(2-히드록시에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(3.5 g, 11.4 mmol) 및 (디아세톡시메틸)벤젠(11.0 g, 34.2 mmol) 용액에 TEMPO(350 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 로 급냉시키고 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM(50 mL X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL) 및 식염수(8 mL)로 세척하였다. 유기상을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트산(300 mg, 0.93 mmol, 8.2% 수율)을 수득하였다.

[2176] 3 단계 - 벤질 4-(2-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-

3-일)아미노)-2-옥소에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성



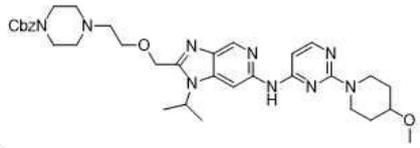
[2177]

[2178]

DCM(15 mL) 중 2-(2-(4-((벤질옥시)카보닐)피페라진-1-일)에톡시)아세트산(300 mg, 0.93 mmol) 및 N^4 -이소프로필- N^2 -(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민(365 mg, 1.02 mmol) [J. Med. Chem. 2015, 58, 8877-8895] 용액에 EDCI(231mg, 1.2 mmol), HOBt (162 mg, 1.2 mmol) 및 Et₃N(151 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 DCM(50 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 물(10 mL) 및 식염수(8 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고, 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 4-(2-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(380 mg, 0.57 mmol, 61.3% 수율)를 수득하였다. 화학식: C₃₄H₄₇N₉O₅; 분자량: 661.81 LC-MS: (ES⁺): m/z 662.3 [M+H⁺]. t_R = 2.74분

[2179]

4 단계 - 벤질 4-(2-((1-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트의 합성



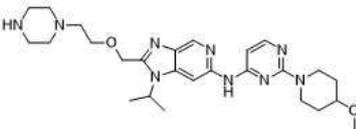
[2180]

[2181]

CH₃COOH(8 mL) 중 벤질 4-(2-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(380 mg, 0.57 mmol) 용액을 질소 분위기 하 마이크로웨이브로 150°C에서 6시간 동안 조사하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜, 미정제 벤질 4-(2-((1-(이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(400 mg)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. 화학식: C₃₄H₄₅N₉O₄; 분자량: 643.79 LC-MS: (ES⁺): m/z 645.3 [M+H⁺]. t_R = 2.75분.

[2182]

5 단계 - 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-((2-(피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민의 합성



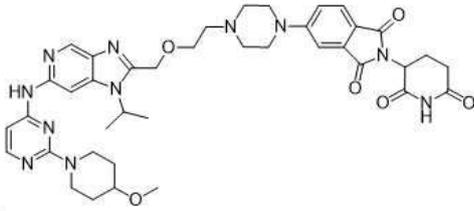
[2183]

[2184]

메탄올(12 mL) 중 미정제 4-(2-((1-(이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-카복실레이트(150 mg, 미정제) 용액에 Pd(OH)₂(10%, 70 mg) 및 농축 HCl(0.01 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 분위기 하에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축시켜, 미정제 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-((2-(피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(120 mg)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. LC-MS: (ES⁺): m/z 510.3 [M+H⁺]. t_R = 2.31분. 화학식: C₂₆H₃₉N₉O₂; 분자량: 509.66

[2185]

6 단계 - 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1-(이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성



[2186]

[2187]

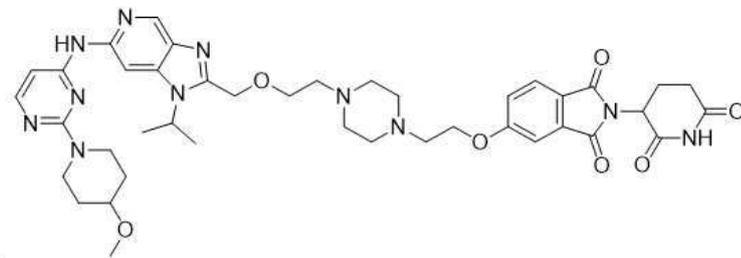
NMP(8 mL) 중 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-((2-(피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(110 mg, 0.21 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(80 mg, 0.65 mmol) 용액에 DIPEA(140 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 용액을 질소 분위기 하 마이크로웨이브로 150°C에서 15분 동안 조사하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 미정제의 목적하는 생성물을 **수득하고**, 이를 프랩-TLC로 추가로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온(20 mg, 0.026 mmol, 12.4% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.06 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.30-3.50 (m, 11H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 7H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.44-1.46 (m, 2H). 화학식: C₃₉H₄₇N₁₁O₆; 분자량: 765.88 LC-MS: (ES⁺): m/z 766.3 [M+H]⁺. t_R = 2.67분

[2188]

실시예 76의 합성

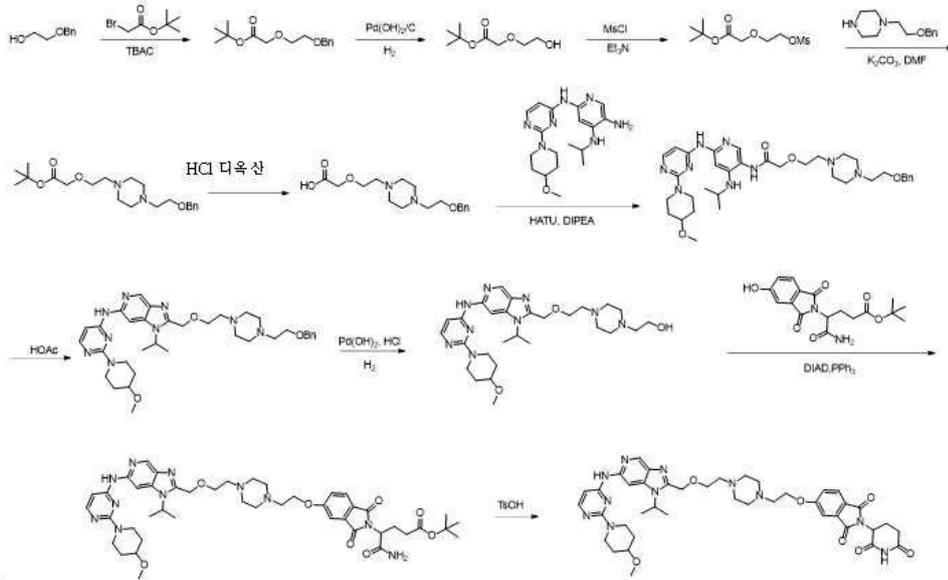
[2189]

2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2190]

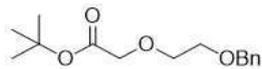
[2191] 합성 반응식:



[2192]

[2193] 실험 섹션:

[2194] 1 단계 - *Tert*-부틸 2-(2-(벤질옥시)에톡시)아세테이트의 합성

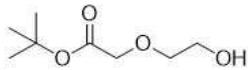


[2195]

[2196] DCM(150 mL) 중 2-(벤질옥시)에탄올(10.0 g, 0.07 mol) 용액에 삼차-부틸 2-브로모아세테이트(51.0 g, 0.26 mol), TBACl (18.4 g, 0.07 mol) 및 37% NaOH(15 mL)를 순차적으로 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후 물(200 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(2-(벤질옥시)에톡시)아세테이트 (1.5 g, 5.60 mmol, 9%)를 무색 오일로 수득하였다.

[2197] 화학식: C₁₅H₂₂O₄; 분자량: 266.33

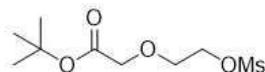
[2198] 2 단계 - 삼차-부틸 2-(2-히드록시에톡시)아세테이트의 합성



[2199]

[2200] MeOH(10 mL) 중 생성물 삼차-부틸 2-(2-(벤질옥시)에톡시)아세테이트(1.50 g, 5.60 mmol) 용액에 Pd(OH)₂/C(20%, 0.50 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 1 기압 하 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공 중에서 농축시켜 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(2-히드록시에톡시)아세테이트(1.65 g, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였다. 화학식: C₈H₁₆O₄; 분자량: 176.21

[2201] 3 단계 삼차-부틸 2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아세테이트의 합성



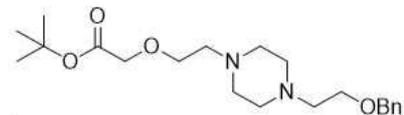
[2202]

[2203] 0°C의 DCM 및 Et₃N(1.15 g, 11.36 mmol) 중 삼차-부틸 2-(2-히드록시에톡시)아세테이트(1 g, 5.68 mmol) 용액에 MsCl(0.98 g, 8.52 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 20 mL의 물로 희석시키고, 생성된 반응 혼합물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(1 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 목적하는 생성물 삼차-

부틸 2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아세테이트(1.46 g, 5.75 mmol, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2204] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.44 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.05(s, 2H), 3.85 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). 화학식: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$; 분자량: 254.30

[2205] 4 단계 - 삼차-부틸 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트의 합성

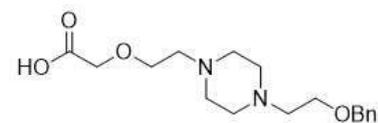


[2206]

[2207] DMF(10 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아세테이트(1.46 g, 5.68 mmol), 1-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진(1.62 g, 7.38 mmol) 및 K_2CO_3 (3.14 g, 22.70 mmol)의 혼합물을 80°C 로 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후 물(20 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트(1.0 g, 2.65 mmol, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2208] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.28 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 12H), 1.50 (s, 9H). 화학식: $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$; 분자량: 378.51

[2209] 5 단계 - 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세트산의 합성

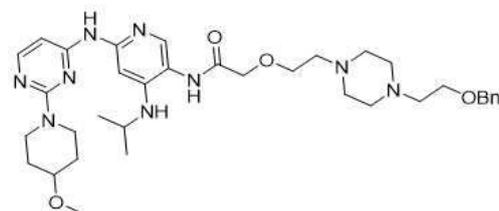


[2210]

[2211] HCl/디옥산(4.0 M, 5 mL) 중 삼차-부틸 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세테이트(1 g, 2.65 mmol) 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 목적하는 화합물 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세트산(0.97 g, 3.01 mmol, 미정제)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2212] 화학식: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$; 분자량: 322.40

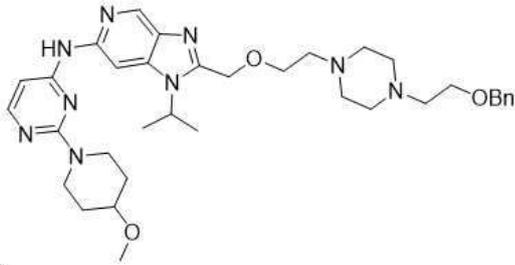
[2213] 6 단계 - 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아세트아미드의 합성



[2214]

[2215] DCM(60 mL) 중 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세트산(0.97 g, 3.01 mmol), N^4 -이소프로필- N^2 -(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민[J. Med. Chem. 2015, 58, 8877-8895](0.9 g, 2.50 mmol), 및 DIPEA(0.65 g, 5.01 mmol) 용액에 HATU(1.9 g, 5.01 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(20 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20 : 1)로 정제하여 목적하는 화합물 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아세트아미드(0.63 g, 0.95 mmol, 미정제)를 적색 고체로서 수득하였다.

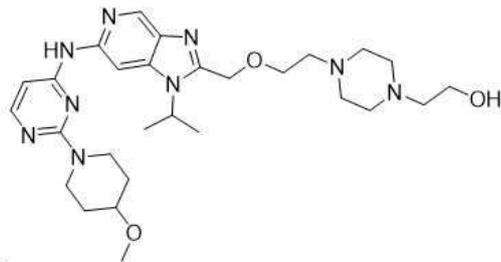
[2216] 7 단계 - 2-((2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민의 합성



[2217]

[2218] AcOH(5 mL) 중 2-(2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아세트아미드(0.63 g, 0.95 mmol) 용액을 마이크로웨이브로 150°C로 6시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각한 후, 용매를 진공 중에서 제거하여 목적하는 생성물 2-((2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(1.0 g, 1.56 mmol, 미정제)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES)⁺: m/z644.4 [M+H]. t_R = 2.749분. 화학식: C₃₅H₄₉N₉O₃; 분자량: 643.82

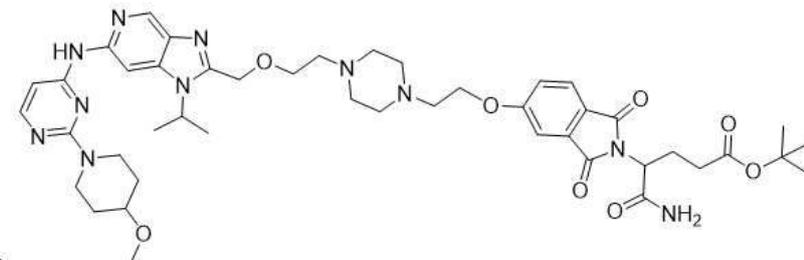
[2219] 8 단계 - 2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에탄올의 합성



[2220]

[2221] 메탄올(20 mL) 중 2-((2-(4-(2-(벤질옥시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)메틸)-1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(1 g, 1.56 mmol) 용액에 Pd(OH)₂/C(20%, 0.50 g) 및 농축 HCl(0.1 ml)을 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 1 기압 하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 진공 중에서 농축시켜 목적하는 생성물 2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에탄올(0.31 g, 0.56 mmol, 미정제)을 적색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES)⁺: m/z 554.3 [M+H]. t_R = 2.342분. 화학식: C₂₈H₄₃N₉O₃; 분자량: 553.70

[2222] 9 단계 - 삼차부틸 5-아미노-4-(5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트의 합성

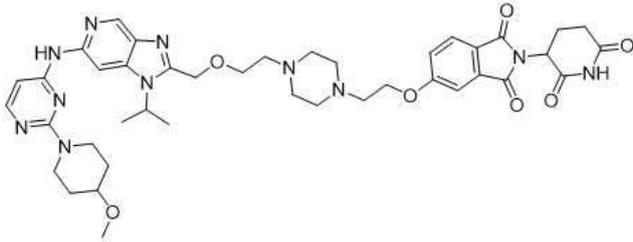


[2223]

[2224] 건조 THF(5 mL) 중 2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에탄올(55 mg, 0.10 mmol), PPh₃(131 mg, 0.51 mmol) 및 삼차-

부틸 5-아미노-4-(5-히드록시-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(70 mg, 0.21 mmol) 용액에 DIAD(101 mg, 0.51 mmol)를 N₂ 하 0° C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 물(50 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH = 1:1)로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(90 mg, 0.10 mmol, 미정제)를 황색 고체로서 수득하였다. 화학식: C₄₅H₆₁N₁₁O₈; 분자량: 884.03

[2225] 10 단계 - 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온의 합성

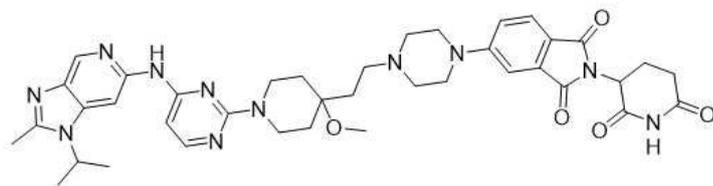


[2226]

[2227] CH₃CN(10 mL) 중 삼차-부틸 5-아미노-4-(5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트(90 mg, 0.10 mmol) 용액에 TsOH(172 mg, 1.01 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 반응물을 NaHCO₃ 수용액으로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(10 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/MeOH = 20/1)로 정제하여 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(14 mg, 0.02 mmol, 17%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 5H), 2.61-2.52 (m, 10H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 8H). LC-MS: (ES⁺): m/z 811.3 [M+H]. t_R = 2.639분. 화학식: C₄₁H₅₁N₁₁O₇; 분자량: 809.91

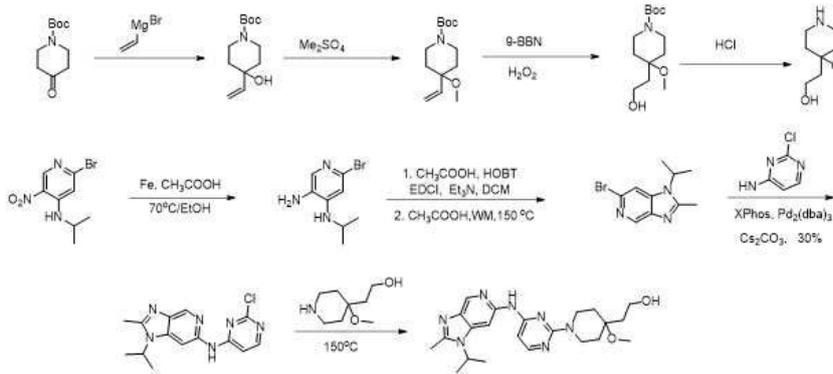
[2228] 실시예 78의 합성

[2229] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(2-(1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



[2230]

[2231] 합성 반응식 파트 1:

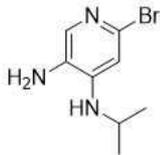


[2232]

[2233] Monatshefte fuer Chemie, 2004, 135 (7), 899 - 909에 기재된 경로에 따른 2-(4-메톡시피페리딘-4-일)에탄-1-올의 합성

[2234] 실험 섹션:

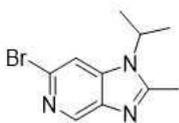
[2235] 1 단계 - 6-브로모-N4-이소프로필피리딘-3,4-디아민



[2236]

[2237] 에탄올(30 mL) 중 2-브로모-N-이소프로필-5-니트로피리딘-4-아민(1 g, 3.85 mmol) 용액에 NH₄Cl 용액(10 mL 물 중 0.57 g, 105.6 mmol) 및 Fe 분말(645 mg, 11.55 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 생성된 반응물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 중탄산 나트륨 용액에 용해시키고, 수용액을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 화합물 6-브로모-N4-이소프로필피리딘-3,4-디아민(920 mg, 92%)을 수득하였으며, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.19 (br, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.00 (br, 2H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H). 화학식: C₈H₁₂BrN₃; 분자량: 230.11

[2238] 2 단계 - 6-브로모-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘의 합성



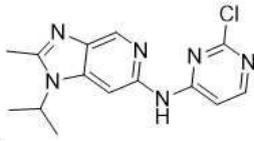
[2239]

[2240] DCM(15 mL) 중 6-브로모-N4-이소프로필피리딘-3,4-디아민(900 mg, 3.913 mmol), CH₃COOH(235 mg, 3.913 mmol), EDCI(897 mg, 4.696 mmol), HOBt(634 mg, 4.696 mmol), 및 Et₃N(593 mg, 5.870 mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후 물(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 목적하는 아세트-아민 중간체(1.1 g, 미정제 100%)를 수득하였다.

[2241] CH₃COOH(10 mL) 중 아세트아미드 중간체(1.0 g, 3.67 mmol) 용액을 마이크로웨이브로 150°C에서 6시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 중에서 제거하여 미정제의 목적하는 생성물 6-브로모-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘(475 mg, 48%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 화학식: C₁₀H₁₂BrN₃; 분자량:

254.13

[2242] 3 단계 - N-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민의 합성



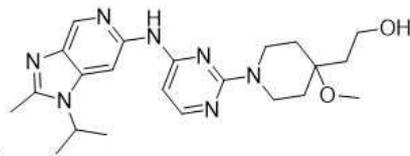
[2243]

[2244] 디옥산(10 mL) 중 6-브로모-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘(467 mg, 1.85 mmol), 2-클로로피리미딘-4-아민(266 mg, 2.04 mmol), Pd₂(dba)₃(213 mg, 0.37 mmol), 크산포스(xantphos, 429 mg, 0.74 mmol), 및 Cs₂CO₃(1.8 g, 5.55 mmol)을 모래 조의 밀봉 튜브 내에서 100°C 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과된 케이크를 EtOAc로 세척하였다. 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 N-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(150 mg, 27%)을 수득하였다.

[2245] ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

[2246] 화학식: C₁₄H₁₅ClN₆; 분자량: 302.77

[2247] 4 단계 - 2-(1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에탄-1-올의 합성



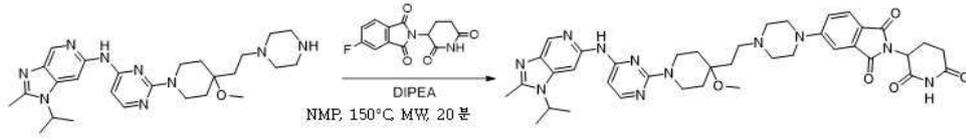
[2248]

[2249] 이소프로판올 중 N-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(103 mg, 0.341 mmol), 2-(4-메톡시피페리딘-4-일)에탄-1-올(49 mg, 0.31 mmol), Et₃N(157 mg, 1.55 mmol) 용액을 N₂ 하에서 마이크로웨이브로 150°C에서 20분 동안 조사하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 컬럼(PE/EA = EA에 대해 10/1)로 정제하여 목적하는 생성물 2-(1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에탄-1-올(66 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2250] ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30-3.35 (m, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.89-1.92 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.82 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.61-1.64 (m, 2H).

[2251] 화학식: C₂₂H₃₁N₇O₂; 분자량: 425.54

[2252] LC-MS (ES⁺): m/z 426.3 [MH⁺]; t_R=2.51분



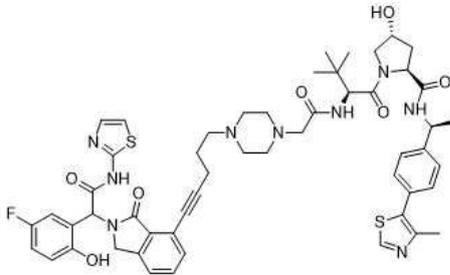
[2263]

[2264] ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 11.08 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.71(t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.21-3.24 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).

[2265] LCMS: *m/e* = 375.8 = [M+2H]²⁺, *t_R* = 2.60분.

[2266] 화학식: C₃₉H₄₇N₁₁O₅; 분자량: 749.9

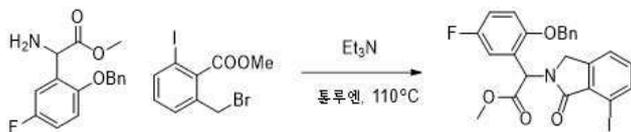
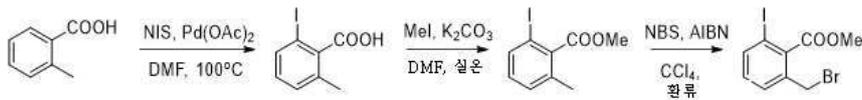
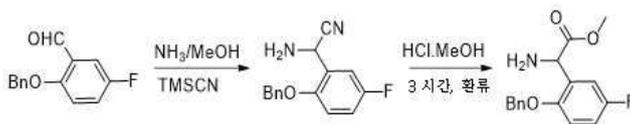
[2267] 실시예 80의 합성



[2268]

[2269] (2*S*,4*R*)-1-((2*S*)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((*S*)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드

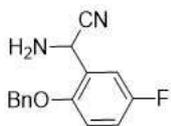
[2270] 합성 반응식 - 파트 1



[2271]

[2272] 실험:

[2273] 1 단계 - 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세트니트릴의 합성

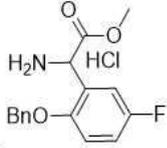


[2274]

[2275] 암모니아 용액(메탄올 중 7.0 M, 500 ml) 중 2-(벤질옥시)-5-플루오로벤즈알데히드(80 g, 347 mmol)의 혼합물을

0° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 트리메틸실릴 시안화물(37.2 g, 375 mmol)을 동일한 온도에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 45° C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세트니트릴(미정제)을 황색 오일로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

[2276] 2 단계 - 메틸 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세테이트 염화수소의 합성



[2277]

[2278] 티오닐 클로라이드(60 ml)를 메탄올(400 ml)에 0° C에서 적가하고 생성된 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하여 메탄올 중 염화수소의 미정제 용액을 수득하였다. 메탄올(400 ml) 중 염화수소 및 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세트니트릴(미정제, 347 mmol)의 혼합물을 65° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 메탄올(50 ml) 중에 용해시키고 에틸 아세테이트(500 ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였고, 백색 고체 침전물을 수득하였다. 고체를 여과로 수집하고 진공 중에서 건조시켜 메틸 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세테이트 염화수소(82 g, 2단계에 걸쳐 72% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 290.2 [M+H]⁺. t_R = 1.852분. 1H NMR (400 Hz, CD₃OD): δ 3.73 (s, 3H), 5.22-5.24 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.36-7.48 (m, 5H). 화학식: C₁₆H₁₇ClFNO₃; 분자량: 289.30;

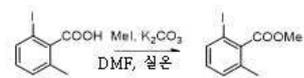
[2279] 3 단계 - 2-요오도-6-메틸벤조산의 합성



[2280]

[2281] N,N-디메틸포름아미드(160 ml) 중 2-메틸벤조산(10.0 g, 73.5 mmol), N-요오도숙신이미드(16.0 g, 73.5 mmol) 및 팔라듐 디아세테이트(1.6 g, 7.35 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 100° C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 냉각된 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(300 mL) 및 물(500 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 2-요오도-6-메틸벤조산(16 g, 84% 수율)을 황색 고체로 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용되었다. 1H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 2.29 (s, 3H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H). 화학식: C₈H₇IO₂; 분자량: 262.04;

[2282] 4 단계 - 메틸 2-요오도-6-메틸벤조에이트의 합성



[2283]

[2284] N,N-디메틸포름아미드(40 ml) 중 2-요오도-6-메틸벤조산(5.6 g, 21.4 mmol), 요오도메탄(2.5 ml, 40.1 mmol) 및 탄산칼륨(5.0 g, 35.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 메틸 2-요오도-6-메틸벤조에이트(3.8 g, 63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 277.0 [M+H]⁺. t_R = 2.863분. 1H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 2.35 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.01 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H). 화학식: C₉H₉IO₂; 분자량: 276.07;

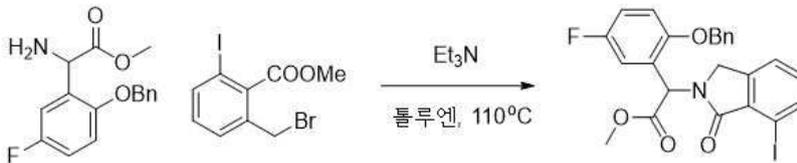
[2285] 5 단계 - 메틸 2-(브로모메틸)-6-요오도벤조에이트의 합성



[2286]

[2287] 탄소 테트라클로라이드(40 ml) 중 메틸 5-요오도-2-메틸벤조에이트(3.8 g, 13.7 mmol), AIBN(2,2'-디메틸-2,2'-아조디프로피오니트릴)(1 g, 6.16 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(2.9 g, 16.5 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 냉각된 반응 혼합물을 디클로로메탄(30 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 디클로로메탄(30 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였고. 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 메틸 2-(브로모메틸)-6-요오도벤조에이트(2.4 g, 50% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 3.99 (s, 3H), 4.78 (s, 2H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). 화학식: C₉H₈BrIO₂; 분자량: 354.97;

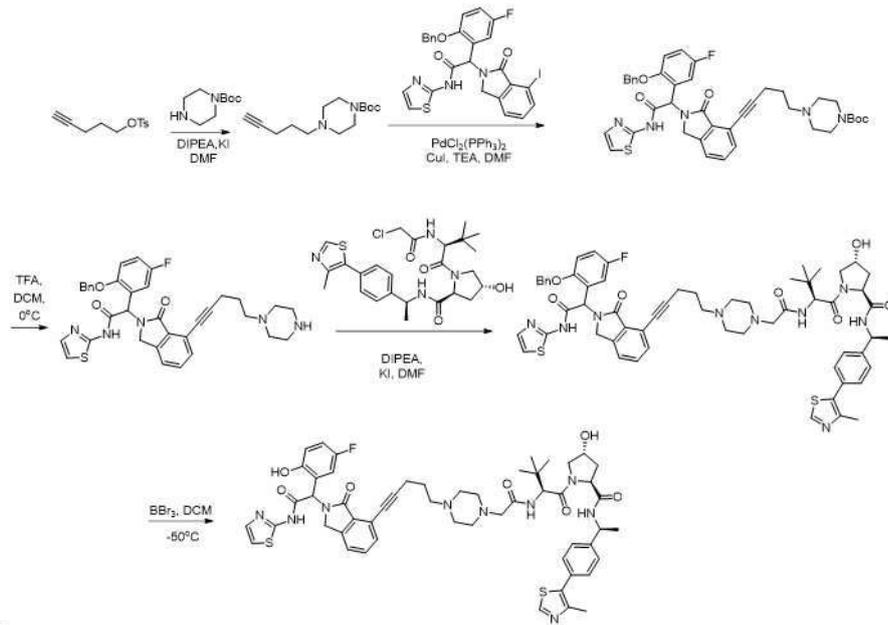
[2288] 6 단계 - 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-요오도-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트의 합성



[2289]

[2290] 톨루엔(10 ml) 중 메틸 2-아미노-2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)아세테이트(1.2 g, 4.1 mmol), 메틸 2-(브로모메틸)-6-요오도벤조에이트(1.5 g, 4.1 mmol) 및 트리에틸아민(0.9 ml, 6.2 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 110 ° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하였고. 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 10% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-요오도-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트(1.3 g, 59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 532.1 [M+H]⁺. t_R = 3.137분. ¹H NMR (400 Hz, CD₃OD): δ 3.62 (s, 3H), 3.86 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.04-5.15 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.93-6.97 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 6H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H). 화학식: C₂₄H₁₉FINO₄; 분자량: 531.31; 또한, 실시예 307의 이에 밀접하게 연관된 합성 참조.

[2291] 합성 반응식 - 파트 2:

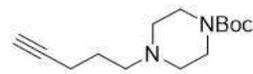


[2292]

[2293] 7 단계 - 삼차-부틸 4-(펜트-4-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[2294]

[2295]



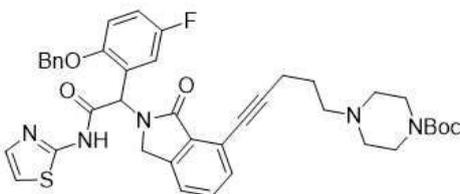
N,N-디메틸포름아미드(30 mL) 중 펜트-4-인-1-일 4-메틸벤젠술포네이트(2.88 mg, 12.09 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(3.12 g, 24.17 mmol) 및 요오드화 칼륨(201 mg, 1.21 mmol)의 교반된 용액에 삼차-부틸 피페라진-1-카복실레이트(2.25 mg, 12.09 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기 하 50° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 유기층을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(50 mL) 사이에서 분리시키고, 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 40%의 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 삼차-부틸 4-(펜트-4-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트(1.7 g, 56% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46 (s, 9H), 1.68-1.75 (m, 2H), 1.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.22-2.26 (m, 2H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.42-2.46 (m, 2H), 3.42 (t, J = 5.0 Hz, 4H). 화학식: C₁₄H₂₄N₂O₂; 분자량: 252.35;

[2296]

8 단계 - 삼차-부틸 4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[2297]

[2298]



N,N-디메틸포름아미드(8 mL) 중 2-(5-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)-2-(7-요오도-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(468 mg, 0.78 mmol), 1-메틸-4-(펜트-4-인-1-일)피페라진(296 mg, 1.17 mmol), 및 트리메틸아민(474 mg, 4.68 mmol) 용액에 요오드화 제1구리(30 mg, 0.16 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(109 mg, 0.16 mmol)을 질소 분위기 하 실온에서 첨가하였다; 혼합물을 질소로 3회 탈기 하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(20 mL) 사이에서 분리시키고; 유기층을 수집하고, 수성층을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(40 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에

농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5 내지 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 삼차-부틸 4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트(348 mg, 62% 수율)를 흑색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 724.3 [M+H]⁺. t_R = 2.483분. 화학식: C₄₀H₄₂FN₅O₅S; 분자량: 723.86;

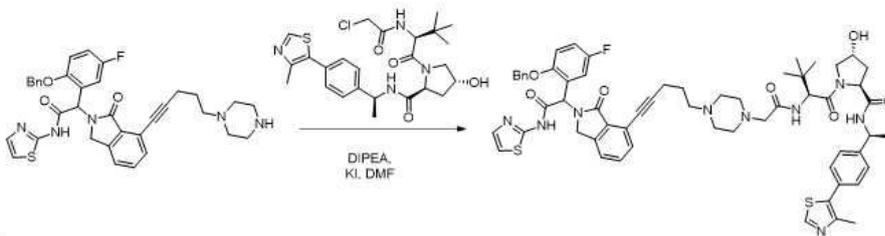
[2299] 9 단계 - 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(5-(피페라진-1-일)펜트-1-인-1-일)이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드 TFA 염의 합성



[2300]

[2301] 디클로로메탄(3 ml) 중 삼차-부틸 4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-카복실레이트(348 mg, 0.48 mmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(2 ml)을 0° C에서 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켜 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(5-(피페라진-1-일)펜트-1-인-1-일)이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드 TFA 염(미정제)을 황색 오일로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 624.3 [M+H]⁺. t_R = 1.958분. 화학식: C₃₅H₃₄FN₅O₃S; 분자량: 623.74;

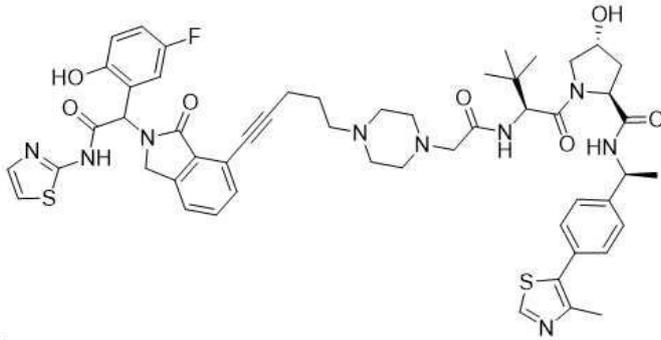
[2302] 10 단계 - (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2303]

[2304] N,N-디메틸포름아미드(3 ml) 중 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(5-(피페라진-1-일)펜트-1-인-1-일)이소인돌린-2-일)이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(미정제, <= 0.48 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(124 mg, 0.96 mmol) 및 요오드화 칼륨(8 mg, 0.05 mmol)의 교반된 용액에 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-클로로아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(250 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하 50° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml) 및 물(20 ml) 사이에서 분리시키고, 유기층을 식염수(20 ml X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 2 내지 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 17% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 1108.4 [M+H]⁺. t_R = 2.458분. 화학식: C₆₀H₆₆FN₉O₇S₂; 분자량: 1108.35;

[2305] 11 단계 - (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(2-플루오로-5-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2306]

[2307]

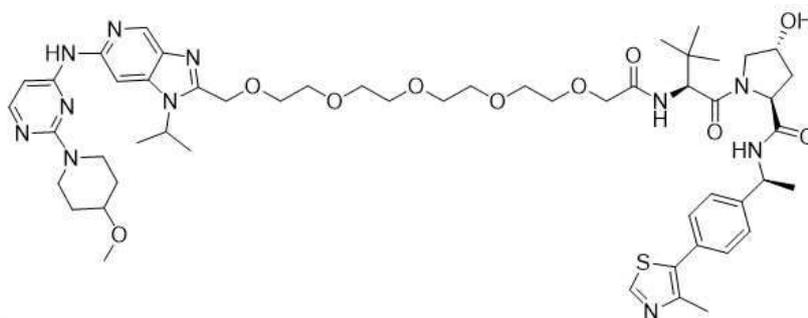
무수 디클로로메탄(5 ml) 중 (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 0.08 mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄(1 ml) 중 보론 트리브로마이드(102 mg, 0.41 mmol)를 질소 하 -40° C에서 적가하였다. 혼합물 용액을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 -60° C에서 물(3 ml)로 급냉시키고 중탄산 나트륨의 수용액을 pH 7 내지 8까지 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(20 ml)으로 희석시키고, 유기층을 식염수(20 ml X 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(5-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(5.6 mg, 2단계에 걸쳐 13% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 1018.4 [M+H]⁺. t_R = 2.402분. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.96 (s, 9H), 1.34-1.36 (m, 3H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.44-2.45 (m, 3H), 3.00-3.16 (m, 6H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.81-3.98 (m, 4H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 12.64 (s, 1H). 화학식: C₅₃H₆₀FN₉O₇S₂; 분자량: 1018.23;

[2308]

실시예 81의 합성

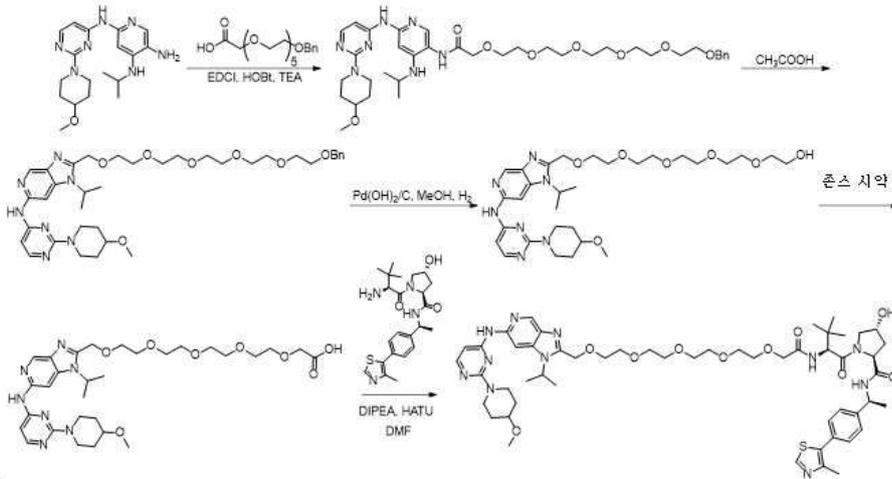
[2309]

(2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[2310]

[2311] 합성 반응식:

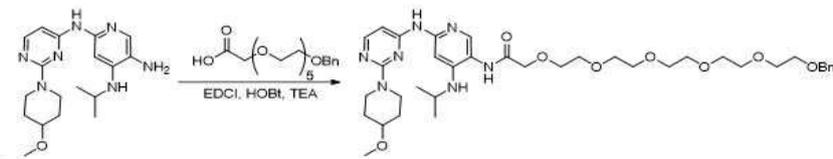


[2312]

[2313] 실험 섹션:

[2314] 1 단계 - N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-아미드의 합성

[2315]



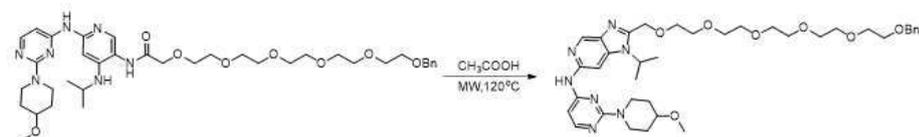
[2316]

DCM(10 mL) 중 N¹-이소프로필-N²-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민[J. Med. Chem. 2015, 58, 8877-8895](580 mg, 1.62 mmol) 용액에 1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-오익산(689.7 mg, 1.78 mmol, 실시예 70 참조), TEA(328.4 mg, 3.25 mmol), EDCI(465.8 mg, 2.43 mmol), 및 HOBT(328.4 mg, 2.43 mmol)를 10°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 H₂O(40 mL) 용액으로 희석시키고, 혼합물을 DCM(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼으로 정제하여 목적하는 생성물 N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-아미드(480 mg, 41% 수율)를 수득하였다. 화학식: C₃₇H₅₃N₇O₈; 분자량: 725.87

[2317]

2 단계 - 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(18-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사옥타데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민의 합성

[2318]



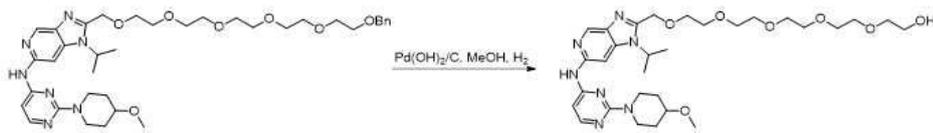
[2319]

CH₃COOH(5 mL) 중 N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)-1-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-아미드(480 mg, 0.66 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 120°C에서 10시간 동안 조사하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 진공 중에서 용매를 제거하여 미정제의 목적하는 생성물 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(18-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사옥타데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(900 mg, 미정제)을 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. 화학식: C₃₇H₅₃N₇O₇; 분자량: 707.86

[2320]

3 단계 - 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-

2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-올의 합성



[2321]

[2322]

MeOH(50 mL) 중 1-이소프로필-N-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)-2-(18-페닐-2,5,8,11,14,17-헥사옥사옥타데실)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(900 mg, 미정제) 용액에 Pd(OH)₂/C(180 mg)을 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 1 기압 하 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적하는 생성물 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-올(350 mg, 미정제)을 수득하고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. 화학식: C₃₀H₄₇N₇O₇; 분자량: 617.74

[2323]

4 단계 - 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-오익산의 합성



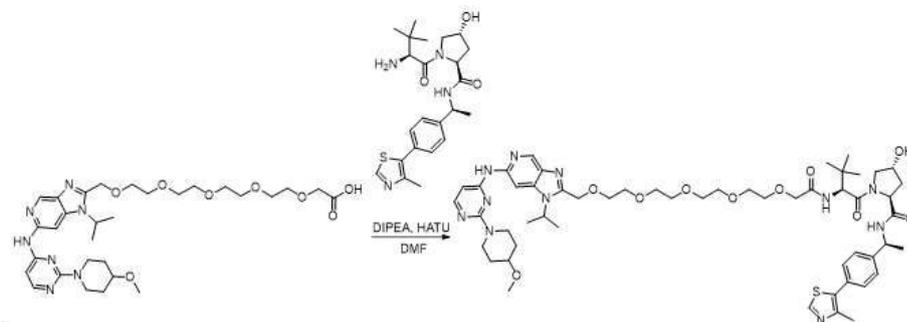
[2324]

[2325]

DMF(5 mL) 중 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-올(130 mg, 미정제) 용액에 존스(Jones) 시약(2.0 mL)을 N₂ 1 기압 하 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적하는 생성물 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-오익산(210 mg, 미정제)을 수득하고, 이는 추가 정제 없이 다음 반응에서 사용되었다. 화학식: C₃₀H₄₅N₇O₈; 분자량: 631.72

[2326]

5 단계 - (2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2327]

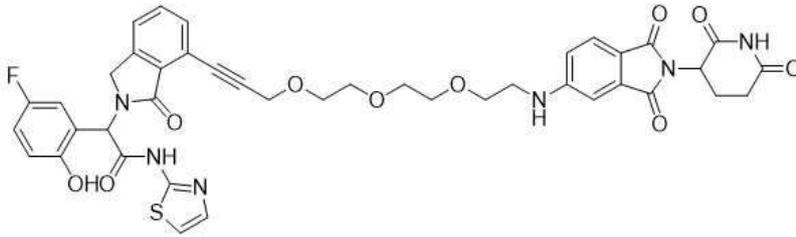
[2328]

DMF(15 mL) 중 1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-오익산(210 mg, 미정제, 약 0.25 mmol) 및 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(110 mg, 0.25 mmol) 용액에 DIPEA(85 mg, 0.66 mmol) 및 HATU(251 mg, 0.66 mmol)를 15°C에서 첨가하였다. 15°C에서 16시간 교반한 후, 반응물을 H₂O(30 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 및 프랩-HPLC로 정제하여 목적하는 생성물 (2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히

트록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(4.3 mg)를 백색 고체로서
 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ: 8.77(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24(br.s, 1H),
 7.77(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 4H), 4.88-4.94(m, 3H), 4.76(d, J =
 12.0 Hz, 1H), 4.56-4.59(m, 1H), 4.47(s, 1H), 3.91-4.00(m, 2H), 3.51-3.66(m, 20H), 3.31(s, 3H), 2.37(s,
 3H), 2.09-2.16(m, 2H), 1.86-1.89(m, 3H), 1.60(s, 1H), 1.58(s, 1H), 1.39(d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.93(s,
 9H) . LCMS: m/e = 529.8 [M+2H]²⁺, t_R = 3.35분. 화학식: C₅₃H₇₅N₁₁O₁₀S; 분자량: 1058.3

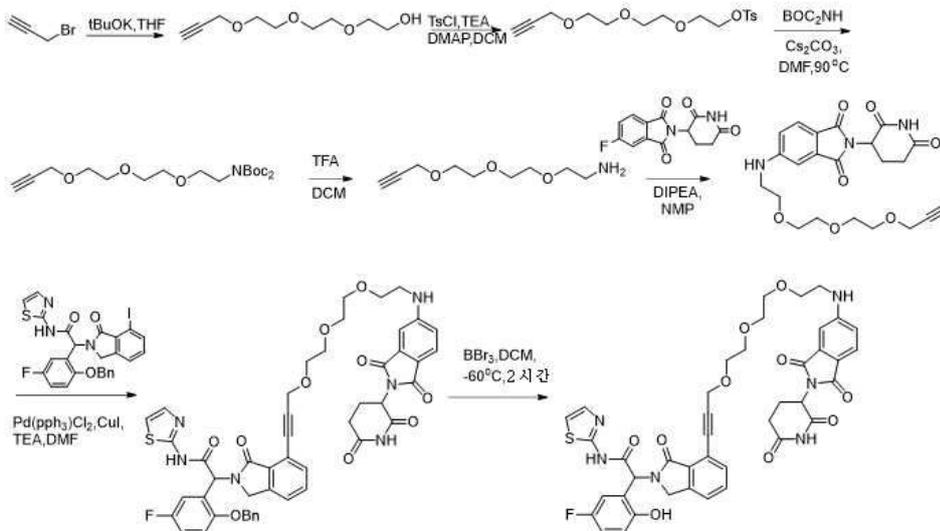
[2329] 실시예 82의 합성

[2330] 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프
 롱-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드



[2331]

[2332] 합성 반응식:



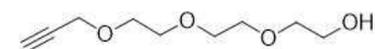
[2333]

[2334] 실험:

[2335] 1 단계 - 2-(2-(2-(프롱-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄올의 합성

[2336]

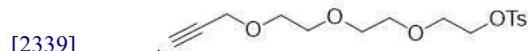
[2337]



테트라히드로푸란(100 ml) 중 칼륨 삼차-부타노레이트(38 ml, 38 mmol, 테트라히드로푸란 중 1 M)의 교반된 용
 액에 2,2'-(에탄-1,2-디일비스(옥시))디에탄올(10.6 g, 100 mmol)을 실온에서 서서히 첨가하고, 반응 혼합물을
 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0° C까지 냉각시키고, 이어서 테트라히드로푸란(25 mL) 중 3-브
 로모프롱-1-엔(3.6 g, 30 mmol)을 적가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. TLC가
 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 0° C로 급냉시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 2)
 로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에
 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로
 정제하여 2-(2-(2-(프롱-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄올(4 g, 70% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ¹H
 NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 2.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.56-2.86 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.66-3.75 (m,

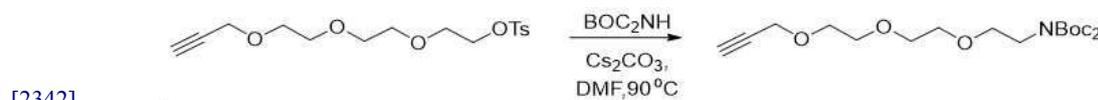
10H), 4.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H). 화학식: $C_9H_{16}O_4$; 분자량: 188.22;

[2338] 2 단계 - 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄올(1.0 g, 5.3 mmol), 트리에틸아민



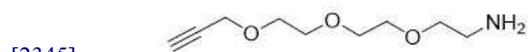
[2340] 디클로로메탄(10 mL) 중 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄올(1.0 g, 5.3 mmol), 트리에틸아민 (1.5 mL, 10 mmol)의 교반된 용액에 토실 클로라이드(1.1 g, 5.8 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(64 mg, 0.53 mmol)을 0° C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온까지 가온하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 디클로로메탄(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 30% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-4-메틸벤젠설포네이트(1 g, 55% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2341] 3 단계 -N,N-비스-Boc 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민의 합성



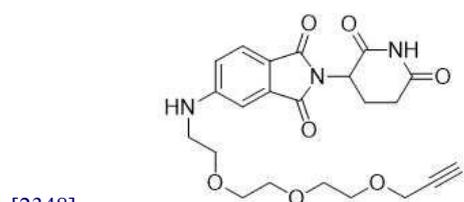
[2343] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 디-삼차-부틸 이미노디카복실레이트(0.7 g, 3.2 mmol), 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄 4-메틸벤젠설포네이트(1.0 g, 2.9 mmol) 및 탄산 세슘(1.15 g, 3.5 mmol)의 혼합물을 질소 분위기 하 90° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 합치고, 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여 N,N-비스-Boc 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민(550 mg, 48% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 1.50 (s, 18H), 2.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.59-3.62 (m, 6H), 3.65-3.71 (m, 4H), 3.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H). 화학식: $C_{19}H_{33}NO_7$; 분자량: 387.47;

[2344] 4 단계 - 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄아민의 합성



[2346] 디클로로메탄(5 mL) 중 N,N-비스-Boc 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄-1-아민(220 mg, 0.56 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산(3 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 휘발성 물질을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(10 mL)에서 취하고 수성 중탄산 나트륨 용액(포화, 10 mL)으로 세척하였다. 유기층을 합치고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄아민(120 mg, 85% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

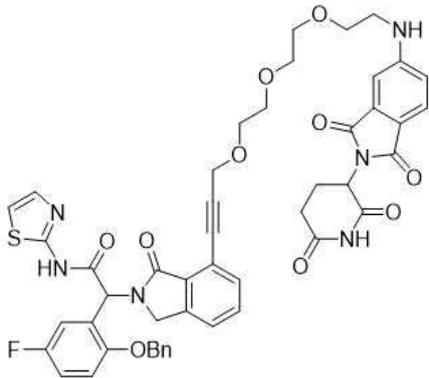
[2347] 5 단계 - 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄)아미노)이소인돌린-1,3-디온의 합성



[2349] 1-메틸피롤리딘-2-온(2 mL) 중 2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에탄아민(120 mg, 0.31 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온(86 mg, 0.31 mmol), 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-

2-아민(0.09 ml, 0.5 mmol)의 혼합물을 질소 하 90° C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 합치고, 식염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 50% 에틸 아세테이트로 용리됨)로 정제하여, 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(55 mg, 20% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 444.2 [M+H]⁺. t_R = 2.135분.

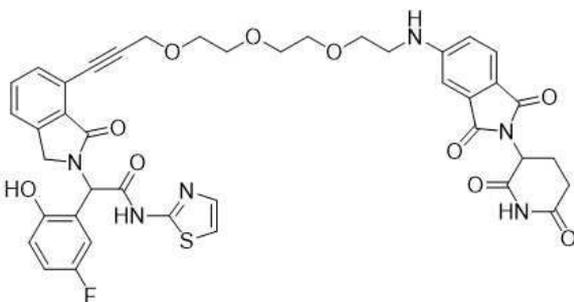
[2350] 6 단계 - 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드의 합성



[2351]

[2352] N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 중 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-요오도-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(61 mg, 0.10 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-((2-(2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)이소인돌린-1,3-디온(46 mg, 0.10 mmol), 및 트리메틸아민(61 mg, 0.6 mmol) 용액에 요오드화 제1구리(4 mg, 0.02 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(14 mg, 0.02 mmol)을 질소 분위기 하 실온에서 첨가하였다; 혼합물을 질소로 3회 탈기하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL) 및 물(10 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(25 mg, 22% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 915.3 [M+H]⁺. t_R = 2.840분.

[2353] 7 단계 - 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드의 합성



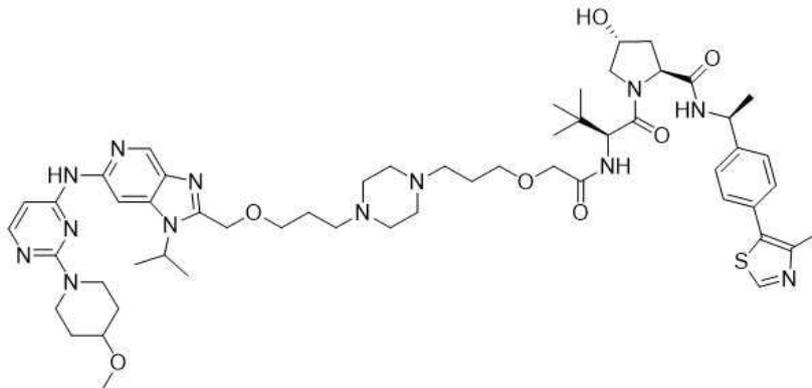
[2354]

[2355] 무수 디클로로메탄(5 ml) 중 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(25 mg, 0.027 mmol)의 교반된 용액에 무수 디클로로메탄(1 ml) 중 보론 트리브로마이드(67 mg, 무수 디클로로메탄(1 ml) 중 0.27 mmol)를 질소 하 -60° C에서 적가하였다. 혼합물 용액을 -60°

C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 -60°C 에서 물(3 mL)로 급냉시키고 중탄산 나트륨의 수용액을 pH 7 내지 8까지 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(20 mL)로 희석시키고, 유기층을 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(6.5 mg, 28% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 825.5 [M+H]⁺. t_R = 2.580분. ¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆): δ 1.41-1.47 (m, 1H) 1.92-2.00 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.83-2.91(m, 1H), 3.55-3.58(m, 6H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.91 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.83-6.92(m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.41 (m, 4H), 7.47-7.58 (m, 4H), 9.97 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.60 (s, 1H). 화학식: C₄₁H₃₇FN₆O₁₀S; 분자량: 824.83;

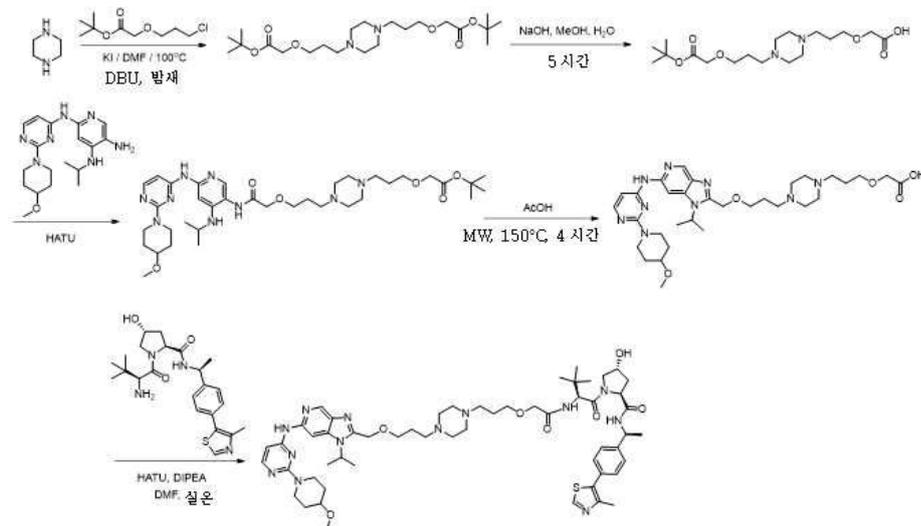
[2356] 실시예 85의 합성

[2357] (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[2358]

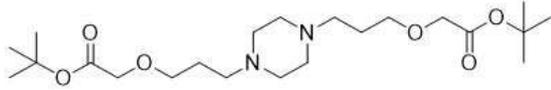
[2359] 합성 반응식:



[2360]

[2361] 실험 섹션:

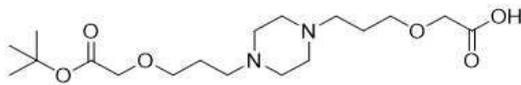
[2362] 1 단계 - 디-삼차-부틸 2,2'-((피페라진-1,4-디일비스(프로판-3,1-디일))비스(옥시))디아세테이트



[2363]

[2364] CH₃CN(10 mL) 중 피페라진(86 mg, 1.0 mmol) 용액에 삼차-부틸 2-(3-클로로프로폭시)아세테이트(628 mg, 3.0 mmol), DBU(456 mg, 3.0 mmol) 및 KI(33 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL)로 급냉시킨 후, 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(3 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)를 사용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 디-삼차-부틸 2,2'-((피페라진-1,4-디일비스(프로판-3,1-디일))비스(옥시))디아세테이트(200 mg, 46.5% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (s, 4H), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.42-2.47 (m, 12H), 1.79-1.83 (m, 4H), 1.48 (s, 18H). 화학식: C₂₂H₄₂N₂O₆; 분자량: 430.59

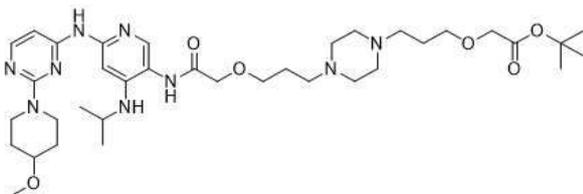
[2365] 2 단계 - 2-(3-(4-(3-(2-(삼차-부톡시)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산의 합성



[2366]

[2367] MeOH(30 mL) 및 물(10 mL) 중 디-삼차-부틸 2,2'-((피페라진-1,4-디일비스(프로판-3,1-디일))비스(옥시))디아세테이트의 용액에 디아세테이트(1.5 g, 4.01 mmol)에 NaOH(160 mg, 4.01 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2N HCL로 pH를 6으로 조정하고, 혼합물을 DCM(30 ml x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 미정제 화합물 2-(3-(4-(3-(2-(삼차-부톡시)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(1.0 g)을 무색 오일로서 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다. 화학식: C₁₈H₃₄N₂O₆; 분자량: 374.48

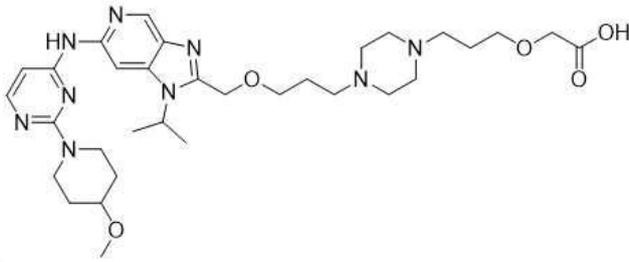
[2368] 3 단계 - 삼차-부틸 2-(3-(4-(3-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트의 합성



[2369]

[2370] DMF(5 mL) 중 2-(3-(4-(3-(2-(삼차-부톡시)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(53 mg, 0.14 mmol), N⁴-이소프로필-N²-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민(50 mg, 0.14 mmol), 및 DIPEA(72 mg, 0.56 mmol)의 혼합물에 HATU(106 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 10 mL의 물로 희석시키고, 생성된 반응 혼합물을 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 미정제의 목적하는 화합물 삼차-부틸 2-(3-(4-(3-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(50 mg, 0.07 mmol, 50.1%)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 714.3 [M+H]. t_R = 2.98분. 화학식: C₃₆H₅₉N₉O₆; 분자량: 713.92

[2371] 4 단계 - 2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산의 합성



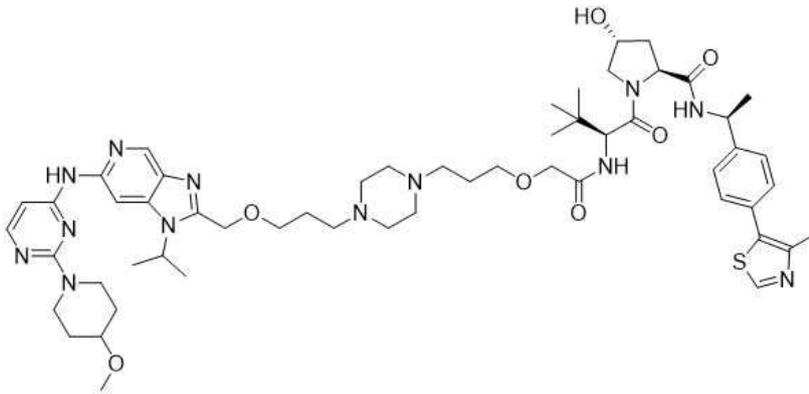
[2372]

[2373]

HOAc(5 mL) 중 삼차-부틸 2-(3-(4-(3-(2-((4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)아미노)-2-옥소에톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세테이트(200 mg, 0.28mmol) 용액을 마이크로웨이브 하에서 150°C로 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 이를 진공 중에서 농축시켜 미정제의 목적하는 생성물 2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(200 mg, 미정제)을 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 640.3 [M+H]. t_R = 2.37분. 화학식: C₃₂H₄₉N₉O₅; 분자량: 639.80

[2374]

5 단계 - (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성

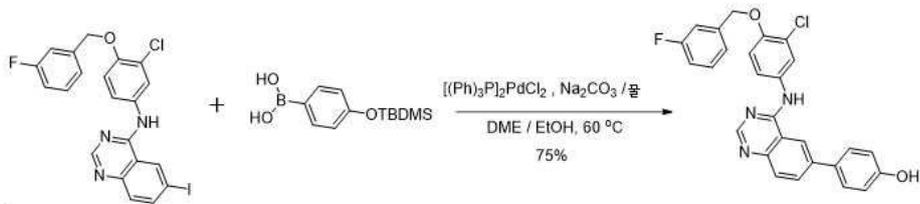


[2375]

[2376]

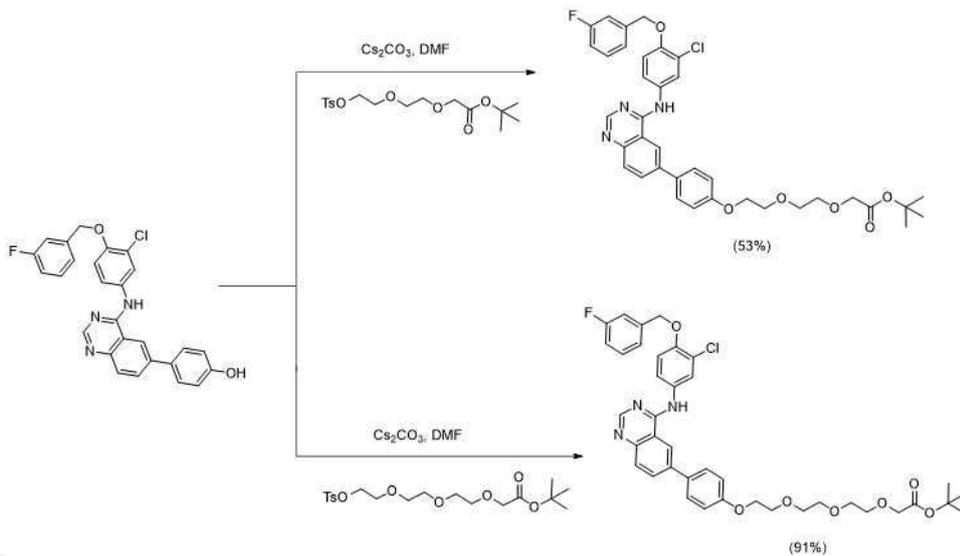
DCM(5 mL) 중 2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트산(100 mg, crude), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(45 mg, 0.10 mmol), 및 DIPEA(48 mg, 0.37 mmol) 용액에 HATU(80 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석시키고, 생성된 반응 혼합물을 DCM(30 mL x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 프랩-TLC(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 화합물 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(4-(3-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(10 mg, 0.0094 mmol, 9.4 %)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.34-5.35 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 1H), 4.85- 4.95 (m, 1H), 4.75 (s, 3H), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.46-3.56 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.45 (m, 12H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.65-1.67 (m, 5H), 1.64 (s, 9H), 1.47 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). LC-MS: (ES⁺): m/z 1066.6 [M+H]. t_R = 2.88분. 화학식: C₅₅H₇₉N₁₃O₇S; 분자량: 1066.38

[2377] 실시예 97, 98, 99 및 100의 합성



[2378]

[2379] 4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페놀: 1,2-디메톡시에탄(12 ml) 및 에탄올(8 ml)의 혼합물 중 N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-요오도-퀴나졸린-4-아민(300 mg, 0.59 mmol)의 현탁액을 진공 중에서 배기하고 아르곤으로 퍼징(5회)한 후, 물(6.5 mL) 중 2M Na₂CO₃를 반응 혼합물에 첨가한 후, 진공 중에서 다시 배기하고 아르곤으로 퍼징(5회)하였다. 이어서 [4-[삼차-부틸(디메틸)실릴]옥시페닐]보론산(209 mg, 0.831 mmol)을 첨가하고, [(Ph)₃P]₂PdCl₂(70 mg, 0.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 반응 혼합물을 NaHCO₃(30 mL) 수성 포화 용액에 붓고, 생성물을 AcOEt(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 건조시키고(Na₂SO₄), 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂ - 25 g. 건식 실리카-분산액 로딩, 기울기 15분 내 100% AcOEt에 대해 Hex:AcOEt, 9:1)로 정제하여 210 mg의 생성물 4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페놀(75% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.67 (m, 4H), 7.48 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.19 (tt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, dmsO) δ 163.06, 161.44, 157.66, 157.59, 154.07, 149.69, 148.44, 139.73, 139.69, 138.23, 133.18, 131.45, 130.69, 130.64, 129.86, 128.36, 128.32, 124.20, 123.45, 123.43, 122.38, 121.01, 118.95, 115.88, 115.33, 114.87, 114.73, 114.28, 114.21, 114.07, 69.37. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₇H₂₀ClFN₃O₂, 472.1228로 계산됨. 검출값 472.1283.



[2380]

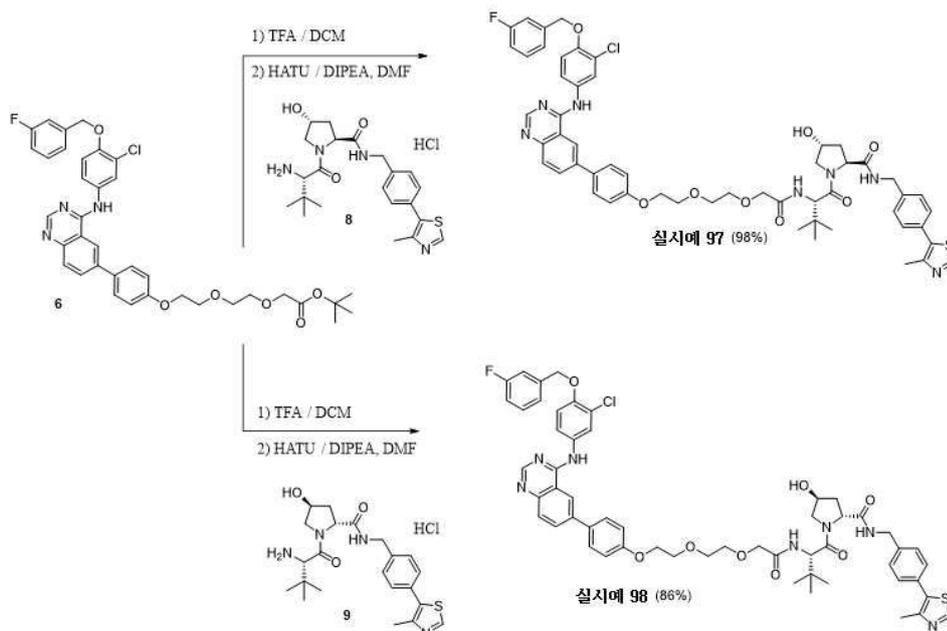
[2381] 삼차-부틸 2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-에톡시)에톡시)아세테이트: N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 4-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]-퀴나졸린-6-일]페놀(10.4 mg, 0.022 mmol) 및 삼차-부틸 2-[2-[2-(p-톨릴술폰닐옥시)에톡시]에톡시]-아세테이트(10.8 mg, 0.03 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃(21.7mg, 0.067mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 92:7:1)로 정제하여 8 mg의 순수 생성물 삼차-부틸 2-(2-(2-

(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-에톡시)아세테이트(53% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.7, 6.6 Hz, 3H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 1.42 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, dmsO) δ 169.37, 163.01, 161.39, 158.54, 157.60, 154.15, 149.70, 148.58, 139.69, 139.64, 137.71, 133.15, 131.46, 131.44, 130.60, 130.55, 128.33, 128.25, 124.19, 123.36, 123.34, 122.36, 121.03, 119.29, 115.29, 115.00, 114.78, 114.64, 114.30, 114.12, 113.98, 80.66, 69.88, 69.40, 69.38, 68.91, 68.12, 67.28, 27.77. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₇H₃₈ClFN₃O₆, 674.2433로 계산됨. 검출값 674.2411.

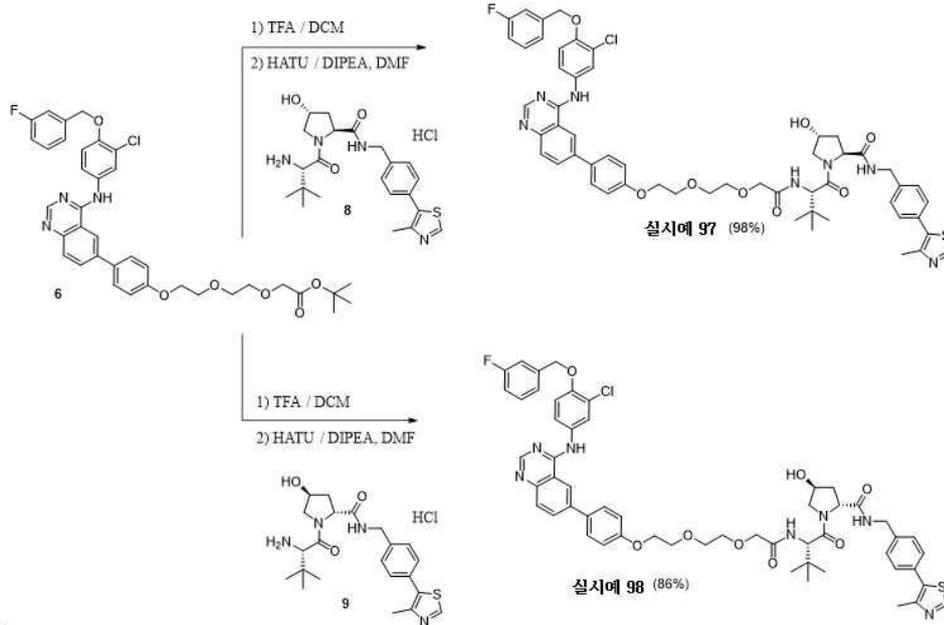
[2382]

삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-에톡시)아세테이트): N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 4-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]-퀴나졸린-6-일]페놀(7.2 mg, 0.015 mmol) 및 삼차-부틸 2-[2-[2-(p-톨릴술폰닐옥시)에톡시]에톡시]-에톡시]-아세테이트(8.3 mg, 0.02 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃(14.91mg, 0.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 92:7:1)로 정제하여 10 mg의 생성물 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-에톡시)아세테이트(91% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 3H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.46 (m, 8H), 1.41 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 169.36, 163.01, 161.39, 158.54, 157.60, 154.15, 149.70, 148.57, 139.69, 139.64, 137.72, 133.14, 131.44, 130.61, 130.55, 128.32, 128.25, 124.19, 123.36, 123.34, 122.37, 121.03, 119.29, 115.28, 115.02, 114.78, 114.64, 114.30, 114.13, 113.98, 80.64, 69.95, 69.86, 69.78, 69.72, 69.38, 68.95, 68.09, 67.29, 27.76. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₉H₄₂ClFN₃O₇, 718.2695로 계산됨. 검출값 718.3026.

[2383]



[2384] 실시예 97 및 98의 합성



[2385]

[2386] (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(실시예 97).

[2387]

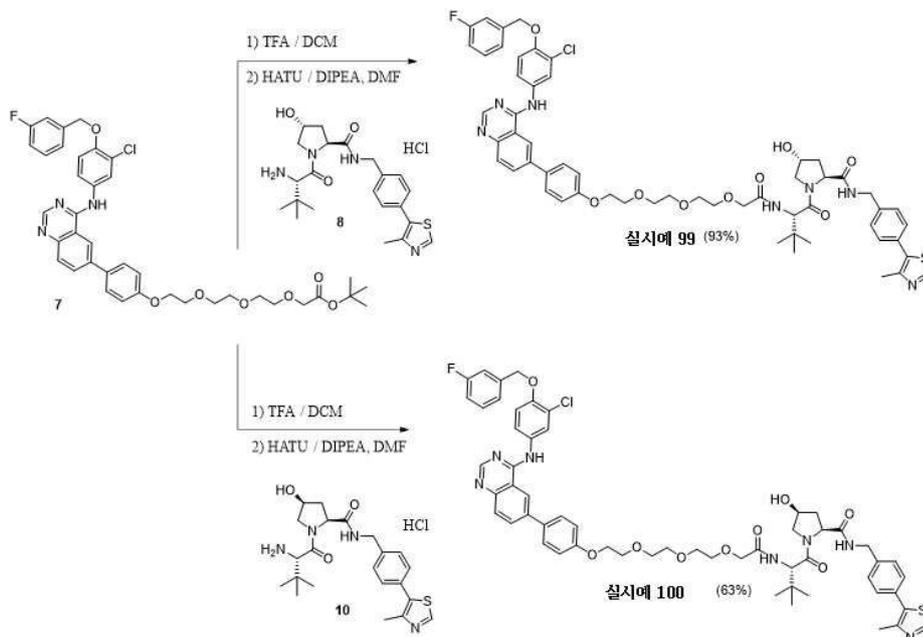
TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(3 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 2-[2-[2-[4-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로)페닐]메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]-페녹시]에톡시]에톡시]아세트아미드(8 mg, 0.01 mmol) 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 임의의 추가 정제 없이 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다(7.3 mg, 정량적 수율). LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₃H₃₀ClFN₃O₆, 618.1807로 계산됨. 검출값 618.1917.

[2388]

N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 중 2-[2-[2-[4-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로)페닐]메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]페녹시]에톡시]에톡시]아세트산(7.3 mg, 0.01 mmol), 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(8.27 mg, 0.02 mmol) 용액에 DIPEA(0.2 ml, 1.14 mmol) 및 HATU(8.98 mg, 0.02 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 92:7:1)로 정제하여 12 mg의 예상 생성물 (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로)벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)에톡시]아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(98% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.24 (m, 9H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 5H), 4.19 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.95 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 171.75, 169.16, 168.62, 163.01, 161.40, 158.51, 157.60, 154.15, 151.43, 149.70, 148.58, 147.72, 139.69, 139.64, 139.40, 137.73, 133.15, 131.43, 131.12, 130.61, 130.56, 129.69, 128.67, 128.32, 128.24, 128.15, 127.43, 124.18, 123.37, 123.35, 122.35, 121.04, 119.28, 115.29, 114.99, 114.79, 114.65, 114.30, 114.13, 113.99, 70.48, 69.79, 69.63, 69.40, 69.02, 68.89, 67.21, 58.76, 56.62, 55.73, 41.69, 37.96, 35.74, 26.21, 15.92. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₅₅H₅₈ClFN₇O₈S, 1030.3740으로 계산됨. 검출값 1030.4004.

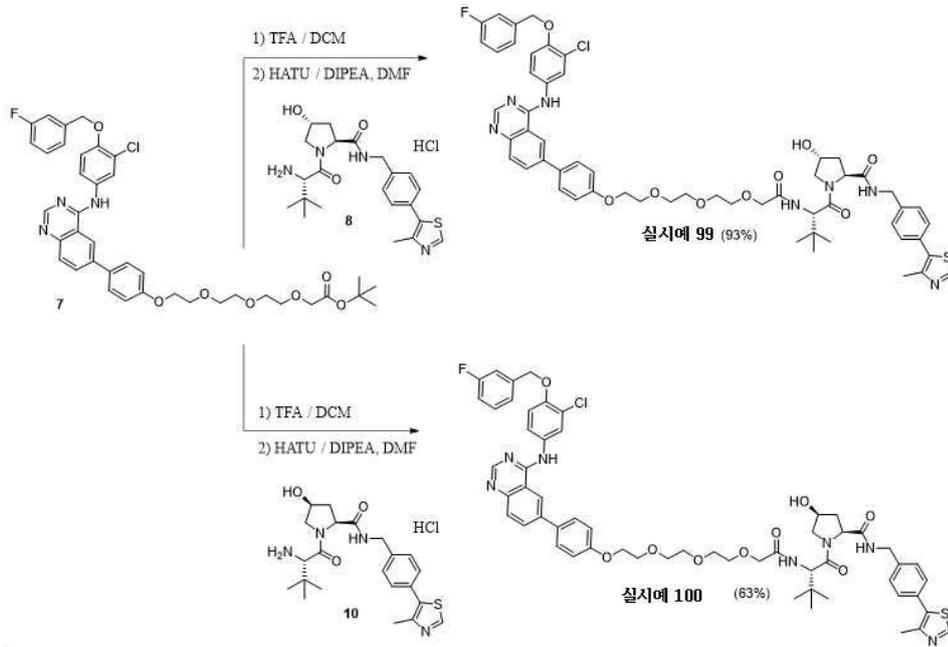
[2389] (2R,4S)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(실시예 98).

[2390] 이는 (2R,4S)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소로부터, 전술한 실시예 97과 동일한 절차를 따라 제조되었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.34 (dd, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.88 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (p, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 13.8, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 171.85, 171.65, 170.60, 163.79, 162.16, 158.70, 158.07, 154.36, 150.50, 150.20, 148.29, 139.19, 139.14, 139.01, 137.91, 133.24, 132.47, 131.70, 131.65, 130.41, 130.18, 130.12, 129.14, 128.38, 127.54, 124.48, 122.92, 122.45, 122.44, 122.00, 119.24, 115.69, 115.55, 114.94, 114.80, 114.24, 114.04, 113.89, 71.39, 70.69, 70.44, 70.43, 70.17, 69.68, 67.94, 59.67, 58.55, 54.89, 42.89, 38.16, 33.85, 26.66, 16.10. LC-MS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: C₅₅H₅₈ClFN₇O₈S, 1030.3740으로 계산됨. 검출값 1030.3821.



[2391]

[2392] 실시예 99 및 100의 합성



[2393]

[2394]

(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드. 이는 (2R,4S)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(8) 및 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)-퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트로부터, 전술한 실시예 97과 동일한 절차를 따라 제조되었다(93% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.23 (m, 8H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.18 (m, 5H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 0.92 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 171.76, 169.12, 168.59, 163.01, 161.39, 158.53, 157.60, 154.15, 151.45, 149.70, 148.57, 147.73, 139.68, 139.63, 139.42, 137.72, 133.14, 131.44, 131.42, 131.13, 130.60, 130.55, 129.68, 128.68, 128.32, 128.24, 127.44, 124.19, 123.36, 123.34, 122.36, 121.03, 119.27, 115.28, 114.99, 114.78, 114.64, 114.29, 114.13, 113.98, 70.48, 69.97, 69.90, 69.63, 69.59, 69.38, 68.95, 68.88, 67.26, 58.75, 56.60, 55.69, 41.68, 37.94, 35.73, 26.19, 15.93. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺: C₅₇H₆₂ClFN₇O₉S, 1074.4002로 계산됨. 검출값 1074.4285.

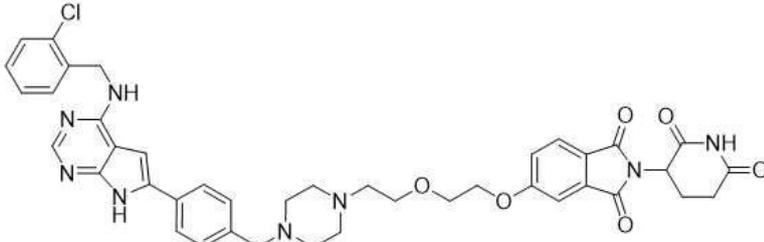
[2395]

(2S,4S)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(실시예 100). 이는 (2S,4S)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-하이드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(10) 및 삼차-부틸 2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)-퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)아세테이트로부터, 전술한 실시예 97과 동일한 절차를 따라 제조되었다(63% 수율). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 3H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.30 (m, 9H), 7.25 (td, J = 8.8, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (ddt, J = 6.7, 5.2, 3.3 Hz, 8H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.81 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, dmsO) δ

172.26, 169.38, 168.91, 163.02, 161.40, 158.53, 157.61, 154.16, 151.48, 149.71, 148.58, 147.76, 139.69, 139.64, 139.14, 137.72, 133.15, 131.45, 131.11, 130.61, 130.56, 129.77, 128.70, 128.34, 128.25, 127.47, 124.20, 123.37, 123.35, 122.38, 121.04, 119.29, 115.29, 115.00, 114.79, 114.65, 114.31, 114.13, 113.99, 70.46, 69.96, 69.88, 69.64, 69.52, 69.40, 69.03, 68.97, 67.27, 58.59, 55.84, 55.62, 41.82, 36.92, 35.19, 26.18, 15.94. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺: C₅₇H₆₂ClFN₇O₉S, 1074.4002로 계산됨. 검출값 1074.3920.

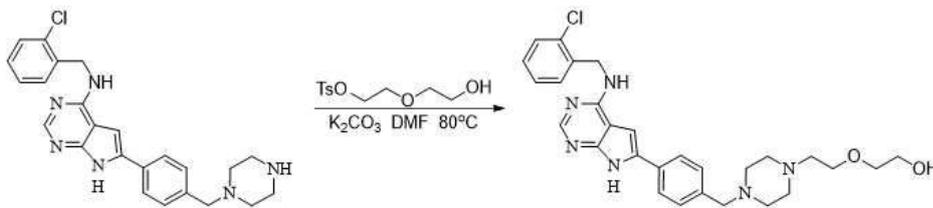
[2396] 실시예 102의 합성

[2397] 5-((2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온



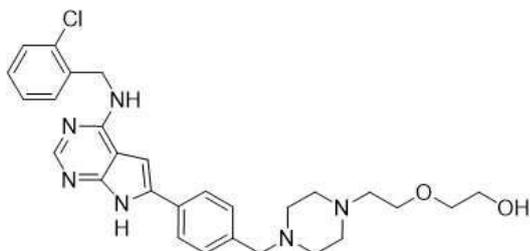
[2398]

[2399] 합성 반응식:



[2400]

[2401] 1 단계 - 2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에탄-1-올의 합성



[2402]

[2403] DMF(8 mL) 중 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(300 mg, 0.693 mmol), 2-(2-히드록시에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(900 mg, 3.464 mmol), 및 K₂CO₃(478 mg, 3.464 mmol) 용액을 75°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물로 급냉시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 미정제 화합물

2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에탄-1-올 (250 mg)을 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

[2404] 2 단계 - 5-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에탄-1-올)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온의 합성

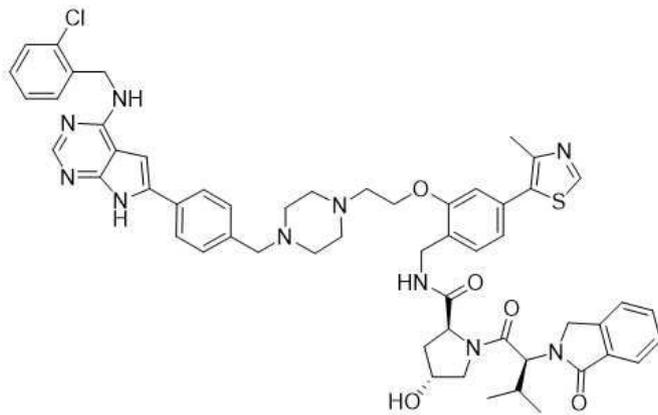
[2405]

[2406] 건조 THF(10 mL) 중 2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에탄-1-올(50 mg, 미정제, 0.096 mmol), PPh₃(126 mg, 0.480 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(26 mg, 0.096 mmol) 용액에 DIAD(97 mg, 0.480 mmol)을 N₂ 하 0° C에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EA로 취하였다. 합쳐진 유기상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, DCM: MeOH(10:1, v:v))로 정제하여 표제 화합물 5-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온(6 mg, 0.008 mmol)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.13-5.18 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 2.72-3.04 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 9H), 2.08-2.13 (m, 1H).

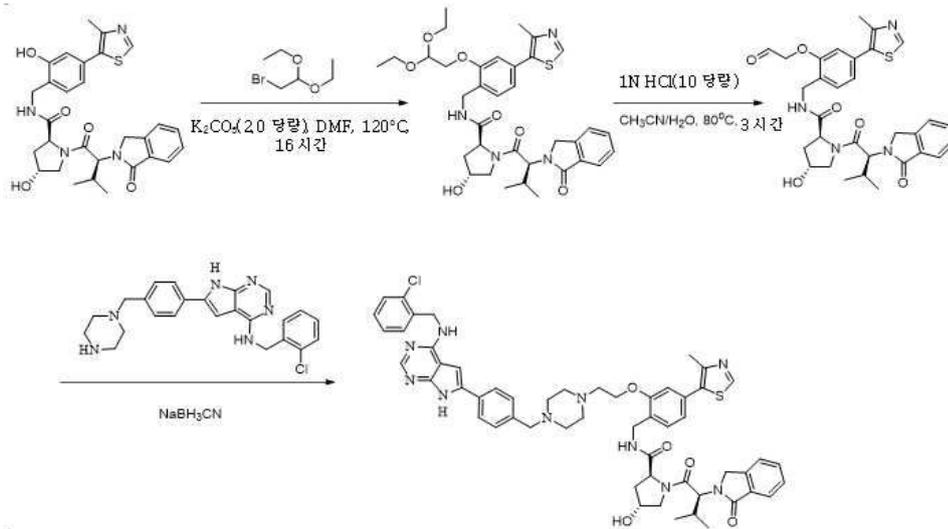
[2407] 실시예 106의 합성

[2408] (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드

[2409]



[2410] 합성 반응식:



[2411]

[2412] 1 단계 - (2S,4R)-N-(2-(2,2-디에톡시에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드

[2413]

[2414] DMF(5 mL) 중 (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(100 mg, 0.18 mmol) 용액에 K₂CO₃(75.6 mg, 0.55 mmol) 및 2-브로모-1,1-디에톡시에탄(53.9 mg, 0.27 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 생성된 용액을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 표제 생성물 (2S,4R)-N-(2-(2,2-디에톡시에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 미정제)를 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되었다.

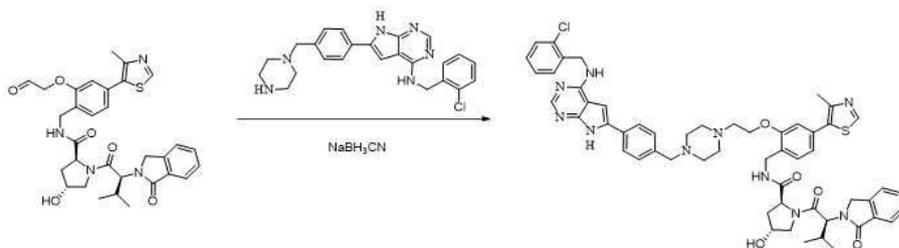
[2415] 2 단계 - (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(2-옥소에톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성

[2416]

[2417] CH₃CN/H₂O(5 mL/2 mL) 중 (2S,4R)-N-(2-(2,2-디에톡시에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 0.14 mmol) 용액에 1 N HCl(2 mL)을

25°C에서 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 반응물을 NaHCO₃(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 생성물 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(2-옥소에톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 미정제)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

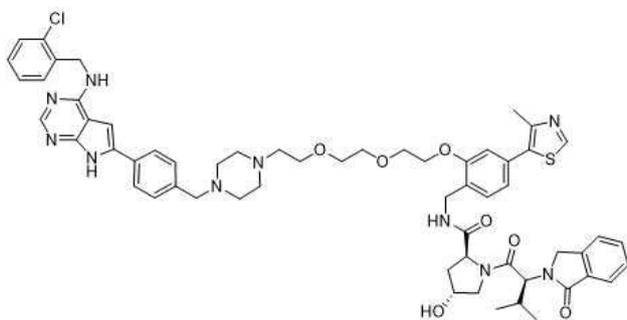
[2418] 3 단계 - (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2419]

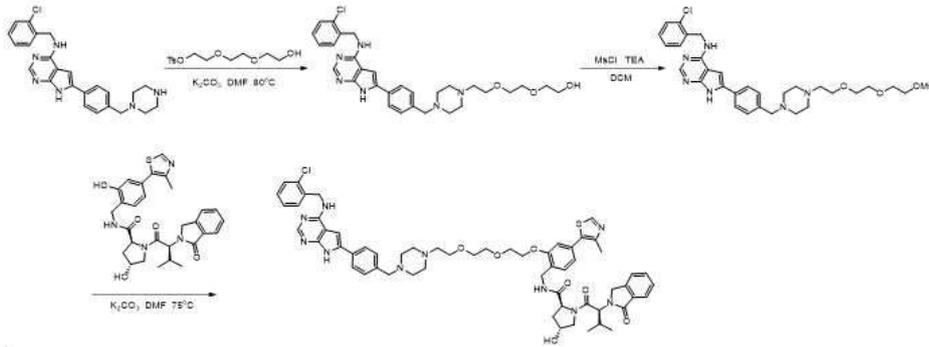
[2420] DMSO/MeOH(2 mL/2 mL) 중 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)-2-(2-옥소에톡시)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(90 mg, 0.15 mmol) 및 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(79.2 mg, 0.18 mmol) 용액에 NaBH₃CN(47.9 mg, 0.76 mmol)을 10°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 3시간 동안 교반하였다. 20°C로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O(10 mL)로 급냉시키고, 혼합물을 EtOAc(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 및 프랩-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (2S,4R)-N-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(3 mg: 99% 순도 및 6.5 mg: 86% 순도, 3단계에 걸쳐 7.6%)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.88(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.37-7.57 (m, 9H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 7H), 4.24 (s, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.60-2.77 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.01-2.33 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H). 화학식: C₅₅H₅₉C₁N₁₀O₅S; 분자량: 1007.64 LCMS: m/e+ = 504.3 [M+2H]²⁺; t_R = 3.33분

[2421] 실시예 108의 합성



[2422]

[2423] 합성 경로:



[2424]

[2425] 1 단계 - 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에탄-1-올의 합성

[2426]

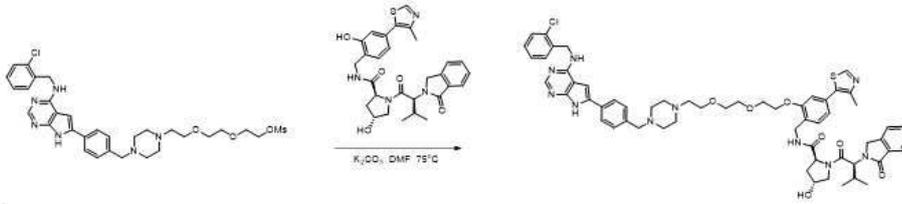
[2427] 건식 DMF(8 mL) 중 N-(2-클로로벤질)-6-(4-(피페라진-1-일메틸)페닐)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-아민(300 mg, 0.693 mmol), 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트(900 mg, 3.464 mmol), 및 K₂CO₃(478 mg, 3.464 mmol) 용액을 80° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(20 mL)로 급냉시키고 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에탄-1-올(300 mg, 미정제)을 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[2428] 2 단계 - 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트의 합성

[2429]

[2430] DCM(10 mL) 중 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에탄-1-올(300 mg, 미정제, 0.531 mmol) 용액에 TEA(265 mg, 2.653 mmol) 및 MsCl(182 mg, 1.593 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, 반응물을 물로 급냉시키고, 혼합물을 DCM(30 mL x 3)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트(350 mg, 미정제)를 얻은 황색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 단계에 사용되었다.

[2431] 2 단계 - (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



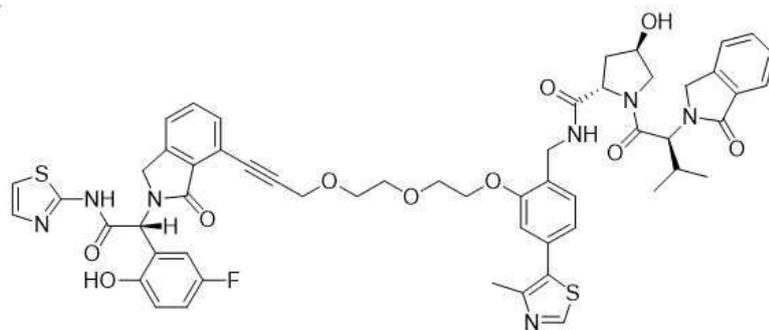
[2432]

[2433]

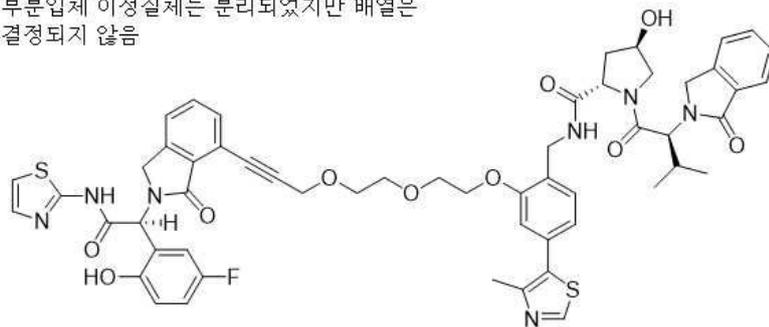
건식 DMF(5 ml) 중 2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸 메탄술포네이트(250 mg, 미정제, 0.39 mmol) 용액에 K₂CO₃(108 mg, 0.78 mmol) 및 (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(215 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75° C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후 반응물을 물로 급냉시키고, 혼합물을 EA(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(17 mg)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 8H), 7.20 (s, 2H), 6.94 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.14-4.79 (m, 10H), 3.46-3.85 (m, 13H), 2.48-2.65 (m, 16H), 1.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

[2434]

실시예 256 및 257의 합성



부분입체 이성질체는 분리되었지만 배열은 결정되지 않음

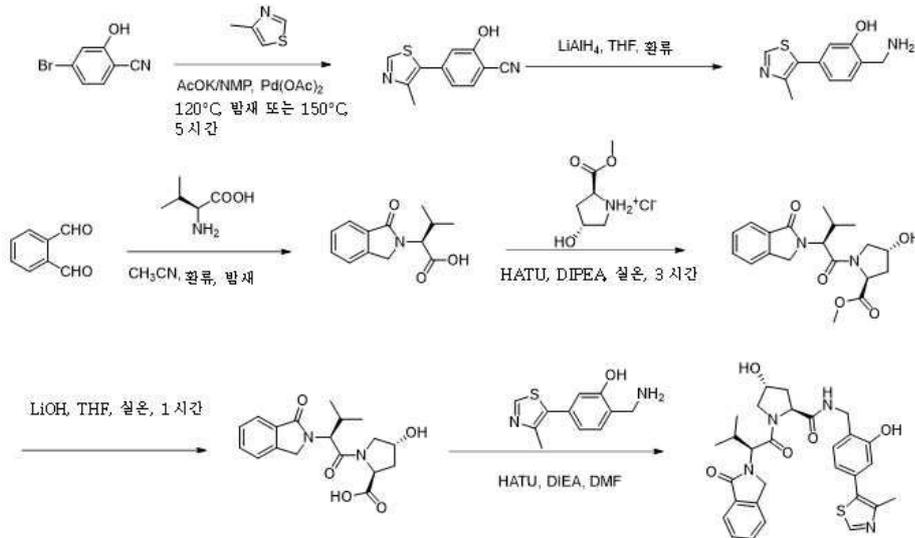


[2435]

[2436]

(2S,4R)-N-(2-(2-(2-((3-(2-((R)-1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드 및 (2S,4R)-N-(2-(2-(2-((3-(2-((R)-1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드

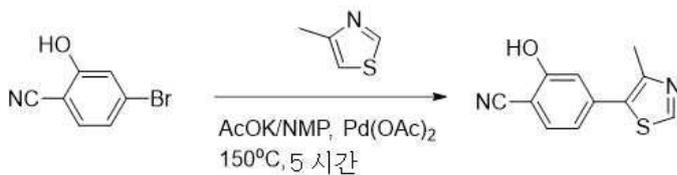
[2437] 합성 반응식 - 파트 1



[2438]

[2439] 실험 절차:

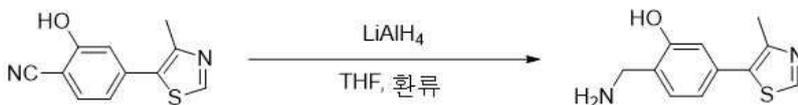
[2440] 1 단계 - 2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤조니트릴의 합성



[2441]

[2442] 질소 불활성 분위기의 500 ml 3구 둥근 바닥 플라스크에 4-브로모-2-히드록시벤조니트릴(26 g, 131.3 mmol, 1.00 당량), DMA(300 ml), 4-메틸티아졸(26 g, 262.6 mmol, 2.00 당량), KOAc (26 g, 262.6 mmol, 2.00 당량), Pd(OAc)₂(884.3 mg, 3.94 mmol, 0.03 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 150°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응물을 1000 mL 물의 첨가로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 3 x 500 mL의 에틸 아세테이트로 세척하고, 유기층을 합치고, 3 x 500 mL의 H₂O로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(1:1)의 실리카 겔 컬럼 상에 적용하였다. 이를 통해 14.4 g(66.66 mmol, 50.77%)의 2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일) 벤조니트릴을 황색 고체로서 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.49 (s, 3H), 7.08(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.71(d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.07(s, 1H), 11.35 (s, 1H).

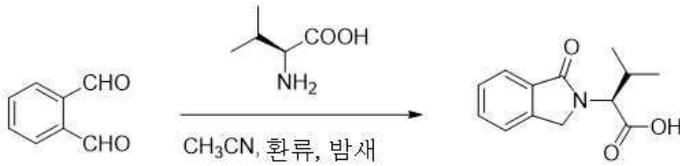
[2443] 2 단계 - 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀의 합성



[2444]

[2445] 질소 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 1000 ml 3구 둥근바닥 플라스크에 THF 400 ml 중 2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일) 벤조니트릴(14.4g, 66.66 mmol) 용액을 넣었다. 이어서 LiAlH₄(6.34 g, 166.67 mmol, 2.50 당량)을 0°C에서 여러 번 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물은 환류하며 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 DCM 중 10% MeOH로 4 회 세척하였다. 합쳐진 여과물을 농축시켜 10.4 g의 미정제 생성물 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀(47.27 mmol, 71% 수율)을 수득하였다. 이는 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.40 (s, 3H), 3.62 (br, 1H), 6.33(d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.82(s, 1H).

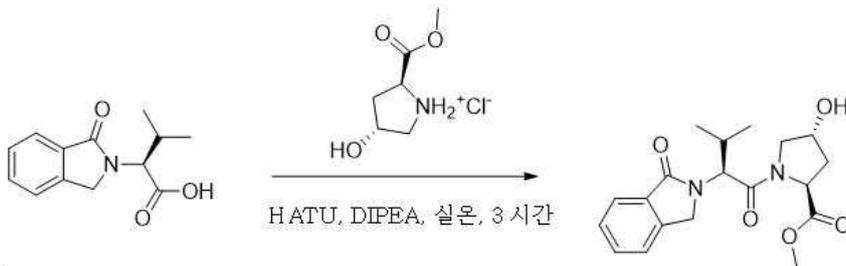
[2446] 3 단계 - (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타논산의 합성



[2447]

[2448] (S)-2-아미노-3-메틸부타논산(43.7 g, 373 mmol)을 아세트니트릴(1000 mL) 중 프탈알데히드(50 g, 373 mmol) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 여과하고 건조시켜 목적하는 화합물 (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타논산(72 g, 83%)을 수득하였다.

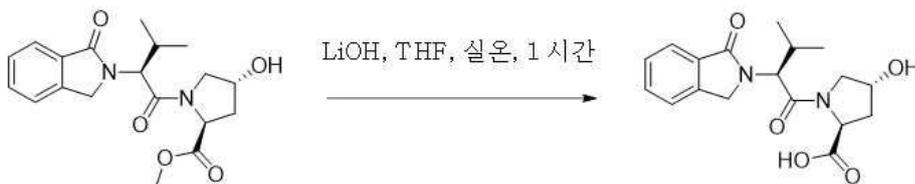
[2449] 4 단계 - 메틸 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트의 합성



[2450]

[2451] DMF(부피: 30 ml) 중 (S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일) 부타논산(5 g, 21.44 mmol), (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카복실레이트, HCl(4.67 g, 25.7 mmol) DIPEA(8.98 ml, 51.4 mmol) 용액을 0° C에서 HATU(9.78 g, 25.7 mmol)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 물 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물, 식염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 화합물 메틸 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트(5.41 g, 70%)를 수득하였다. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.84 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 2.00(m, 1H), 2.31-2.41(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.84 (d, J =11.2 Hz, 1H), 4.30-4.38 (m, 2H), 4.56-4.71 (m, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.2Hz,1H).

[2452] 5 단계 - (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실산의 합성

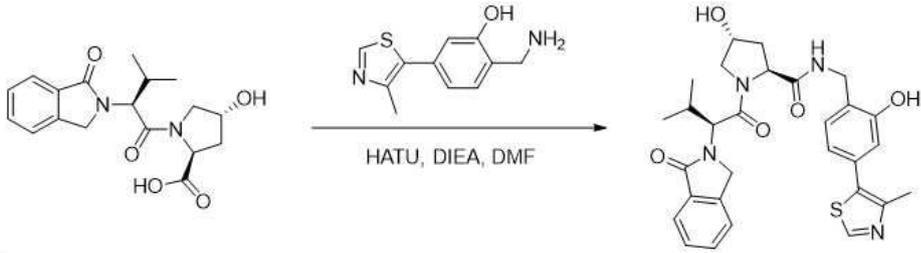


[2453]

[2454] 물(부피: 50 ml), THF(부피: 100 ml) 중 메틸 (2S,4R)-메틸 4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실레이트(5 g, 13.87 mmol) 용액을 0° C에서 수산화 리튬, H₂O(1.164 g, 27.7 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl를 사용하여 pH를 1 내지 2로 산성화시키고 EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 목적하는 화합물 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실산(4.42g, 92%)을 수득하였다. ¹HNMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.43(m,1H),3.80 (d, J = 6.4 Hz, 1H),4.37-4.44(m, 2H),4.55 (s, 1H), 4.64 (t, J = 8.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[2455] 6 단계 - (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-

2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



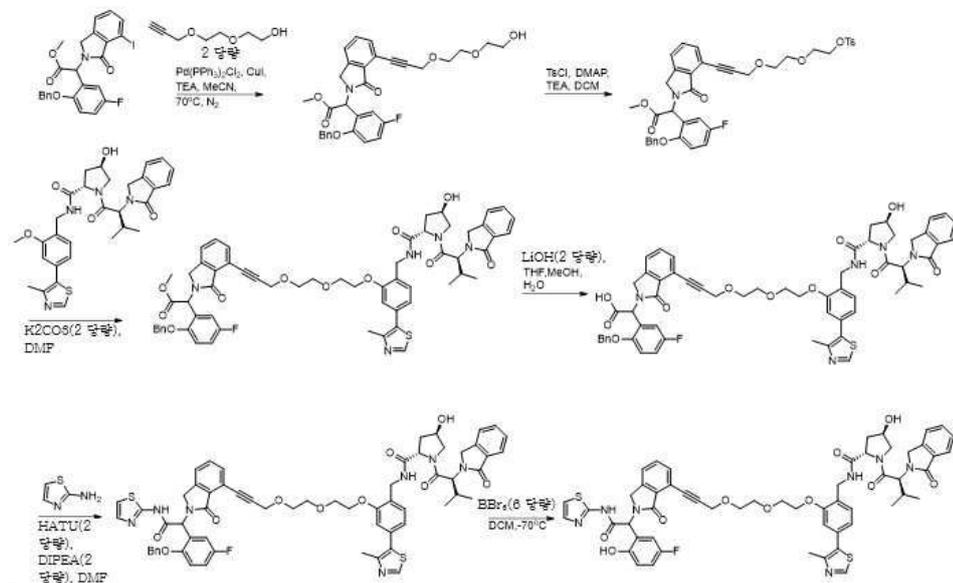
[2456]

[2457]

CH₂Cl₂(100 mL) 중 2-(아미노메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페놀(6.00 g, 27.3 mmol, 1.10 당량), (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복실산(8.58 g, 24.79 mmol, 1.00당량), EDCI(5.70 g, 29.75 mmol, 1.20 당량), HOBT(4.02 g, 29.75 mmol, 1.20 당량) 용액에 Et₃N(6.0 g, 10.75 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂ 및 물 사이에서 분리시켰다. 유기상을 물, 식염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(6.3g, 11.49 mmol, 46.3% 수율)를 수득하였다. ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ 0.81(d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.34-2.40 (m, 1H), 2.44-2.53 (m, 4H), 3.63 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz 1H), 4.27-4.2 (m, 1H), 4.38-4.43 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.68-4.71 (m, 3H), 6.91(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 7.13(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.20 (br, H). LC-MS (ESI) : 548.21로 계산됨; 검출값 549.3(M+H);

[2458]

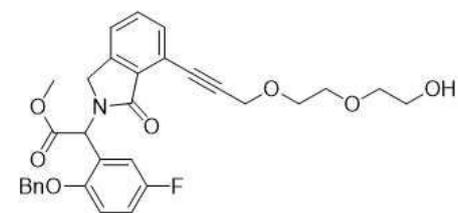
합성 반응식 - 파트 2:



[2459]

[2460]

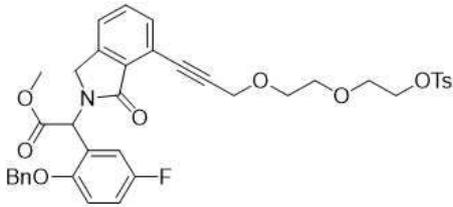
7 단계 - 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트의 합성



[2461]

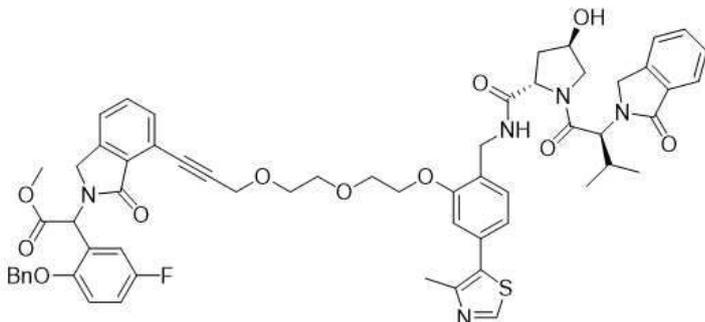
[2462] 아세트니트릴(5 ml) 중 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-요오도-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트 (531 mg, 1.0 mmol), 2-(2-(프롭-2-인-1-일옥시)에탄올(288 mg, 2.0 mmol) 및 트리에틸아민(607 mg, 6.00 mmol)의 교반된 용액에 요오드화 구리(I)(38 mg, 0.20 mmol) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (140 mg, 0.20 mmol)을 질소 분위기 하에서 첨가하였다; 혼합물을 질소로 3회 탈기하였다. 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 4% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트(450 mg, 82% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 548.3 [M+H]⁺. t_R = 2.848분.

[2463] 8 단계 - 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)이소인돌린-2-일)아세테이트의 합성



[2464] 디클로로메탄(15 ml) 중 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트(450 mg, 0.82 mmol), 4-톨루엔술포닐 클로라이드(235 mg, 1.23 mmol), N,N-디메틸피리딘-4-아민(10 mg, 0.08 mmol), 및 트리에틸아민(166 mg, 1.64 mmol)를 실온에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(40 mL)로 희석시키고, 식염수 (40 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 4% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(3-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)이소인돌린-2-일)아세테이트(360 mg, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 702.5 [M+H]⁺. t_R = 3.282분.

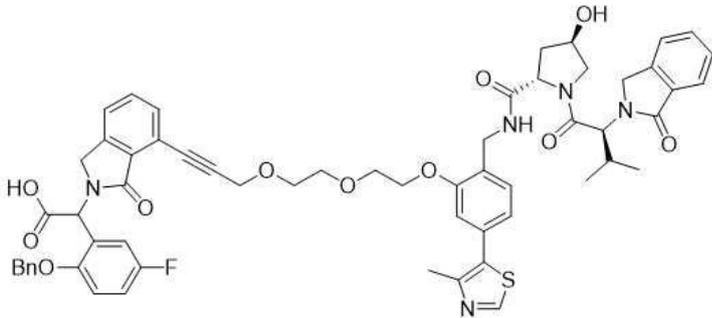
[2466] 9 단계 - 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세테이트의 합성



[2467] N,N-디메틸포름아미드(8 ml) 중 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(1-옥소-7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-N-(2-히드록시-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(250 mg, 0.46 mmol) 및 탄산 칼륨(127 mg, 0.92 mmol)의 혼합물을 질소 하 80°C에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL) 및 물(30 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피(디클로로메탄 중 3% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페

닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트레이트(360 mg, 73% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 1078.4 [M+H]⁺. t_R = 3.027분.

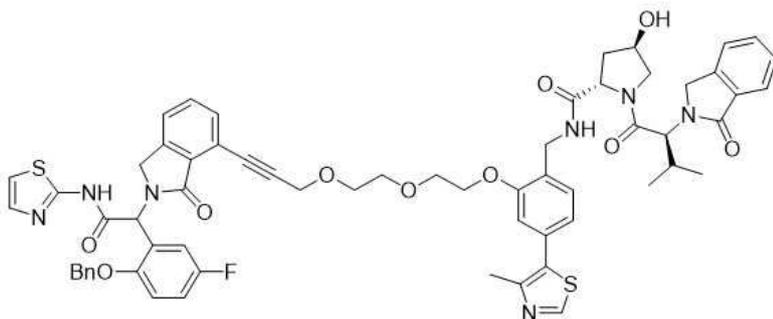
[2469] 10 단계 - 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산의 합성



[2470]

[2471] 테트라히드로푸란(8 ml)-메탄올(2 ml)-물(2 ml) 중 메틸 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트레이트(360 mg, 0.33 mmol) 및 수산화 리튬 일수화물(28 mg, 0.67 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 희석된 염산(1 N)으로 pH 5 내지 6까지 산성화시키고 에틸 아세트레이트(30 ml X 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산(400 mg, 미정제)을 백색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용되었다. LC-MS: (ES⁺): m/z 1064.6 [M+H]⁺. t_R = 2.882분.

[2472] 11 단계 - (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드의 합성

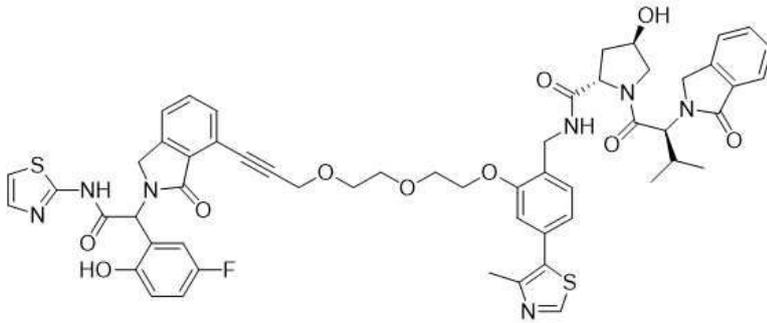


[2473]

[2474] N,N-디메틸포름아미드(5 ml) 중 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미도)메틸)-5-(4-메틸티아졸-5-일)페녹시)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)아세트산(400 mg, 미정제), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민(85 mg, 0.66 mmol) 및 티아졸-2-아민(33 mg, 0.33 mmol)의 교반된 용액에 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)(250 mg, 0.66 mmol)를 0° C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 가온하고 20분 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 에틸 아세트레이트(30 mL) 및 물 (20 mL) 사이에서 분리시켰다. 유기층을 수집하고, 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)

에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(200 mg, 53% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 1146.5 [(M+1)/2H]⁺. t_R = 3.010분.

[2475] 12 단계 - (2S,4R)-N-(2-(2-(2-((3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



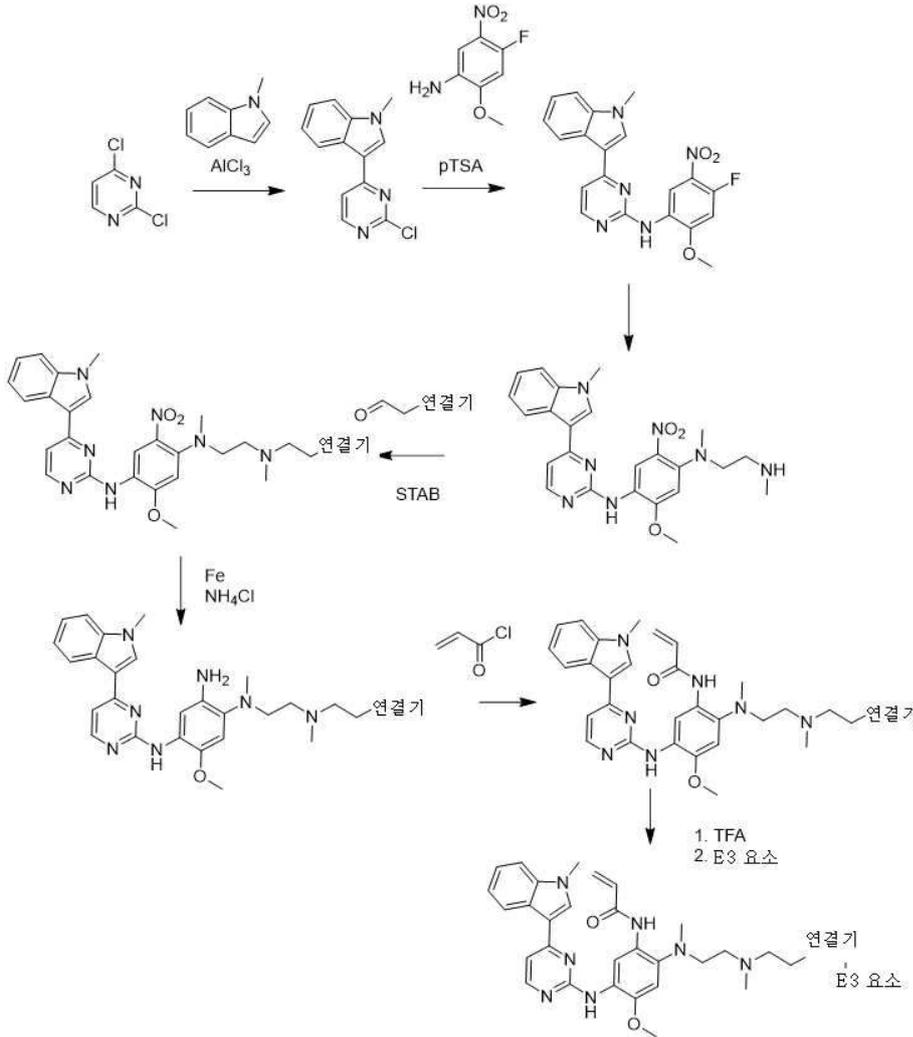
[2476]

[2477] 디클로로메탄(8 ml) 중 (2S,4R)-N-(2-(2-(2-((3-(2-(1-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(100 mg, 0.09 mmol)의 교반된 용액에 디클로로메탄 (1 ml) 중 보론 트리브로마이드(131 mg, 0.52 mmol)을 -70° C에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70° C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(15 ml)으로 희석시키고, -70° C에서 포화 중탄산 나트륨 용액(8 ml)으로 급냉시켰다. 유기층을 수집하고 수성층을 디클로로메탄(15 ml x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득하고, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여, (2S,4R)-N-(2-(2-(2-((3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드(8.5 mg, 9% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 1056.5 [M+H]⁺. t_R = 2.790분. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.75-3.77 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.95 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.25-4.33 (m, 3H), 4.38-4.47 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H). 화학식: C₅₆H₅₄FN₇O₁₀S₂; 분자량: 1055.34;

[2478] 2개의 부분입체 이성질체 화합물 실시예 256 및 실시예 257은 역상 프랩 HPLC로 분리될 수 있다.

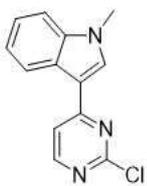
[2479] 실시예 268 내지 271 및 실시예 273의 합성

[2480] 일반 절차:



[2481]

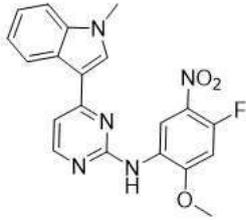
[2482] 3-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-인돌



[2483]

[2484] 2,4-디클로로피리미딘(3 g, 20.1 mmol)을 DME(50 ml)에 용해시키고 60° C로 가열하였다. FeCl₃(2953 mg, 22.1 mmol)을 첨가한 후 1-메틸인돌(2642 mg, 20.1 mmol)을 첨가하고 반응물을 60° C에서 밤새 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고 얼음물에 붓고, 30분 동안 교반하고, 생성된 침전물을 여과로 수집하였다. DCM으로 용리된 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.4 g(49%)의 3-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-인돌을 수득하였다. NMR 및 LC-MS 결과는 구조식 및 문헌 보고와 일치한다.

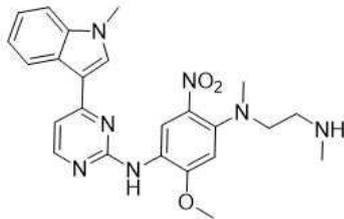
[2485] N-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로-페닐)-4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-아민



[2486]

[2487] 3-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-메틸-인돌(2 g, 8.21 mmol) 및 4-플루오로-2-메톡시-5-니트로-아닐린(1833 mg, 9.85 mmol)을 2-펜타놀에 현탁시켰다. *para*-톨루엔술폰산(1873 mg, 9.85 mmol)을 첨가하고 반응물을 마이크로웨이브 조건 하에서 2시간 동안 110° C로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 생성된 침전물을 여과로 수집하고, 2-펜타놀로 세척하고, 아세토니트릴로 분말화하고 진공 중에서 건조시켜 황색 고체(2453 mg, 76%)를 수득하였다. NMR 및 LC-MS 결과는 구조 및 문헌 보고와 일치한다.

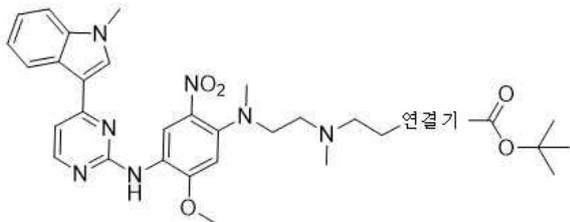
[2488] 2-메톡시-N4-메틸-N4-[2-(메틸아미노)에틸]-N1-[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]-5-니트로-벤젠-1,4-디아민



[2489]

[2490] DMA(10 ml) 중 용해된 N-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로-페닐)-4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-아민(1300 mg, 3.3 mmol)에 N-(4-플루오로-2-메톡시-5-니트로-페닐)-4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-아민(1.07 ml, 9.91 mmol)을 첨가한 후 TEA(0.92 ml, 6.61 mmol)를 첨가하고, 반응물을 마이크로파 조건 하에서 140° C로 30분 동안 가열하고 물(20 ml)로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켜 적색 고체를 수득하였다. 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다.

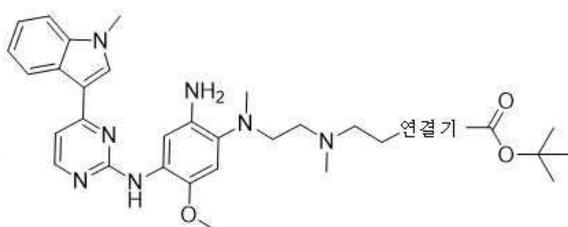
[2491] 환원성 아미노화를 통한 연결기 도입의 일반 절차



[2492]

[2493] DCM 중 용해된 2-메톡시-N4-메틸-N4-[2-(메틸아미노)에틸]-N1-[4-(1-메틸인돌-3-일)피리미딘-2-일]-5-니트로-벤젠-1,4-디아민(1 당량)에 알데히드-t-부틸 에스테르(2.2 당량)를 첨가한 후 트리아세트옥시보로히드라이드 나트륨(1.2 당량)을 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고 DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리된 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

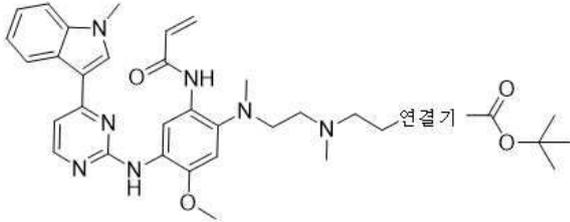
[2494] 니트로기 환원에 대한 일반 절차



[2495]

[2496] 1:1 에탄올/물 중 현탁된 니트로 함유 화합물(1 당량)에 철(6 당량)을 첨가한 후 염화암모늄(0.75 당량)을 첨가하였다. 반응물을 가열하고 2시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 10% 메탄올/DCM으로 용리된 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 DCM(3회)으로 추출하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 필요한 경우, DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리된 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

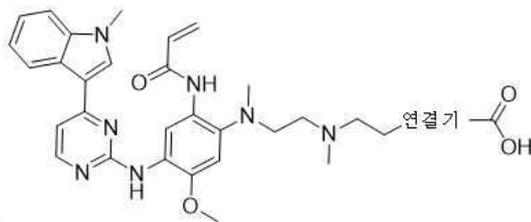
[2497] **아닐린 아실화에 대한 일반 절차**



[2498]

[2499] 아크릴로일 클로라이드(1.1 당량)를 DCM 중 아닐린 화합물(1 당량) 및 TEA(5 당량)의 고회전으로 교반된 용액에 적가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 과량의 아크릴로일 클로라이드를 메탄올(과량)로 급냉시키고 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리된 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

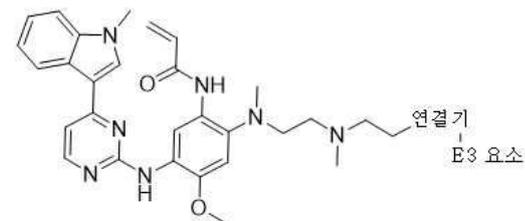
[2500] **t-부틸 에스테르 탈보호에 대한 일반 절차**



[2501]

[2502] DCM 중 20% TFA에 용해된 t-부틸 에스테르(1 당량)를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 이는 다음 단계에서 즉시 사용되었다.

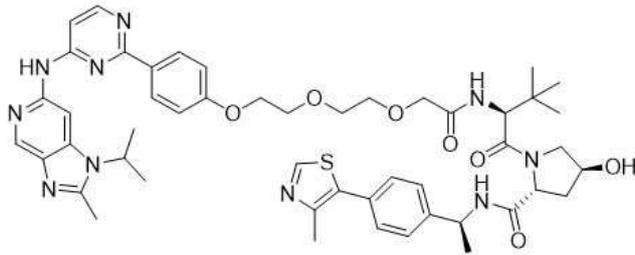
[2503] **E3 채용 요소의 결합에 대한 일반 절차**



[2504]

[2505] 미정제 산 성분(1 당량)을 DMF 중에 용해시켰다. HATU(1.1 당량)를 첨가한 후 TEA(5 당량)을 첨가하고 반응물을 10분 동안 교반하였다. 아민 결합 성분(VHL 리간드, (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드 또는 5-(2-아미노에틸아미노)-2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온)(1.1 당량)을 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고 에틸 아세테이트(3회)로 추출하였다. 유기물을 합치고, 물, 식염수, 및 10% LiCl(수용액)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공 중에서 농축시켰다. DCM 중 0 내지 10% 메탄올로 용리된 크로마토그래피로 정제하였다.

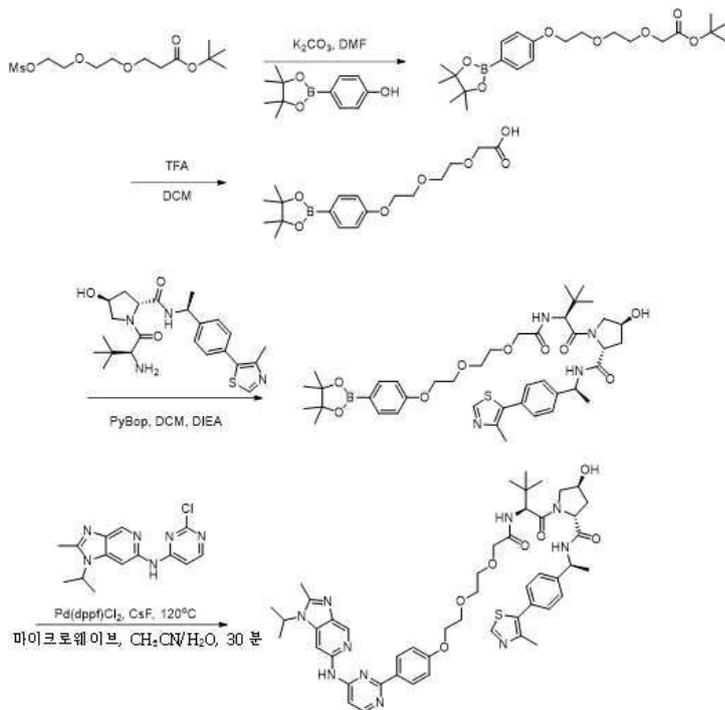
[2506] 실시예 276의 합성



[2507]

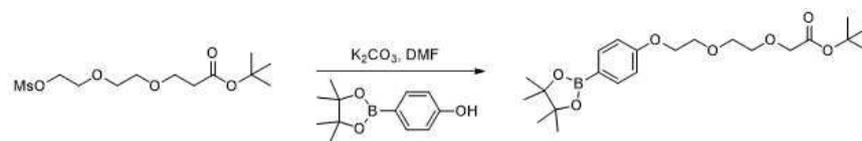
[2508] (2R,4S)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드

[2509] 합성 반응식



[2510]

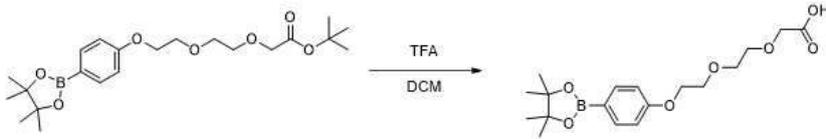
[2511] 1 단계 - 삼차-부틸 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트에이트의 합성



[2512]

[2513] 삼차-부틸 3-(2-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(275 mg, 0.88 mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페놀(194 mg, 0.88 mmol) 및 Cs₂CO₃(574 mg, 1.76 mmol) 용액을 DMF 중 70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 농축시켰다. 실리카 겔 패드(PE:EA = 5:1)를 통해 여과하여 삼차-부틸 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트에이트(282 mg, 0.67 mmol, 76% 수율)를 수득하였다.

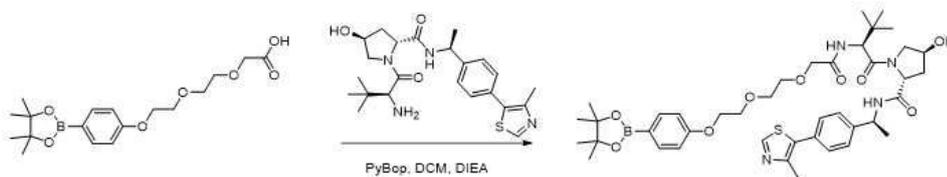
[2514] 2 단계 - 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트산의 합성



[2515]

[2516] 삼차-부틸 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세테이트(282 mg, 0.67 mmol)를 DCM(8 mL) 중 에서 교반하였다. TFA(2 mL)를 첨가하고 실온(18°C)에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 이를 농축시켜 282 mg의 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트산을 수득하였다.

[2517] 3 단계 - (2R,4S)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2518]

[2519] DCM 중 (미정제) 2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트산 (157 mg, <= 0.43 mmol) 용액에 (2R,4S)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(150 mg, 0.35 mmol), DIPEA(135 mg, 1.04 mmol) 및 PyBOP(217 mg, 0.42 mmol)를 실온(18°C)에서 첨가하였다. 혼합물을 실온(18°C)에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 실리카 겔 패드(DCM:MeOH = 20:1)를 통해 여과하여 (2R,4S)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(189 mg, 0.24 mmol, 68% 수율)를 수득하였다.

[2520]

4 단계 - (2R,4S)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



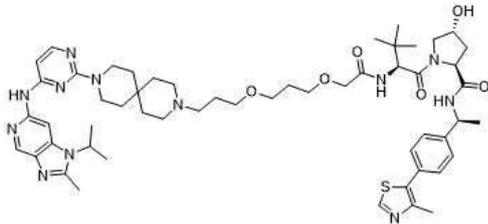
[2521]

[2522] CH₃CN/H₂O(v/v = 5/1, 3 mL) 중 N-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(28.7 mg, 0.095 mol), (2R,4S)-1-((S)-3,3-디메틸-2-(2-(2-(2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(75.0 mg, 0.095 mol), Pd(dppf)Cl₂(13.9 mg, 0.019 mol) 및 CsF(57.7 mg, 0.380 mol)의 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내 N₂하에서 120°C로 30분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물(5 mL)로 희석하고, 혼합물을 DCM으로 취하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(실리카 겔, DCM:MeOH(10:1, v:v))로 정제하여 목적하는

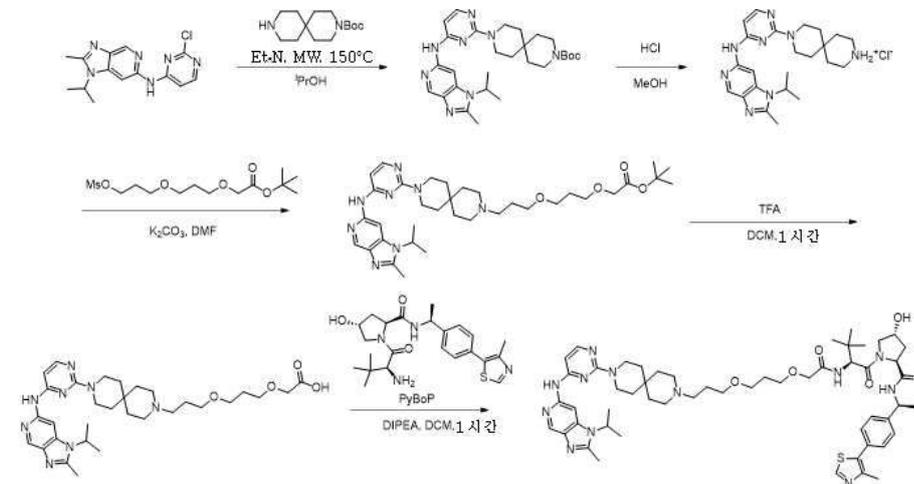
화합물 (2R,4S)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(7.6 mg, 9%)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (s, 3H), 8.42-8.39 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.49-4.48 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08-4.07 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.62 (dd, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.09-2.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H), 1.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H). LC-MS: (ES⁺): *m/z* 933.4 [M+H]. *t_R* = 3.389분. 화학식: C₄₉H₆₀N₁₀O₇S; 분자량: 933.13

[2523] 실시예 282의 합성

[2524] (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드

[2525] 

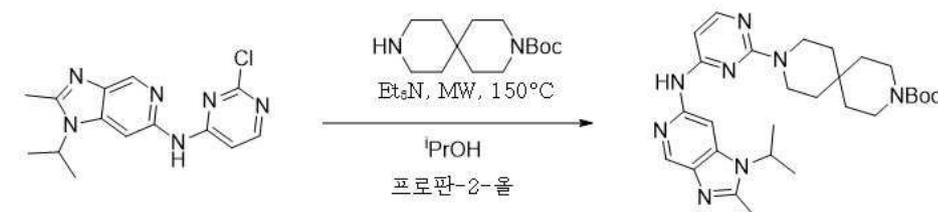
[2526] 합성 반응식



[2527]

[2528] 실험 섹션:

[2529] 1 단계 - 삼차-부틸 9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트의 합성

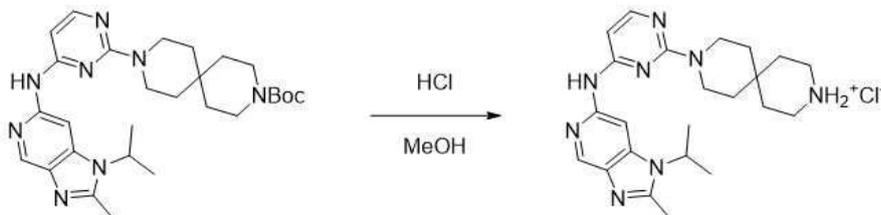


[2530]

[2531] iPrOH(5 mL) 중 N-(2-클로로피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민(150 mg, 0.47 mmol), 삼차-부틸 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-카복실레이트(125 mg, 0.49 mmol) 및 Et₃N(142 mg, 1.4

mmol)의 혼합물을 150°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 용리액으로서 MeOH/DCM(1:20)를 사용하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적하는 생성물 삼차-부틸 9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)카복실레이트(200 mg, 0.38 mmol, 80.8% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 화학식: C₂₈H₄₀N₈O₂; 분자량: 520.68. LC-MS: (ES⁺): m/z 521.3 [M+H]. t_R = 3.33분

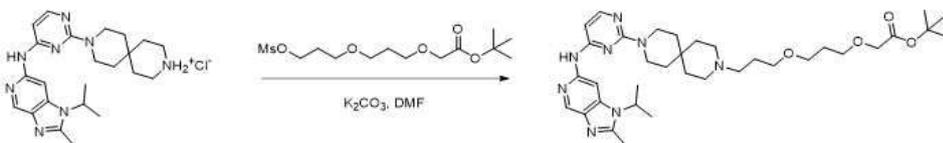
[2532] 2 단계 - N-(2-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민 염화수소의 합성



[2533]

[2534] MeOH(8 mL) 중 삼차-부틸 9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)카복실레이트(200 mg, 0.38 mmol) 용액에 디옥산 (4 ml, 24 mmol) 중 6N HCl을 실온에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 진공 중에서 농축시켜, 미정제 N-(2-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민 염화수소(200 mg)를 황색 고체로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. 화학식: C₂₃H₃₃ClN₈; 분자량: 457.02 LC-MS: (ES⁺): m/z 421.3 [M+H]. t_R = 2.19분

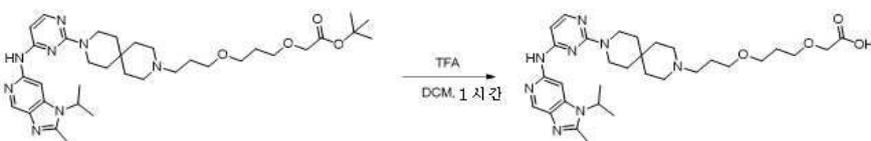
[2535] 3 단계 - 삼차-부틸 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세테이트의 합성



[2536]

[2537] DMF(10 mL) 중 N-(2-(3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)피리미딘-4-일)-1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-아민 염화수소(190 mg, 미정제, <= 0.38 mmol), 삼차-부틸 2-(3-(3-((메틸술포닐)옥시)프로폭시)프로폭시)아세테이트(186 mg, 0.57 mmol) 용액에 K₂CO₃ (209 mg, 1.51 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 10 mL 물로 희석시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 프리-TLC(DCM:MeOH = 20:1)로 정제하여 목적하는 화합물 삼차-부틸 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세테이트(65 mg, 0.10 mmol, 26.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS: (ES⁺): m/z 651.4 [M+H]. t_R = 2.79분. 화학식: C₃₅H₅₄N₈O₄; 분자량: 650.87

[2538] 4 단계 - 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트산의 합성



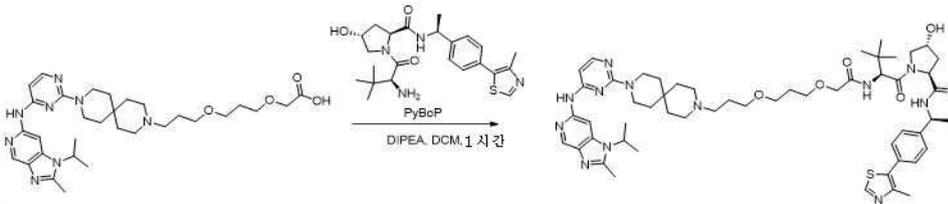
[2539]

[2540] DCM(2 mL) 중 삼차-부틸 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세테이트(65 mg, 0.10 mmol) 용액에 TFA(2

m1)를 첨가하고 1시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하여 미정제의 목적하는 생성물 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트산(100 mg, 미정제)를 수득하였고, 이는 추가 정제없이 다음 반응에서 사용되었다. LC-MS: (ES⁺): m/z 595.4 [M+H]. t_R = 2.36분. 화학식: C₃₁H₄₆N₈O₄; 분자량: 594.76

[2541]

5 단계 -
 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



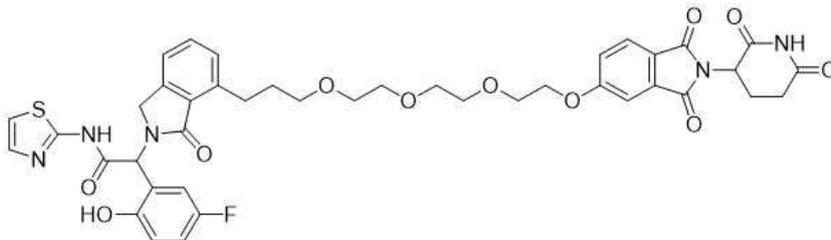
[2542]

[2543] DMF(5 mL) 중 2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트산(100 mg, 미정제, <= 0.10 mmol), (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(72 mg, 0.15 mmol), DIPEA(77 mg, 0.60 mmol) 용액에 PyBop(78 mg, 0.15mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)로 급냉시킨 후, 혼합물을 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-HPLC로 정제하여 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.5]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드(45 mg, 0.044 mmol, 2 단계에 걸쳐 44.0% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.15 (bs, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 4H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.60-4.62 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91-4.02 (m, 6H), 3.53-3.64 (m, 9H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.33- 2.34 (m, 1H), 2.10- 2.12 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 11H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.59-1.61 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). LC-MS: (ES⁺): m/z 1021.5 [M+H]. t_R = 2.84분. 화학식: C₅₄H₇₆N₁₂O₆S; 분자량: 1021.34

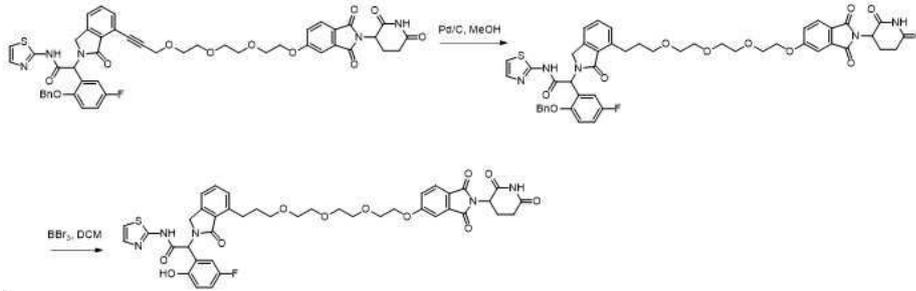
[2544] 실시예 283의 합성

[2545] 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드

[2546]



[2547] 합성 반응식:



[2548]

[2549] 1 단계 - 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드의 합성

[2550]

[2551] 메탄올(20 ml) 중 탄소 상의 팔라듐(10%, 40 mg) 및 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(80 mg, 0.087 mmol)의 혼합물을 수소 분위기 하(수소 풍선) 실온에서 밤새 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 탄소 상의 팔라듐을 여과로 제거하고 메탄올(5 ml x 2)로 세척하였다. 합쳐진 여과물을 감압 하에 농축시켜 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(70 mg, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 920.5 [M+H]⁺. t_R = 3.010분.

[2552] 2 단계 - 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드의 합성

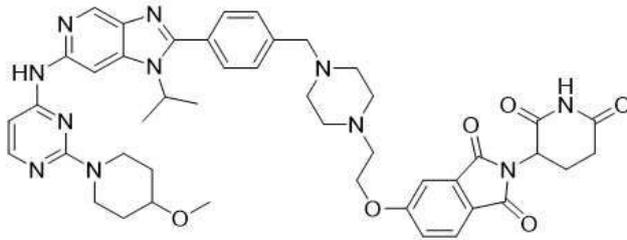
[2553]

[2554] 디클로로메탄(8 ml) 중 2-(2-(벤질옥시)-5-플루오로페닐)-2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(70 mg, 0.076 mmol)의 교반된 용액에 무수 디클로로메탄(1 ml) 중 보론 트리브로마이드(95 mg, 0.38 mmol)를 -70° C에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 -70° C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC가 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 디클로로메탄(15 ml)으로 희석시키고, -40° C에서 포화 중탄산 나트륨 용액(8 ml)으로 급냉시켰다. 유기층을 수집하고 수성층을 디클로로메탄(15 ml x 2)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 미정제 잔류물을 수득한 후, 이를 프랩 TLC(디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용리됨)로 정제하여 2-(7-(3-(2-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로필)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드(25 mg, 27% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC_MS: (ES⁺): m/z 830.4 [M+H]⁺. t_R = 2.645분. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.97-2.03 (m, 4H), 2.54-2.68 (m,

1H), 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.41 (m, 4H), 3.47-3.48 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.78 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 5.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.14 (s, 1H). 화학식: C₄₁H₄₀FN₅O₁₁S; 분자량: 829.85;

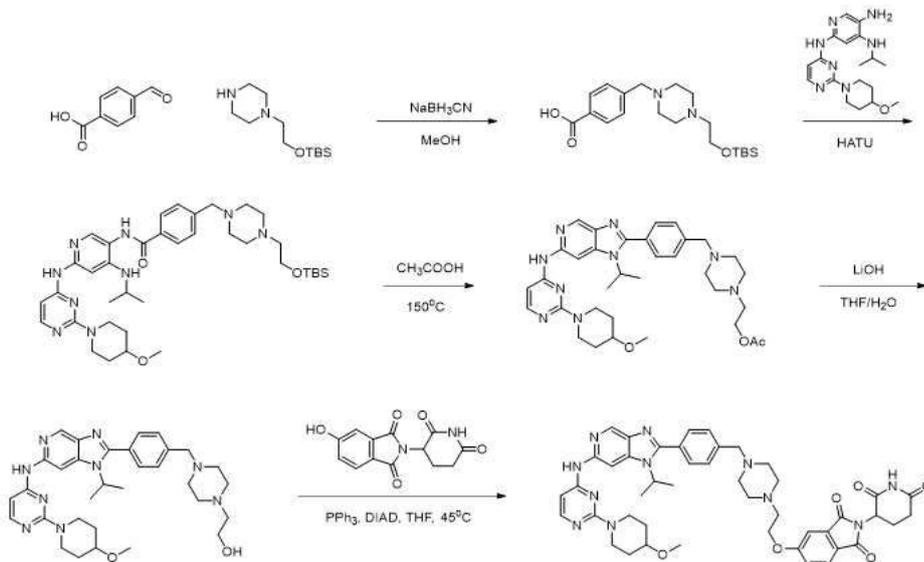
[2555] 실시예 286의 합성

[2556] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2557]

[2558] 합성 경로:

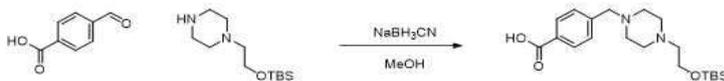


[2559]

[2560] 실험 섹션:

[2561] 1 단계 - 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)벤조산의 합성

[2562]

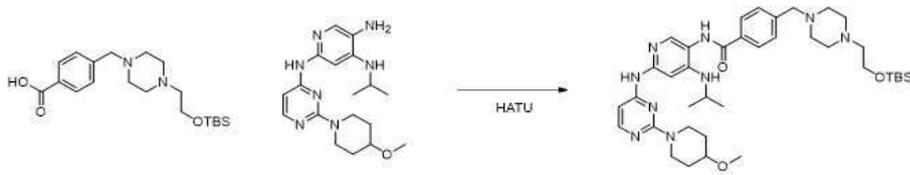


[2563]

[0001] MeOH(10 mL) 중 1-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진(500 mg, 2.00 mmol) 용액에 4-포르밀벤조산(300 mg, 2.00 mmol) 및 NaBH₃CN(151 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 물(10 mL)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)벤조산(120 mg, 0.31 mmol, 15.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 화학식: C₂₀H₃₄N₂O₃Si; 분자량: 378.59.

[2564]

2 단계 - 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)벤즈아미드의 합성



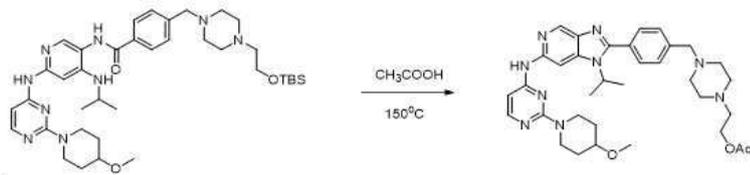
[2565]

[2566]

DCM(20 mL) 중 N4-이소프로필-N2-(2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)피리딘-2,4,5-트리아민(400 mg, 1.12 mmol) 및 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)벤조산(677 mg, 1.80 mmol) 용액에 DIPEA(578 mg, 4.48 mmol) 및 HATU(851 mg, 2.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 물(5 mL)로 희석시키고 생성된 혼합물을 DCM(2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)벤즈아미드(100 mg, 0.14 mmol, 12.4% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 화학식: C₃₈H₅₀N₉O₃Si; 분자량: 718.03

[2567]

3 단계 - 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트의 합성



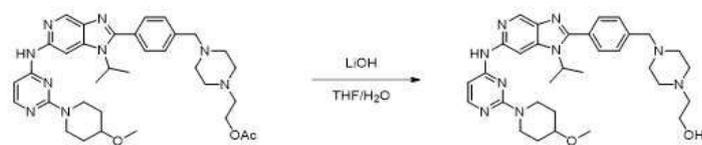
[2568]

[2569]

CH₃COOH(5 mL) 중 4-((4-(2-((삼차-부틸디메틸실릴)옥시)에틸)피페라진-1-일)메틸)-N-(4-(이소프로필아미노)-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)벤즈아미드(150 mg, 0.21 mmol) 용액을 마이크로웨이브 하 150°C에서 10시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켰다. 포화 NaHCO₃로 용액의 pH를 8로 조정하였다. 생성된 혼합물을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(5 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-TLC(DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여 를 사용하여 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트(42 mg, 0.064 mmol, 31.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 화학식: C₃₄H₄₅N₉O₃; 분자량: 627.79

[2570]

4 단계 - 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올의 합성



[2571]

[2572]

THF(2 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에틸 아세테이트(40 mg, 0.064 mmol) 용액에 LiOH·H₂O(16mg, 0.38mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 EA(2 x 5 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(5 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올(40 mg, 미정제)를 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. LC-MS: (ES⁺): m/z 586.3 [M+H]⁺. t_R = 2.51분. 화학식: C₃₂H₄₃N₉O₂; 분자량: 585.76

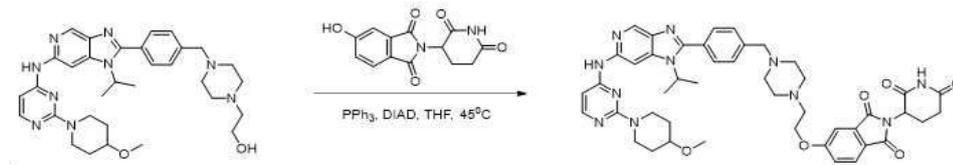
[2573]

5

단계

-

2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온



[2574]

[2575]

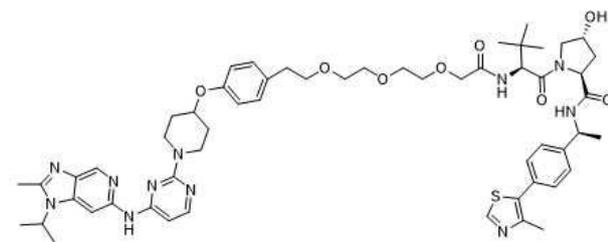
THF(5 mL) 중 2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에탄-1-올(30 mg, 0.051 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-히드록시이소인돌린-1,3-디온(18 mg, 0.066 mmol) 및 PPh₃(78 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 DIAD(60 mg, 0.31 mmol)를 45°C에서 적가하였다. 용액을 45°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 물(10 mL)으로 희석시켰다. 혼합물을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(5 mL)로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프랩-TLC로 정제하여 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온(4.5 mg, 0.0053 mmol, 10.0% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.31-5.34 (m, 2H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.34-3.36 (m, 4H), 3.30 (m, 3H), 2.82-2.83 (m, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 6H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC-MS: (ES⁺): m/z 842.4 [M+H]⁺. t_R = 2.71분. 화학식: C₄₅H₅₁N₁₁O₆; 분자량: 841.97

[2576]

실시예 291의 합성

[2577]

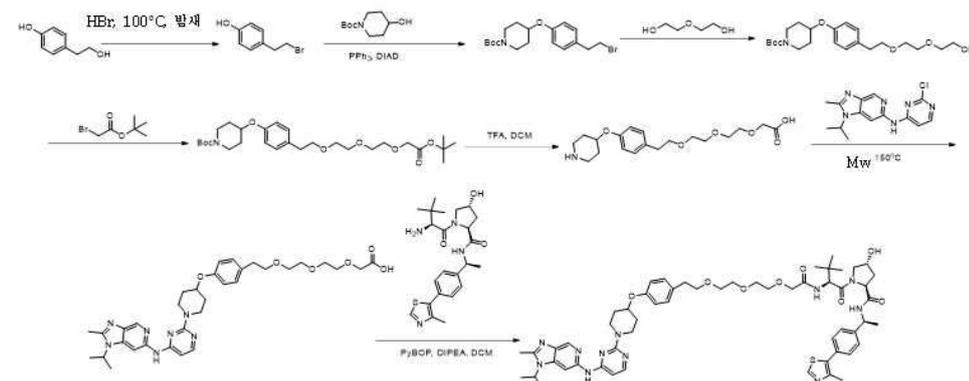
(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-((1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)페닐)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



[2578]

[2579]

실시예 291의 합성은, 다음 반응식에 나타낸 빌딩 블록을 사용하여 실시예 282에 대해 기술된 경로 및 방법을 따랐다.



[2580]

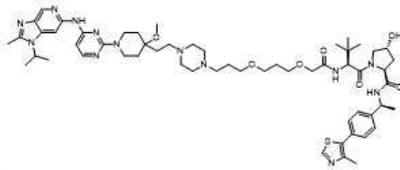
[2581] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H),

[2582] 8.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 7H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.09 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 3H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 13H), 2.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 3H), 1.98-2.04 (m, 4H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.53 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.07 (s, 9H).

[2583] LC-MS: (ES⁺): m/z 1060.5 [M+H]. $t_R = 3.42$ 분. 화학식: $\text{C}_{56}\text{H}_{73}\text{N}_{11}\text{O}_8\text{S}$; 분자량: 1060.33.

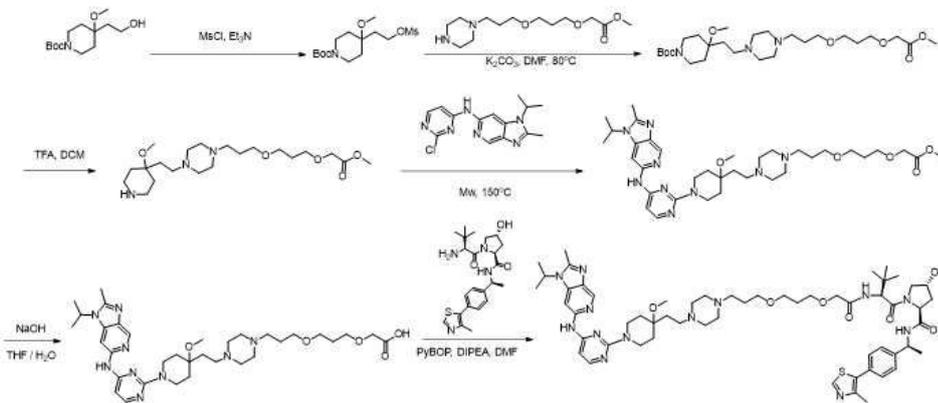
[2584] 실시예 292의 합성

[2585] (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(4-(2-(1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



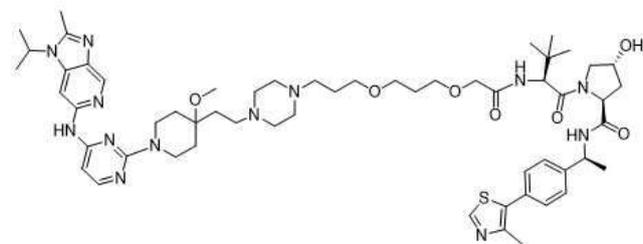
[2586]

[2587] 실시예 292의 합성은, 다음 반응식에 나타낸 빌딩 블록을 사용하여 실시예 78 및 실시예 282에 대해 사용된 일반 절차 및 방법을 따랐다.



[2588]

[2589] (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(4-(2-(1-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드



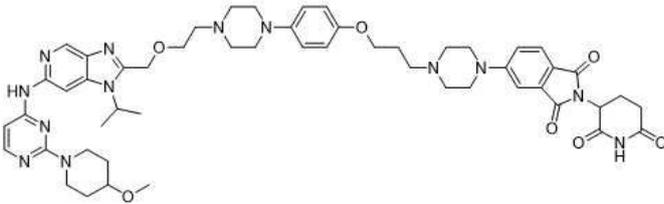
[2590]

[2591] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.15-7.17 (m, 1H), 5.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 4H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 3H), 3.42-3.43 (m, 4H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 9H), 2.35-2.38 (m, 6H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 5H), 1.67-1.69 (m, 3H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.48-

1.51 (m, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H). LC-MS: (ES⁺): m/z 1094.3 [M+H]⁺. $t_R = 2.98$ 분. 화학식: C₅₇H₈₃N₁₃O₇S; 분자량: 1094.43

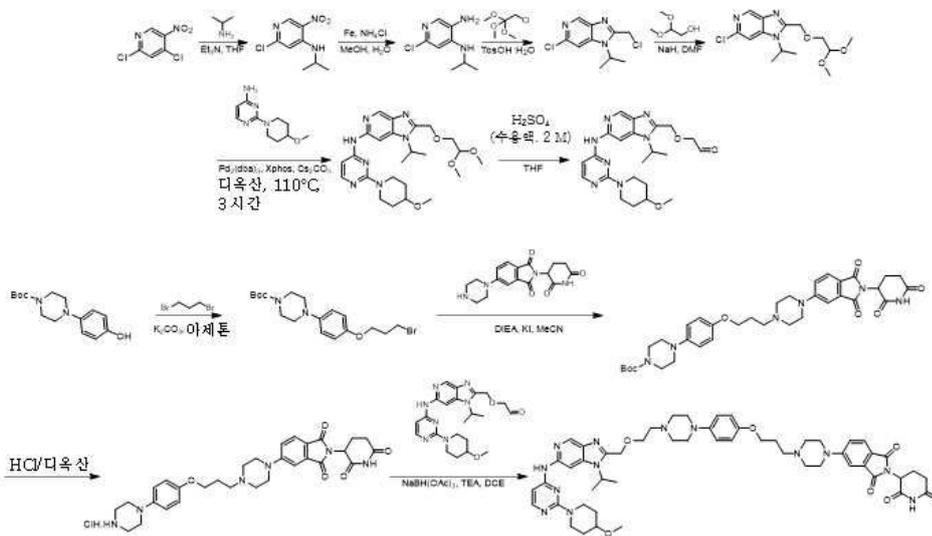
[2592] 실시예 301의 합성

[2593] 2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온



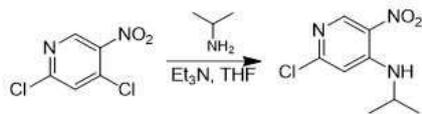
[2594]

[2595] 합성 경로:



[2596]

[2597] 1 단계 - 2-클로로-N-이소프로필-5-니트로-피리딘-4-아민의 합성



[2598]

[2599] 테트라히드로푸란(100 mL) 중 2,4-디클로로-5-니트로-피리딘(14 g, 72.5 mmol, 1 당량) 및 프로판-2-아민(4.29 g, 72.5 mmol, 1 당량) 용액에 트리에틸아민(14.68 g, 145.09 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 6시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)는 출발 물질을 완전히 소모됨을 나타내었으며, 더 높은 극성을 가진 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 혼합물을 물(200 mL)로 희석한 후 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 2-클로로-N-이소프로필-5-니트로-피리딘-4-아민(15.5 g, 71.88 mmol, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). 화학식: C₈H₁₀ClN₃O₂, 분자량: 215.64

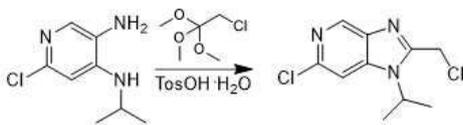
[2600] 2 단계 - 6-클로로-N-4-이소프로필-피리딘-3,4-디아민의 합성



[2601]

[2602] 메탄올(80 mL) 중 2-클로로-N-이소프로필-5-니트로-피리딘-4-아민(10 g, 46.37 mmol, 1 당량) 및 철(6.47 g, 115.94 mmol, 2.5 당량)의 혼합물에 물(20 mL) 중 염화암모늄(6.20 g, 115.94 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 65° C에서 12시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 6-클로로-N-4-이소프로필-피리딘-3,4-디아민(5.6 g, 30.16 mmol, 65% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.56-3.67 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 6H). 화학식: C₈H₁₂ClN₃, 분자량: 185.65

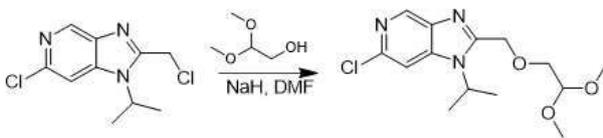
[2603] 3 단계 - 6-클로로-2-(클로로메틸)-1-이소프로필-이미다조[4,5-c]피리딘의 합성



[2604]

[2605] 2-클로로-1,1,1-트리메톡시-에탄(4.60 g, 29.76 mmol, 4.0 mL, 4.25 당량) 중 6-클로로-N-4-이소프로필-피리딘-3,4-디아민(1.3 g, 7.00 mmol, 1 당량) 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물(133 mg, 0.70 mmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100° C에서 1시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 더 낮은 극성을 가진 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제하여 6-클로로-2-(클로로메틸)-1-이소프로필-이미다조[4,5-c]피리딘(0.82 g, 3.36 mmol, 48% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 8.76 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.85-4.93 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 화학식: C₁₀H₁₁Cl₂N₃, 분자량: 244.12

[2606] 4 단계 - 6-클로로-2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-이소프로필-이미다조[4,5-c]피리딘의 합성

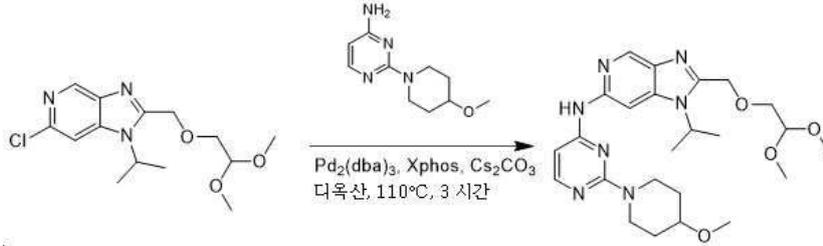


[2607]

[2608] N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 중 2,2-디메톡시에탄올(469 mg, 4.42 mmol, 1.5 당량) 용액에 수소화 나트륨(177 mg, 4.42 mmol, 60% 순도, 1.5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 1시간 동안 교반한 후, 6-클로로-2-(클로로메틸)-1-이소프로필-이미다조[4,5-c]피리딘(0.72 g, 2.95 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 식염수(100 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 1/1)로 정제하여 6-클로로-2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-이소프로필-이미다조[4,5-c]피리딘(0.7 g, 2.23 mmol, 75% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z: 314.1 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 8.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 6H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 6H). 화학식: C₁₄H₂₀ClN₃O₃, 분자량: 313.78

[2609] 5 단계 - 2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-이소프로필-N-[2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-일]이미다조[4,5-

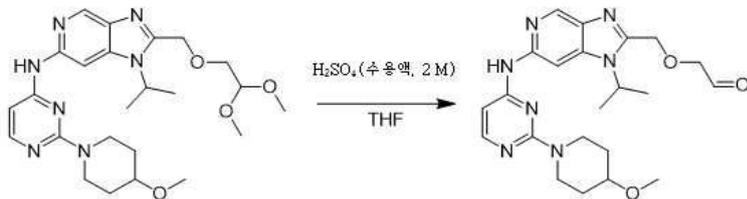
c]피리딘-6-아민의 합성



[2610]

[2611] 1,4-디옥산(10 mL) 중 6-클로로-2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-*이*소프로필-이미다조[4,5-*c*]피리딘(500 mg, 1.59 mmol, 1 당량) 및 2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-아민(331 mg, 1.59 mmol, 1 당량) 용액에 2-(디시클로헥실포스피노)-2',4',6'-트리-*이*소프로필비페닐(152 mg, 0.32 mmol, 0.2 당량), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(146 mg, 0.16 mmol, 0.1 당량) 및 탄산 세슘(1.04 g, 3.19 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 탈기하고 질소로 수회 퍼징한 후, 질소 분위기 하 100° C에서 3시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 20/1)로 정제하여 2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-*이*소프로필-*N*-[2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-일]이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-아민(0.7 g, 1.44 mmol, 90% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 486.2 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36-4.41 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.44-3.54 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 6H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.64-1.66 (m, 2H). 화학식: C₂₄H₃₅N₇O₄, 분자량: 485.58

[2612] 6 단계 - 2-[[1-*이*소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딜) 피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일]메톡시]아세트알데히드의 합성



[2613]

[2614] 테트라히드로푸란(20 mL) 중 2-(2,2-디메톡시에톡시메틸)-1-*이*소프로필-*N*-[2-(4-메톡시-1-피페리딜) 피리미딘-4-일]이미다조[4,5-*c*]피리딘-6-아민(0.6 g, 1.24 mmol, 1 당량) 용액에 황산(2 몰, 수성, 20 mL, 40 mmol, 32 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100° C에서 30분 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 더 큰 극성을 가진 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 혼합물의 pH를 탄산나트륨의 포화 용액으로 8로 조정한 후, 에틸 아세테이트 (30 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 50/1 내지 20/1)로 정제하여 2-[[1-*이*소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딜) 피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일]메톡시]아세트알데히드(0.5 g, 1.14 mmol, 92% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.98-5.05 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.38-4.40 (m, 2 H), 4.27 (s, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.47-3.49 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 2H), 1.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 1.65-1.67 (m, 2H). 화학식: C₂₂H₂₉N₇O₃, 분자량: 439.51

[2615] 7 단계 - 삼차-부틸 4-[4-(3-브로모프로폭시)페닐]피페라진-1-카복실레이트의 합성

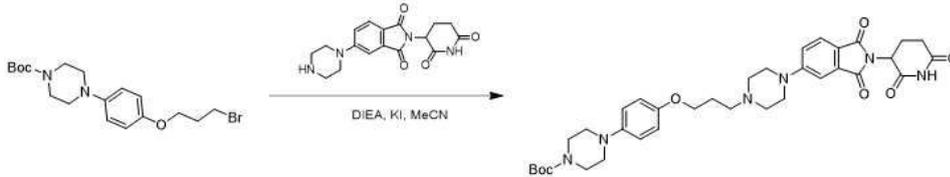


[2616]

[2617] 아세톤(10 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-카복실레이트(500 mg, 1.80 mmol, 1 당량) 용액에

탄산 칼륨(745 mg, 5.39 mmol, 3 당량) 및 1,3-디브로모프로판(1.09 g, 5.39 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(10 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 30:1 내지 10:1)로 정제하여 삼차-부틸 4-[4-(3-브로모프로폭시)페닐]피페라진-1-카복실레이트(620 mg, 1.55 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 399.0 $[M+1]^+$. 화학식: $C_{17}H_{27}N_2O_3Br$, 분자량: 398.12

[2618] 8 단계 - 삼차-부틸 4-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]프로폭시]페닐]피페라진-1-카복실레이트의 합성



[2619]

[2620] 아세트니트릴(10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]프로폭시]페닐]피페라진-1-카복실레이트(400 mg, 1.00 mmol, 1 당량) 및 2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-피페라진-1-일-이소인돌린-1,3-디온(379 mg, 1.00 mmol, 1 당량, HCl) 용액에 요오드화 칼륨(17 mg, 0.10 mmol, 0.1 당량) 및 디이소프로필에틸아민(518 mg, 4.01 mmol, 0.7 mL, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 식염수(20 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 1:0 내지 50:1)로 정제하였다. 삼차-부틸 4-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]프로폭시]페닐]피페라진-1-카복실레이트(480 mg, 0.73 mmol, 72% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS:MS (ESI) m/z : 661.2 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 4H), 4.94 (dd, $J=12.0, 6.2$ Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 2 H), 3.59-3.56 (m, 4H), 3.45-3.43 (m, 4H), 3.02-3.00 (m, 4H), 2.87-2.86 (m, 4H), 2.62-2.59 (m, 4H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.56-1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 9H). 화학식: $C_{35}H_{44}N_6O_7$, 분자량: 660.76

[2621] 9 단계 - 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(3-(4-(피페라진-1-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온 HCl 염

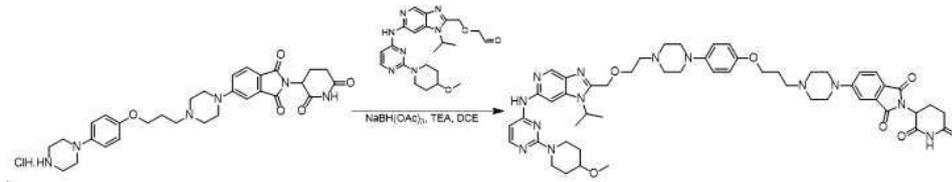


[2622]

[2623] 염산/디옥산(8 mL, 4 M) 중 삼차-부틸 4-[4-[3-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]프로폭시]페닐]피페라진-1-카복실레이트 (480 mg, 0.73 mmol, 1 당량)의 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었고 목적하는 질량의 하나의 주요 피크가 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 미정제 화합물 2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-[4-[3-(4-(피페라진-1-일)페녹시)프로필]피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온(500 mg, 미정제, 염화수소)을 황색 고체로 수득하였고, 이는 HNMR로 확인되었다. LCMS: MS (ESI) m/z : 561.3 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400MHz, MeOD) δ 7.80 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.99-6.97(m, 2H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.14-4.13 (m, 4H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 1H), 3.44-3.41 (m, 8H), 3.40-3.26 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.75-2.76 (m, 2H), 2.35-2.34 (m, 2H), 2.33-2.12 (m, 1H). 화학식: $C_{30}H_{36}N_6O_5$, 분자량: 560.64

[2624] 10 단계 - 2-(2,6-디옥소-3-피페리딘)-5-[4-[3-[4-[4-[2-[[1-이소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딘)피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-c]피리딘-2-일]메톡시]에틸]피페라진-1-일]페녹시]프로필]피페라진-1-일]이소인돌린

-1,3-디온의 합성



[2625]

[2626]

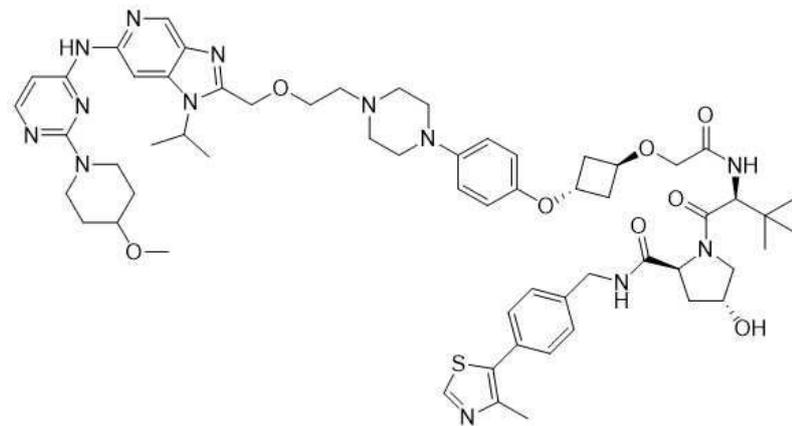
디클로로에탄(5 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[4-[3-(4-피페라진-1-일페녹시)프로필]피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온(136 mg, 0.23 mmol, 1 당량, 염화수소) 및 2-[[1-이소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-c]피리딘-2-일]메톡시]아세트알데히드(100 mg, 0.23 mmol, 1 당량)의 혼합물에 트리에틸아민(46 mg, 0.46 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 트리아세톡시 보로히드라이드(96 mg, 0.46 mmol, 2 당량)를 혼합물에 첨가하고 25° C에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 질량의 새로운 피크의 형성을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 10:1, R_f = 0.15)로 정제하였다. 이어서 이를 프랩-HPLC[FA]로 정제하였다. 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[4-[3-[4-[4-[2-[[1-이소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-c]피리딘-2-일]메톡시]에틸]피페라진-1-일]페녹시]프로필]피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온(13.7 mg, 0.01 mmol, 5% 수율, 93% 순도)을 황색 고체로서 수득하였고, 이는 HNMR 및 LCMS로 확인되었다. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 984.4 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ 8.67(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.96(d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.73(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.43(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.30(d, *J*=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.98(d, *J*=9.2 Hz, 2H), 6.89(d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.42-6.38(m, 1H), 5.10-5.08(m, 1H), 4.94(s, 2H), 4.31-4.26(m, 2H), 4.07-4.04(m, 2H), 3.94-3.85(m, 2H), 3.60-3.58(m, 4H), 3.43-3.42(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.25-3.24(m, 4H), 3.23-3.20(m, 6H), 2.96-2.95(m, 4H), 2.89-2.87(m, 3H), 2.82-2.75(m, 2H), 2.12-2.10(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.73(d, *J*=6.8 Hz, 6H), 1.61-1.51(m, 2H). 화학식: C₅₂H₆₅N₁₃O₇, 분자량: 984.16

[2627]

실시예 302의 합성

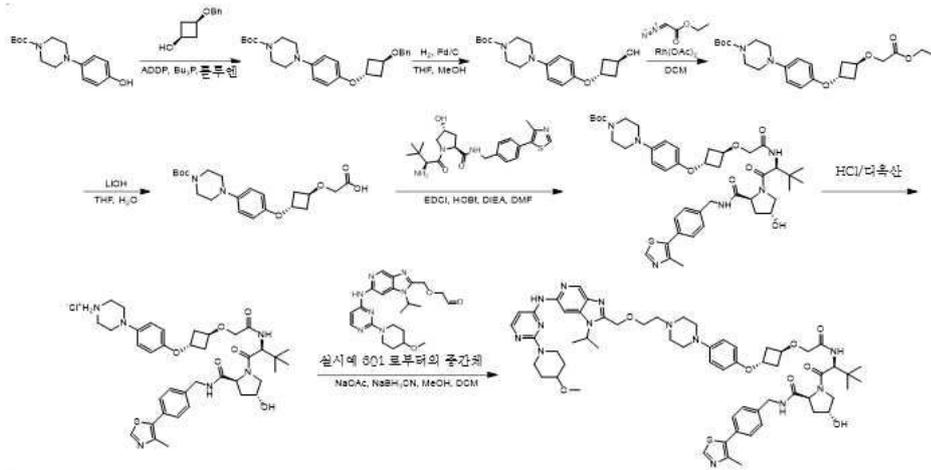
[2628]

(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-((1r,3s)-3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2629]

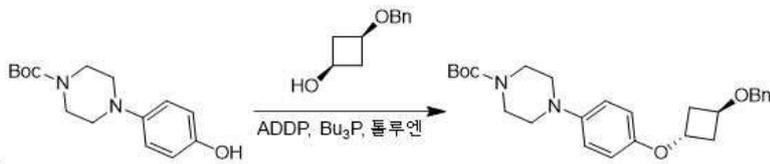
[2630] 합성 경로:



[2631]

[2632] 1 단계 - 삼차-부틸 4-(4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성

[2633]



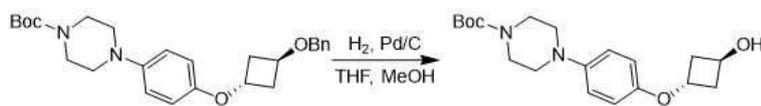
[2634]

톨루엔(15 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-히드록시페닐)피페라진-1-카복실레이트(1.5 g, 5.39 mmol, 1 당량) 및 시스-3-벤질옥시시클로부탄올(1.44 g, 8.08 mmol, 1.5 당량) 용액에 1,1'-(아조디카보닐)디피페리딘(2.72 g, 10.78 mmol, 2 당량) 및 트리부틸포스핀(2.18 g, 10.78 mmol, 2.66 mL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100° C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 식염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 프렉고성능 액상 크로마토그래피(포름산 완충 용리액)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(750 mg, 1.71 mmol, 31% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 439.2 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ : 7.28-7.36 (m, 5H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.32-4.35 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.00-3.03 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 4H), 1.49 (s, 9H). 화학식: C₂₆H₃₄N₂O₄, 분자량: 438.56

[2635]

2 단계 - 삼차-부틸 4-(4-((1r,3r)-3-히드록시시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성

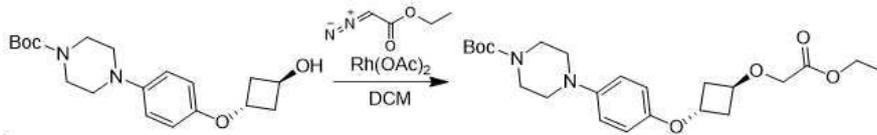
[2636]



[2637]

메탄올(20 mL) 및 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-((1r,3r)-3-(벤질옥시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.9 g, 2.05 mmol, 1 당량) 용액에 활성탄 촉매 상의 팔라듐(0.2 g, 10% 순도)을 첨가하고, 혼합물을 탈기하고 수소로 수차례 퍼징한 후, 수소 분위기(15 psi) 하 25° C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS로 목적하는 MS를 관찰하였으며, 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 새로운 하나의 주요 스팟을 검출하였다. 혼합물을 여과하고 여고물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 3/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-((1r,3r)-3-히드록시시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.62 g, 1.78 mmol, 86% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 349.1 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ : 6.86-6.91 (m, 2H), 6.71-6.76 (m, 2H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.58-4.69 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 4H), 2.97-3.05 (m, 4H), 2.46-2.55 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 2H), 1.49 (s, 9H). 화학식: C₁₉H₂₈N₂O₄, 분자량: 348.44

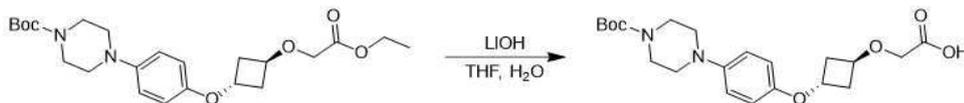
[2638] 3 단계 - 삼차-부틸 4-(4-((1*r*,3*r*)-3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[2639]

[2640] 디클로로메탄(20 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-((1*r*,3*r*)-3-히드록시시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.56 g, 1.61 mmol, 1 당량) 및 에틸 2-디아조아세테이트(733 mg, 6.43 mmol, 4 당량) 용액에 로튬(II) 아세테이트(18 mg, 0.08 mmol, 0.05 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-(4-((1*r*,3*r*)-3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.42 g, 0.96 mmol, 60% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 6.85-6.92 (m, 2H), 6.67-6.76 (m, 2H), 4.76-4.85 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.40-2.56 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 화학식: C₂₃H₃₄N₂O₆, 분자량: 434.53

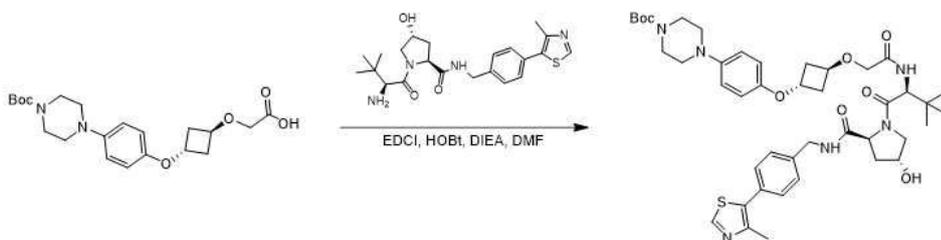
[2641] 4 단계 - 2-((1*r*,3*r*)-3-(4-(4-(삼차-부톡시카보닐)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트산의 합성



[2642]

[2643] 테트라히드로푸란(10 mL) 및 물(1 mL) 중 삼차-부틸 4-(4-((1*r*,3*r*)-3-(2-에톡시-2-옥소에톡시)시클로부톡시)페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.42 g, 0.96 mmol, 1 당량) 용액에 수산화 리튬(69 mg, 2.90 mmol, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, LCMS로 목적하는 MS를 검출하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물(20 mL)으로 희석시키고, 염산(1 M)으로 수성 상의 pH를 6으로 조정한 후, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축시켜, 2-((1*r*,3*r*)-3-(4-(4-(삼차-부톡시카보닐)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트산(0.32 g, 0.79 mmol, 81% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 407.1 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.69-4.79 (m, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.41-3.45 (m, 4H), 2.74-3.00 (m, 4H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H), 1.41 (s, 9H). 화학식: C₂₁H₃₀N₂O₆, 분자량: 406.47

[2644] 5 단계 - 삼차-부틸 4-[4-[(1*s*,3*r*)-3-[2-[[*(1S)*]-1-[[*(2S,4R)*]-4-히드록시-2-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-2-옥소-에톡시]시클로부톡시]페닐)피페라진-1-카복실레이트의 합성



[2645]

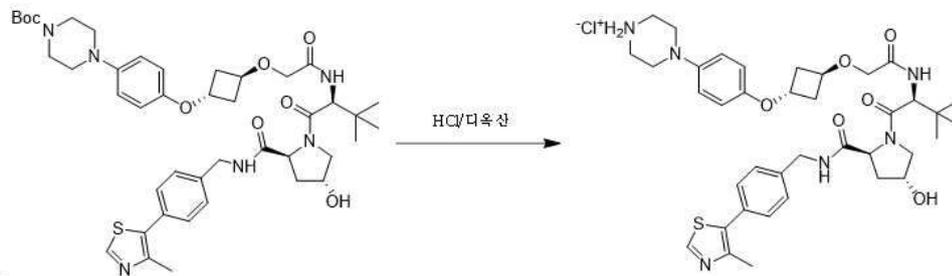
[2646] *N,N*-디메틸포름아미드(5 mL) 중 2-[(1*r*,3*r*)-3-[4-(4-삼차-부톡시카보닐)피페라진-1-일)페녹시]시클로부톡시]아세트산(0.31 g, 0.76 mmol, 1 당량) 및 (*2S,4R*)-1-[(*2S*)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-*N*-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드(328 mg, 0.76 mmol, 1 당량) 용액에 1-히드록시벤조티아졸(154 mg, 1.14 mmol, 1.5 당량), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소(219 mg, 1.14 mmol, 1.5

당량) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(295 mg, 2.29 mmol, 0.4 mL, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 4시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 3)로 추출하고, 유기층을 식염수(50 mL x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과한 후 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 아세테이트/메탄올 = 10/1)로 정제하여 삼차-부틸 4-[4-[(1*s*,3*r*)-3-[2-[[*(1S)*-1-[(2*S*,4*R*)-4-히드록시-2-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-2-옥소-에톡시]시클로부톡시]페닐]피페라진-1-카복실레이트(0.4 g, 0.49 mmol, 64% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 819.3 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 8.68 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.71-4.83 (m, 2H), 4.52-4.56 (m, 2H), 4.24-4.38 (m, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.47 (m, 4H), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.05 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.95 (s, 9H). 화학식: C₄₃H₅₈N₆O₈S, 분자량: 819.02

[2647] 6 단계 - (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-디메틸-2-(2-((1*r*,3*s*)-3-(4-(피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-*N*-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 HCl 염의 합성

[2648]

[2649]



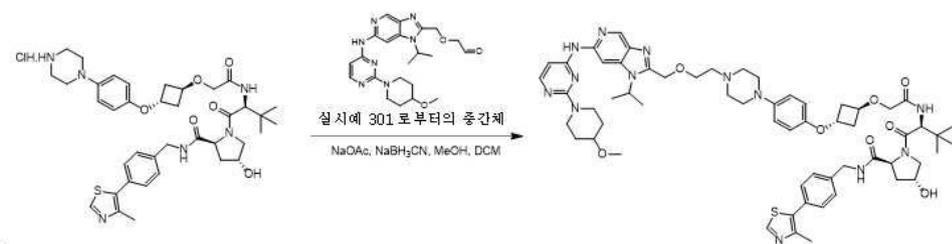
염산/다옥산(4 M, 5 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-[(1*s*,3*r*)-3-[2-[[*(1S)*-1-[(2*S*,4*R*)-4-히드록시-2-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸카바모일]피롤리딘-1-카보닐]-2,2-디메틸-프로필]아미노]-2-옥소-에톡시]시클로부톡시]페닐]피페라진-1-카복실레이트(0.4 g, 0.49 mmol, 1 당량) 용액을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-고성능 액상 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; 이동상: [물(0.05% HCl)-ACN]; B%: 15% 내지 42%, 9분)로 정제하여 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-디메틸-2-(2-((1*r*,3*s*)-3-(4-(피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-*N*-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(200 mg, 0.26 mmol, 54% 수율, 염화수소)를 무색 오일로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) *m/z*: 719.1 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 9.01 (s, 3H), 8.61 (s, 1H), 7.37-7.48 (m, 5H), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.33-4.49 (m, 3H), 4.24-4.29 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.59-3.65 (m, 4H), 3.16-3.25 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 0.94 (s, 9H). 화학식: C₃₈H₅₁ClN₆O₆S, 분자량: 755.37

[2650]

7 단계 - (2*S*,4*R*)-4-히드록시-1-((*S*)-2-(2-((1*r*,3*s*)-3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-*N*-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성

[2651]

[2652]

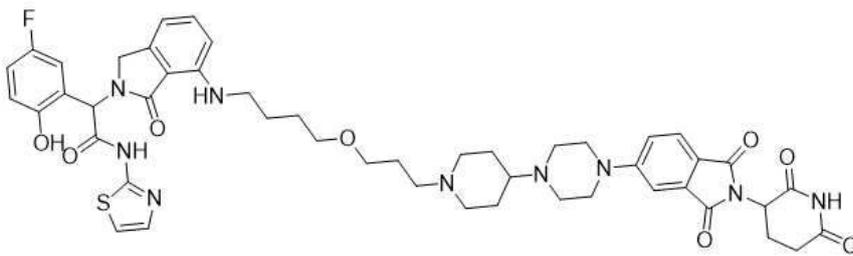


메탄올(1 mL) 및 디클로로메탄(1 mL) 중 (2*S*,4*R*)-1-((*S*)-3,3-디메틸-2-(2-((1*r*,3*s*)-3-(4-(피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)부타노일)-4-히드록시-*N*-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(50

mg, 0.07 mmol, 1 당량, 염화수소) 용액에 아세트산 나트륨(22 mg, 0.26 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 2-[[1-이소프로필-6-[[2-(4-메톡시-1-피페리딜)피리미딘-4-일]아미노]이미다조[4,5-c] 피리딘-2-일]메톡시]아세트알데히드(29 mg, 0.07 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 시아노보로히드라이드 나트륨(8 mg, 0.13 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-고성능 액상 크로마토그래피(컬럼: Boston Green ODS 150*30 5u; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 18% 내지 45%, 10분)로 정제하여 (2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-((1R,3S)-3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(29.6 mg, 0.02 mmol, 37% 수율, 98.8% 순도, 포름산염)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 1142.6 [M + 1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ : 8.84 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 3H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.46-4.62 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 4H), 3.79-4.02 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 9H), 2.66 (s, 1H), 2.43-2.55 (m, 5H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.04 (m, 9H). 화학식: C₆₀H₇₉N₁₃O₈S, 분자량: 1142.42

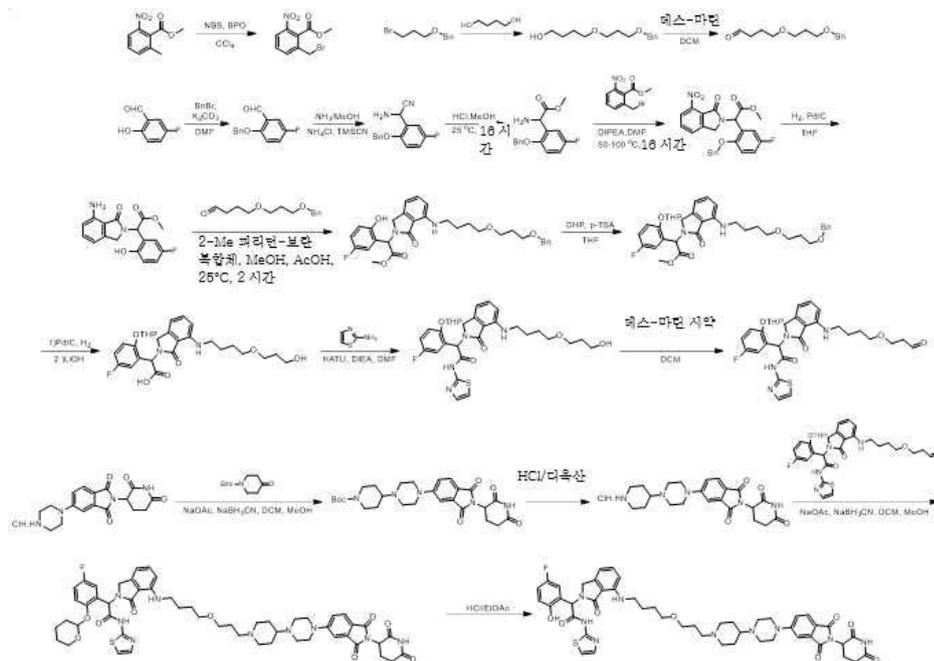
[2653] 실시예 307의 합성

[2654] 2-(7-((4-(3-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로폭시)부틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드



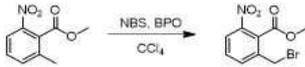
[2655]

[2656] 합성 경로:



[2657]

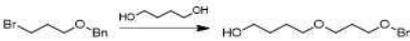
[2658] 1 단계 - 메틸 2-(브로모메틸)-6-니트로-벤조에이트의 합성



[2659]

[2660] 사염화탄소(25 mL) 중 메틸 2-메틸-6-니트로-벤조에이트(2.6 g, 13.32 mmol, 1 당량) 용액에 과산화벤조일(322 mg, 1.33 mmol, 0.1 당량) 및 NBS(2.49 g, 13.99 mmol, 1.05 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 10시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 30/1)로 정제하여 생성물 메틸 2-(브로모메틸)-6-니트로-벤조에이트(2.2 g, 8.03 mmol, 60% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). 화학식: C₉H₈BrNO₄, 분자량: 274.07

[2661] 2 단계 - 4-(3-벤질옥시프로폭시)부탄-1-올의 합성



[2662]

[2663] 테트라히드로푸란(50 mL) 중 부탄-1,4-디올(2.36 g, 26.19 mmol, 2.3 mL, 1.2 당량), 수소화 나트륨(960 mg, 24.01 mmol, 미네랄 오일 중 60%, 1.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼징하고 25° C에서 2시간 동안 교반한 후, 이 혼합물에 3-브로모프로폭시메틸벤젠(5 g, 21.82 mmol, 3.8 mL, 1 당량)을 첨가하고, 질소 분위기 하 70° C에서 10시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(40 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(200 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 4-(3-벤질옥시프로폭시)부탄-1-올(1.2 g, 5.04 mmol, 23% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.40 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.64 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.54-3.57 (m, 4H), 3.47 (t, J=5.6 Hz, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 4H). 화학식: C₁₄H₂₂O₃, 분자량: 238.32

[2664] 3 단계 - 4-(3-벤질옥시프로폭시)부탄올의 합성



[2665]

[2666] 디클로로메탄(50 mL) 중 4-(3-벤질옥시프로폭시)부탄-1-올(1.2 g, 5.04 mmol, 1 당량) 용액에 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤지오옥소독솔-3(1H)-온(3.20 g, 7.55 mmol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 스팟이 검출되었다. 혼합물을 여과하고 여고물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 4-(3-벤질옥시프로폭시)부탄올(0.9 g, 3.81 mmol, 75% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 9.76 (s, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.53 (dt, J=16.4, 6.4 Hz, 4H), 3.44 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.47-2.51 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 4H). 화학식: C₁₄H₂₀O₃, 분자량: 236.31

[2667] 4 단계 - 2-(벤질옥시)-5-플루오로벤즈알데히드의 합성



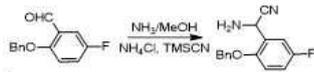
[2668]

[2669] N,N-디메틸포름아미드(250 mL) 중 5-플루오로-2-히드록시-벤즈알데히드(25 g, 178.43 mmol, 1 당량) 용액에 탄산 칼륨(49.32 g, 356.86 mmol, 2 당량) 및 브로모메틸벤젠(36.62 g, 214.12 mmol, 25.4 mL, 1.2 당량)을 첨가

하였다. 혼합물을 50° C에서 2시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(400 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(500 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 생성물 2-벤질옥시-5-플루오로-벤즈알데히드(40 g, 173.74 mmol, 97% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.37 (s, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 5H), 5.29 (s, 2H). 화학식: C₁₄H₁₁FO₂, 분자량: 230.07

[2670] 5 단계 - 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트니트릴의 합성

[2671]



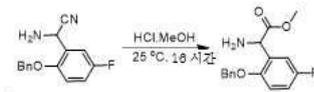
[2672]

메탄올(200 mL) 중 염화 암모늄(18.59 g, 347.47 mmol, 2 당량) 용액에 트리메틸실릴 시아나이드(25.85 g, 260.60 mmol, 32.6 mL, 1.5 당량) 및 수산화 암모늄(1.95 mol, 300 mL, 25% 순도, 11.21 당량)을 첨가하고, 30 분 후, 이 용액을 메탄올(400 mL) 중 2-벤질옥시-5-플루오로-벤즈알데히드(40 g, 173.74 mmol, 1 당량) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 20시간 동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었으며, 새로운 하나의 스팟이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(400 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(300 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트니트릴(50 g, 미정제)을 흑색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.52 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.89 (brs, 2H). 화학식: C₁₅H₁₃N₂FO, 분자량: 256.27

[2673]

6 단계 - 메틸 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트네이트의 합성

[2674]



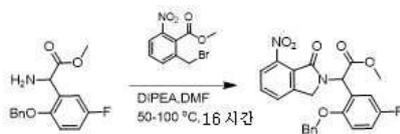
[2675]

염산/메탄올(4 M, 500 mL) 중 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트니트릴(50 g, 195.10 mmol, 1 당량) 용액을 25° C에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발물질이 완전히 소모되었고 목적하는 m/z의 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(400 mL)로 희석하고, 수산화 암모늄(25%)으로 수성상의 pH를 7 내지 8로 조정 한 후, 에틸 아세테이트(500 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(400 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1)로 정제하여 생성물 메틸 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트네이트(45 g, 155.55 mmol, 79% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.38-7.46 (m, 4H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34 (brs, 2H). 화학식: C₁₆H₁₆FNO₃, 분자량: 289.30.

[2676]

7 단계 - 메틸 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)-2-(7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)아세트네이트의 합성

[2677]

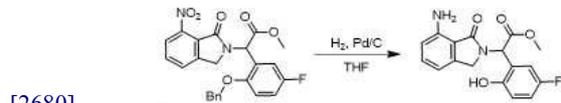


[2678]

N,N디메틸포름아미드 (20 mL) 중 메틸 2-아미노-2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)아세트네이트(3.2 g, 11.06 mmol, 1 당량) 용액에 디이소프로필에틸아민(2.86 g, 22.12 mmol, 3.8 mL, 2.0 당량) 및 메틸 2-(브로모메틸)-6-니트로-벤조에이트(3.03 g, 11.06 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 50° C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100° C에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발물질이 완전히 소모되었고 목적하는 m/z의 하나의 주요

피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3/1)로 정제하여 메틸 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)-2-(7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)아세테이트(4 g, 8.88 mmol, 80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. **LCMS:** MS (ESI) m/z : 451.1 [M+1]⁺
¹H NMR: (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.91-7.95 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.17 (q, $J=12.0$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H). 화학식: C₂₄H₁₉FN₂O₆, 분자량: 450.42

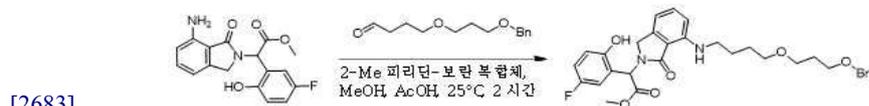
[2679] 8 단계 - 메틸 2-(7-아미노-1-옥소-이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트의 합성



[2680]

[2681] 테트라히드로푸란(150 mL) 중 메틸 2-(2-벤질옥시-5-플루오로-페닐)-2-(7-니트로-1-옥소-이소인돌린-2-일)아세테이트(4 g, 8.88 mmol, 1 당량) 용액에 활성탄 촉매 상의 팔라듐(0.5 g, 10% 순도)을 첨가하고, 수소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 수소 하(15 Psi) 25° C에서 10시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발물질이 완전히 소모되었고 목적하는 m/z 의 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 규조토(diatomite)로 여과하고 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(7-아미노-1-옥소-이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트(3.8 g, 미정제)를 황색 오일로서 수득하였고, 이는 추가 정제 없이 다음 단계에 사용되었다. **LCMS:** MS (ESI) m/z : 331.2 [M+1]⁺. ¹H NMR: EW8426-36-P1A, (400MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.99 (s, 1H), 7.21 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.83-6.90 (m, 1H), 6.59 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.04-6.07 (m, 3H), 4.49 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H). 화학식: C₁₇H₁₅FN₂O₄, 분자량: 330.31.

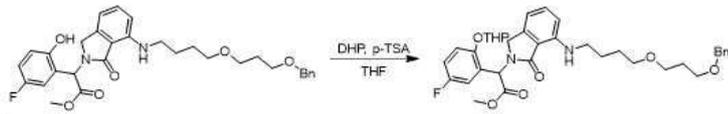
[2682] 9 단계 - 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트의 합성



[2683]

[2684] 아세트산(2 mL) 및 메탄올(20 mL) 중 메틸 2-(7-아미노-1-옥소-이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트(1.40 g, 4.23 mmol, 1 당량) 용액에 4-(3-벤질옥시프로폭시)부타날(1.0 g, 4.23 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 보란; 2-메틸피리딘(905 mg, 8.46 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 m/z 의 하나의 주요 피크가 검출되었다는 것을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(50 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 프렙-고성능 액상 크로마토그래피(포름산 조건)로 정제하여 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트(1.5g, 2.72 mmol, 64% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. **LCMS:** MS (ESI) m/z : 551.2 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ : 10.00 (s, 1H), 7.23-7.37 (m, 6H), 6.99-7.10 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 6.52-6.66 (m, 3H), 6.04 (s, 1H), 4.50 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.88 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 6H), 3.06-3.25 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 4H). 화학식: C₃₁H₃₅FN₂O₆, 분자량: 550.62.

[2685] 10 단계 - 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)아세테이트의 합성



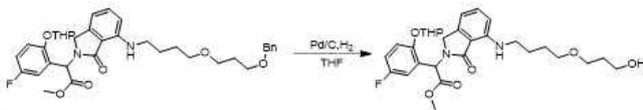
[2686]

[2687]

테트라히드로푸란(12 mL) 중 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)아세테이트(1.2 g, 2.18 mmol, 1 당량) 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란(366 mg, 4.36 mmol, 0.4 mL, 2 당량) 및 *p*-톨루엔술포산(41 mg, 0.22 mmol, 0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 4시간 동안 교반하였다. 박막 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1)는 출발 물질이 남아 있다는 것을 나타내었고; 더 낮은 극성을 가진 새로운 하나의 주요 스팟이 검출되었음을 나타내었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 3/1)로 정제하여 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)아세테이트(0.8 g, 1.26 mmol, 57% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.28-7.34 (m, 4H), 7.11-7.25 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 2H), 6.43-6.74 (m, 3H), 6.31-6.36 (m, 1H), 5.19-5.55 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 1H), 4.57-4.73 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01-4.05 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 6H), 3.20-3.29 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 4H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.53-1.57 (m, 2H). 화학식: C₃₆H₄₃FN₂O₇, 분자량: 634.73.

[2688]

11 단계 - 메틸 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[7-[4-(3-히드록시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]아세테이트의 합성



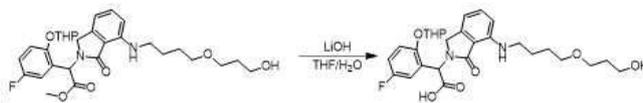
[2689]

[2690]

테트라히드로푸란(10 mL) 중 메틸 2-[7-[4-(3-벤질옥시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐) 아세테이트(0.8 g, 1.26 mmol, 1 당량), 활성탄 촉매 상의 팔라듐(0.1 g, 10% 순도)의 혼합물을 탈기하고 수소로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 수소 분위기 하(15 Psi) 하 25° C에서 3시간 동안 교반하였다. 박막 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)는 출발 물질을 완전히 소모됨을 나타내었으며, 새로운 하나의 스팟이 검출되었다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 메틸 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[7-[4-(3-히드록시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]아세테이트(0.5 g, 0.92 mmol, 72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ: 7.28-7.31 (m, 1H), 7.12-7.23 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.48-6.57 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.23-5.51 (m, 1H), 4.54-4.71 (m, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 5H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.61-3.64 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 3H), 3.24-3.26 (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 3H), 1.61-1.80 (m, 9H). 화학식: C₂₉H₃₇FN₂O₇, 분자량: 544.61

[2691]

12 단계 - 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[7-[4-(3-히드록시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]아세트산의 합성



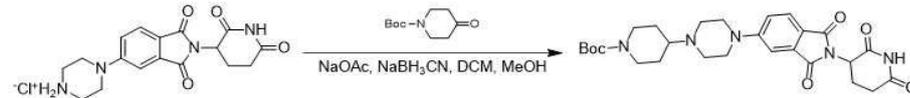
[2692]

[2693]

테트라히드로푸란(10 mL) 및 물(2 mL) 중 메틸 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[7-[4-(3-히드록시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]아세테이트(0.5 g, 0.92 mmol, 1 당량) 용액에 수산화리튬(24 mg, 1.01 mmol, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질을 완전히 소모되었음을 나타내었고 목적하는 질량의 하나의 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고, 염산(1 M)으로 수성상의 pH를 5 내지 6으로 조정한 후, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(20 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 화합물 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[7-[4-(3-히드록시프로폭시)부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]아세트산(0.35 g, 0.65 mmol, 70% 수율, 98% 순도)을 황색

카복실레이트의 합성

[2701]

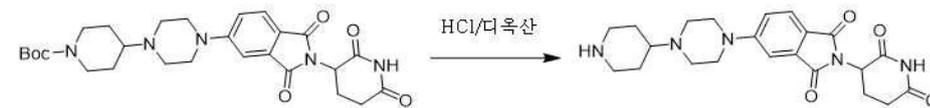


[2702]

디클로로메탄(5 mL) 및 메탄올(5 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-피페라진-1-일-이소인돌린-1,3-디온(1 g, 2.64 mmol, 1 당량, 염화수소) 용액에 아세트산 나트륨(866 mg, 10.56 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25 ° C에서 1시간 동안 교반한 후, 삼차-부틸 4-옥소피페리딘-1-카복실레이트(526 mg, 2.64 mmol, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25 ° C에서 4시간 동안 교반한 다음, 시아노보로히드라이드 나트륨(331 mg, 5.28 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25 ° C에서 또 다른 7시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-고성능 액상 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 20ACN% 내지 50ACN%, 30분, 87%분)로 정제하여 삼차-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.68 g, 1.29 mmol, 49.01% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 526.3 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, MeOD) δ : 8.24 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 3.50-3.61 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 4H), 2.63-2.88 (m, 6H), 2.06-2.17 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). 화학식: C₂₇H₃₅N₅O₆, 분자량: 525.60

[2703]

16 단계 - 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[4-(4-피페리딜) 피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온의 합성



[2704]

[2705]

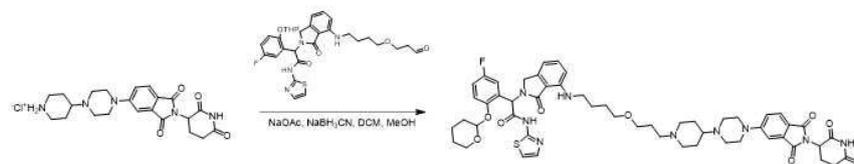
염산/1,4-디옥산(4 M, 10 mL) 중 삼차-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]피페리딘-1-카복실레이트(0.54 g, 1.03 mmol, 1 당량) 용액을 25 ° C에서 1시간 동안 교반하였다. 목적하는 MS가 LCMS에 의해 검출되었다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[4-(4-피페리딜)피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온(0.48 g, 0.96 mmol, 94% 수율, 93% 순도, 염화수소)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 426.2 [M+1]⁺. 화학식: C₂₂H₂₇N₅O₄, 분자량: 425.48

[2706]

17 단계 - 2-[7-[4-[3-[4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-

[2707]

디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]-1-피페리딜]프로폭시]부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-N-티아졸-2-일-아세트아미드의 합성



[2708]

[2709]

디클로로메탄(0.5 mL) 및 메탄올(0.5 mL) 중 2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-5-[4-(4-피페리딜)피페라진-1-일]이소인돌린-1,3-디온(83 mg, 0.18 mmol, 1 당량, 염화수소) 용액에 아세트산 나트륨(59 mg, 0.72 mmol, 4 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25 ° C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-2-[1-옥소-7-[4-(3-옥소프로폭시)부틸아미노]이소인돌린-2-일]-N-티아졸-2-일-아세트아미드(110mg, 0.18 mmol, 1 당량)를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 다음, 시아노보로히드라이드 나트륨(22 mg, 0.36 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 25 ° C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발물질이 완전히 소모되었고 목적하는 m/z 의 하나의 주요 피크가 검출되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수(10 mL x 3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 프랩-박층 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 = 10/1, R_f = 0.24)로 정제하여 2-[7-[4-[3-[4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]-1-피페리딜]프로폭시]부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(40 mg, 0.04 mmol, 21% 수율)를

황색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 1020.2 [M+1]⁺. 화학식: C₅₃H₆₂FN₉O₉S, 분자량: 1020.18

[2710] 18 단계 - 2-[7-[4-[3-[4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]-1-피페리딜]프로폭시]부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)-N-티아졸-2-일-아세트아미드의 합성



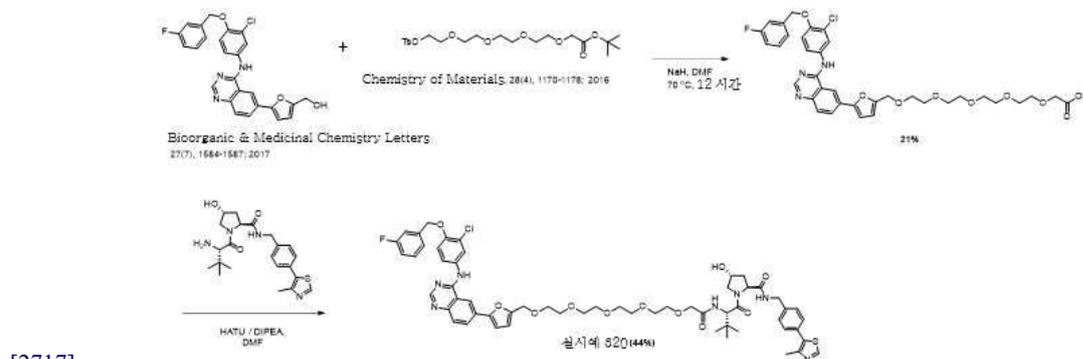
[2712] 에틸 아세테이트(0.5 mL) 중 2-[7-[4-[3-[4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]-1-피페리딜]프로폭시]부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-테트라히드로피란-2-일옥시-페닐)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(0.04 g, 0.04 mmol, 1 당량) 용액에 염산/에틸 아세테이트(4 M, 0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25° C에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적하는 m/z 의 하나의 주요 피크가 검출되었다는 것을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 프랩-고성능 액상 크로마토그래피(첨가제로서 포름산)로 정제하여 2-[7-[4-[3-[4-[4-[2-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1,3-디옥소-이소인돌린-5-일]피페라진-1-일]-1-피페리딜]프로폭시]부틸아미노]-1-옥소-이소인돌린-2-일]-2-(5-플루오로-2-히드록시-페닐)-N-티아졸-2-일-아세트아미드(19.2 mg, 0.02 mmol, 49% 수율, 98% 순도, 포름산염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: MS (ESI) m/z : 936.2 [M+1]⁺. ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ : 8.64 (s, 1H), 7.70 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J =3.6 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 6.48 (d, J =8.4 Hz, 1H), 4.86-4.98 (m, 2H), 4.13 (d, J =17.2 Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 5H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.67-2.94 (m, 6H), 2.62-2.66 (m, 4H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 8H), 1.68-1.75 (m, 2H). 화학식: C₄₈H₅₄FN₉O₈S, 분자량: 936.06

[2713] 실시예 320의 합성

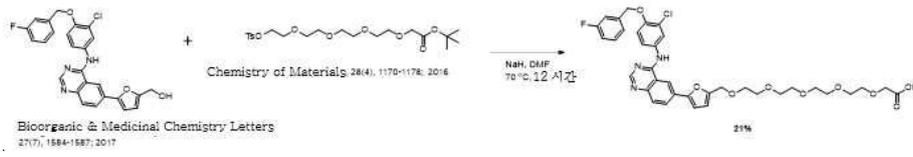
[2714] (2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드



[2716] 합성 반응식:



2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]-2-푸릴]메톡시]에톡시]에톡시]에톡시]아세트산의 합성



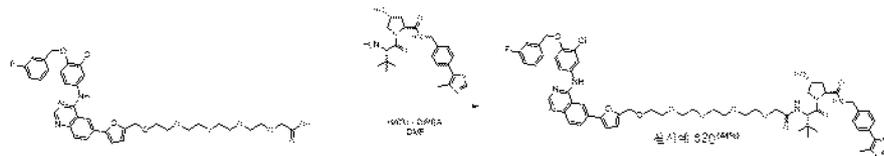
[2719]

[2720]

N,N-디메틸포름아미드 (1.5 ml) 중 [5-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]-2-푸릴]메탄올(1)(47.59 mg, 0.1 mmol) 용액에 NaH(60%, 13 mg, 0.32 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 삼차-부틸 2-[2-[2-[2-(p-톨릴술폰닐옥시)-에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]아세테이트(69.38 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 후, 외부 온도(오일 조) 70°C에서 12시간(밤새) 교반하였다. 용매를 고진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)로 정제하여 15 mg의 생성물 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]-2-푸릴]메톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]아세트산을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.47 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.70 - 3.39 (m, 16H). LC-MS (ESI); m/z [M+H]⁺: C₃₆H₃₈ClFN₃O₉, 710.2280으로 계산됨. 검출값 710.2403.

[2721]

2 단계 - (2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드의 합성



[2722]

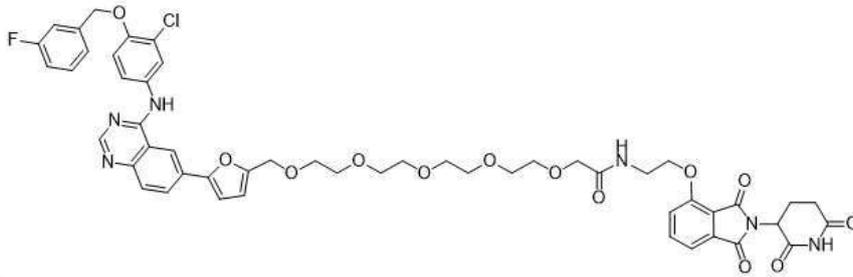
[2723]

N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 중 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노]퀴나졸린-6-일]-2-푸릴]메톡시]에톡시]에톡시]에톡시]에톡시]아세트산(3)(10 mg, 0.01 mmol) 및 (2S,4R)-1-((S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드 염화수소(5)(7 mg, 0.015 mmol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.1 ml, 0.6 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(8 mg, 0.021 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)로 정제하여 7 mg의 (2S,4R)-1-((S)-18-(삼차-부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드(44% 수율)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.24 (m, 9H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 - 4.15 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.73 - 3.40 (m, 17H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). LC-MS (ESI); m/z [M+H]⁺: C₅₈H₆₆ClFN₇O₁₁S 1122.4213으로 계산됨. 검출값 1122.0.

[2724]

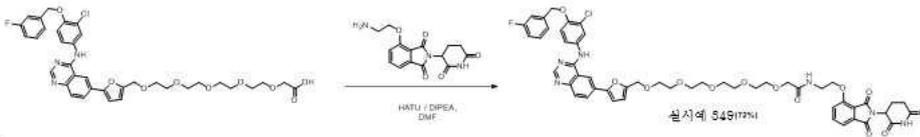
실시예 349의 합성

[2725] 1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-아미드



[2726]

[2727] 합성 반응식:

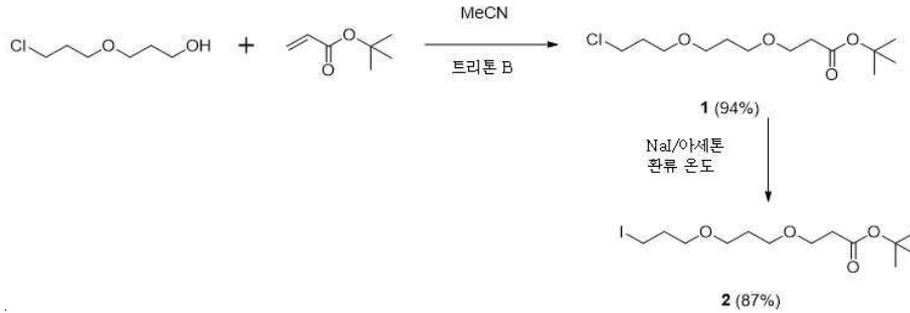


[2728]

[2729] 1 단계 - 1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-아미드의 합성

[2730] N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 중 2-[2-[2-[2-[2-[5-[4-[3-클로로-4-((3-플루오로페닐)메톡시]아닐리노)퀴나졸린-6-일]-2-푸릴]메톡시]에톡시]에톡시]에톡시]아세트산(7 mg, 0.01 mmol) 및 4-(2-아미노에톡시)-(2,6-디옥소-3-피페리딜)이소인돌린-1,3-디온 2,2,2-트리플루오로아세테이트 염(6.38 mg, 0.01 mmol) 용액에 N,N-디소프로필에틸아민(0.1 ml, 0.6 mmol) 및 O-(7-아지벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(5.62 mg, 0.01 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. TLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)로 정제하여, 7.2 mg의 생성물 1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-아미드(72% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08 - 6.87 (m, 4H), 6.76 - 6.56 (m, 3H), 6.56 - 6.42 (m, 3H), 6.36 (td, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.58 (m, 16H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 172.76, 169.89, 169.70, 166.76, 165.19, 163.00, 161.39, 157.63, 155.56, 154.37, 152.52, 152.30, 149.79, 149.03, 139.68, 139.63, 136.97, 133.23, 133.03, 130.60, 130.54, 128.82, 128.52, 128.05, 124.42, 123.35, 123.33, 122.62, 121.00, 119.98, 116.70, 116.48, 115.52, 115.32, 114.77, 114.63, 114.25, 114.11, 113.97, 112.24, 107.89, 70.21, 69.86, 69.77, 69.74, 69.72, 69.50, 69.39, 69.38, 68.89, 67.09, 64.17, 48.74, 37.35, 30.94, 22.00. LC-MS (ESI); m/z [M+H]⁺: C₅₁H₅₁C₁FN₆O₁₃, 1009.3186으로 계산됨. 검출값 1009.3224.

[2731] 실시예 350 및 실시예 351의 합성



[2732]

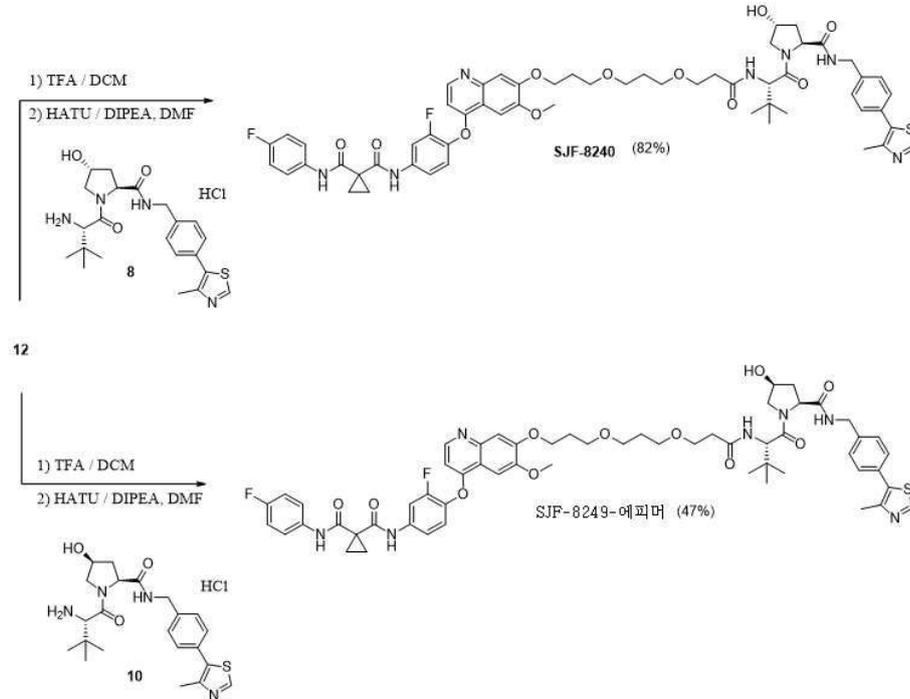
[2733] **삼차-부틸 3-(3-(3-클로로프로폭시)프로폭시)프로파노에이트(1)**. 아세토니트릴(3 mL) 중 3-(3-클로로프로폭시)프로판-1-올(66 mg, 0.43 mmol)을 삼차-부틸 프롭-2-에노에이트(0.31 ml, 2.16 mmol)에 첨가하고, 이어서 트리톤(Triton) B(54 mg, 0.1 mmol, 물 중 40%(중량 기준))을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 구배 Hex:EtOAc, 95:5 내지 9:1)로 정제하여, 115 mg의 생성물(1)(94% 수율)을 오일로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 3.70 - 3.59 (m, 4H), 3.59 - 3.42 (m, 6H), 2.47 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.82 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, 클로로포름-d) δ 171.13, 80.63, 68.02, 67.97, 67.27, 66.64, 42.17, 36.50, 32.88, 30.09, 28.25. LC-MS (ESI); m/z [M+Na]⁺: C₁₃H₂₅ClO₄Na, 303.1339로 계산됨. 검출값 303.1381.

[2734] **삼차-부틸 3-(3-(3-요오도프로폭시)프로폭시)프로파노에이트(2)**. 아세톤(5 ml) 중 삼차-부틸 3-[3-(3-클로로프로폭시)프로폭시]프로파노에이트(161 mg, 0.57 mmol) 용액에 NaI(429 mg, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 24시간 동안 교반한 후, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 EtOAc(15 mL)에 용해시키고, 물(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₃(10%, 10 mL) 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 물(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물은 순수하였고(NMR(> 98% 순도, 186 mg, 87% 수율), 생성물(2)은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용되었다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 6H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.82 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, 클로로포름-d) δ 171.13, 80.64, 70.18, 68.01, 67.98, 66.65, 36.50, 33.57, 30.10, 28.26, 3.72. LC-MS (ESI): m/z [M+Na]⁺ C₁₃H₂₅IO₄Na: 395.0695로 계산됨, 검출값: 395.0719.

[2735]

[2736] **삼차-부틸 3-(3-(3-((4-(2-플루오로-4-(1-((4-플루오로페닐)카바모일)시클로프로판-1-카복사미도)-페녹시)-6-메톡시퀴놀린-7-일)옥시)프로폭시)프로폭시)프로파노에이트(12)**. N,N-디메틸포름아미드(1 mL) 중 N1'-[3-플루오로-4-[(7-히드록시-6-메톡시-4-퀴놀릴)옥시]페닐]-N1-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드(11)(15 mg, 0.03 mmol) 및 삼차-부틸 3-[3-(3-요오도프로폭시)프로폭시]프로파노에이트(2)(16.57 mg, 0.04 mmol)의 혼합물에 Cs₂CO₃(29.01 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 12시간 동안(밤새) 교반한 후, 반응 혼합물을 AcOEt(20 mL)로 희석하고 물(5 x 10 mL)로 세척하고, 유기상을 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 92:7:1)로 정제하여 15 mg의 생성물(12) (67% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.37 (m, 8H), 2.37 (d, J = 12.2 Hz, 2H),

2.04 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H), 1.37 (s, 9H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 170.45, 168.27, 167.87, 159.29, 159.07, 157.48, 154.07, 152.44, 151.89, 149.56, 148.82, 146.37, 138.05, 137.98, 135.70, 135.61, 135.20, 135.19, 123.82, 122.46, 122.41, 116.90, 115.11, 115.09, 114.96, 114.47, 109.04, 108.88, 108.50, 101.95, 99.01, 79.64, 67.07, 66.55, 65.92, 65.45, 55.79, 35.87, 31.93, 29.53, 28.90, 27.76, 27.73, 15.31. LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₄₀H₄₆F₂N₃O₉, 750.3202로 계산됨. 검출값 750.3509.



[2737]

[2738]

N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)-피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로폭시)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드(SJF-8240, PROTAC 7). TFA(1 ml, 13.46 mmol) 및 디클로로메탄(3 ml)의 혼합물 중 삼차-부틸 3-[3-[3-[4-[2-플루오로-4-[[1-[(4-플루오로페닐)카바모일]시클로프로판카보닐] 아미노]페녹시]-6-메톡시-7-퀴놀린]옥시]프로폭시]프로폭시]프로파노에이트(12)(15 mg, 0.02 mmol) 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 중에서 제거하고 미정제 생성물을 고진공 중에서 2시간 동안 건조시켰다. 임의의 추가 정제 없이 미정제 생성물을 다음 단계에서 사용하였다(13.8 mg, 정량적 수율). LC-MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₆H₃₈F₂N₃O₉, 694.2576으로 계산됨. 검출값 694.2324. N,N-디메틸포름아미드(2 ml) 중 전술한 미정제 생성물(13.8 mg, 0.02 mmol) 및 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]-피롤리딘-2-카복사미드;염화수소(8)(11.15 mg, 0.02 mmol) 용액에 DIPEA(0.17 ml, 0.99 mmol) 및 HATU(11.35 mg, 0.03 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 12시간 동안(밤새) 교반하였다. 반응 혼합물을 ACOEt(20 mL)로 희석하고, 물(4 x 15 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na₂SO₄) 진공 중에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)로 정제하여 18 mg의 생성물(82% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 10.9, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.76 - 3.33 (m, 10H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (p, J = 5.7 Hz, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 0.92 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.89, 169.97, 169.51, 168.26, 167.88, 159.31, 159.22, 157.31, 154.21, 152.26, 151.90, 151.39, 149.56, 148.75, 147.69, 146.29, 139.47, 138.01, 137.94, 135.70, 135.60, 135.17, 135.15, 131.13, 129.61, 128.81, 128.61, 127.40, 123.77, 122.46, 122.40, 116.90, 115.09,

114.92, 114.47, 109.53, 109.05, 108.87, 108.45, 101.94, 99.03, 68.85, 67.16, 67.09, 66.62, 66.54, 65.47, 58.69, 56.35, 56.24, 55.77, 41.64, 37.92, 35.69, 35.36, 31.87, 29.60, 28.89, 26.28, 15.91, 15.31. LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ $C_{58}H_{66}F_2N_7O_{11}S$, 1106.4509로 계산됨. 검출값 1106.4510.

[2739] N-(3-플루오로-4-((7-(3-(3-(3-(((S)-1-((2S,4S)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)-피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로폭시)프로폭시)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일)옥시)페닐)-N-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드(SJF-8240-에피머(epimer), PROTAC 8). 이는 (2S,4R)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸-부타노일]-4-히드록시-N-[[4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐]메틸]피롤리딘-2-카복사미드; 염화수소(10)(10.42 mg, 0.022 mmol)로부터 위와 동일한 절차에 따라 제조되었다. 미정제 생성물을 PTLC(DCM:MeOH:NH₄OH, 90:9:1)로 정제하여 9.7 mg의 예상된 생성물(47% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 4H), 3.48 - 3.35 (m, 4H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.03 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.73 (dp, J = 13.0, 6.2 Hz, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.89, 169.97, 169.51, 168.26, 167.88, 159.31, 159.22, 157.31, 154.21, 152.26, 151.90, 151.39, 149.56, 148.75, 147.69, 146.29, 139.47, 138.01, 137.94, 135.70, 135.60, 135.17, 135.15, 131.13, 129.61, 128.81, 128.61, 127.40, 123.77, 122.46, 122.40, 116.90, 115.09, 114.92, 114.47, 109.53, 109.05, 108.87, 108.45, 101.94, 99.03, 68.85, 67.16, 67.09, 66.62, 66.54, 65.47, 58.69, 56.35, 56.24, 55.77, 41.64, 37.92, 35.69, 35.36, 31.87, 29.60, 28.89, 26.28, 15.91, 15.31. LC-MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ $C_{58}H_{66}F_2N_7O_{11}S$, 1106.4509로 계산됨. 검출값 1106.5096.

[2740] 단백질 레벨 대조군

[2741] 본 명세서는 또한 세포에서 단백질 수준을 제어하는 방법을 제공한다. 이는, 바람직하게는 특정 치료 효과를 위해, 생체 내에서 표적 단백질의 분해를 위해 특정 표적 단백질과 상호작용하여 생물학적 시스템에서의 단백질 양의 제어를 초래할 수 있는 것으로 알려져 있는, 본원에 기술된 화합물을 사용하는 것에 기초한다.

[2742] 다음의 실시예는 본 발명을 설명하는 데 도움이 되지만, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

[2743] 실시예

[2744] 첨부된 도면 및 첨부 설명 참조.

[2745] 도 1은 PROTAC 기능에 대한 일반 원칙의 예를 제공한다. 도 1a는 단백질 표적화 잔기(PTM; 어두운 음영 직사각형), 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기(ULM; 밝은 음영 삼각형), 및 선택적으로 PTM을 ULM에 결합 또는 연결시키는 연결기 잔기(L; 검정색 라인)를 포함하는 예시적인 PROTAC를 제공한다. 도 1b는 본원에 기술된 바와 같은 PROTAC의 기능적 활용을 도시한다. 간략하게, ULM은 특정 E3 유비퀴틴 리가아제를 인식하고 이에 결합하며, PTM은 표적 단백질을 결합시키고 채용하여 이를 E3 유비퀴틴 리가아제에 근접하게 한다. 전형적으로, E3 유비퀴틴 리가아제는 E2 유비퀴틴-접합 단백질과 착화되고, 단독으로 또는 E2 단백질을 통해 이소펩티드 결합을 통한 유비퀴틴(어두운 서클)의 표적 단백질 상의 리신에 대한 부착에 촉매 작용을 미친다. 폴리-유비퀴틴화 단백질(맨 오른쪽)은 이어서 세포의 프로테오좀 기구에 의한 분해를 위해 표적화된다.

[2746] 도 2는 본원에 기술된 예시적인 PROTAC 화합물(화합물 1 내지 351)의 표를 제공한다. 이들 화합물은 예시적인 것이며, 본 명세서는 예시된 화합물 각각의 PTM, 연결기, 및 ULM 성분의 조합을 포함하도록 명백히 의도된다. 예를 들어, 화합물 실시예 1의 PTM은 실시예 2 내지 실시예 351에서 예시된 임의의 연결기 및/또는 실시예 2 내지 실시예 351의 임의의 ULM 등과 조합될 수 있다.

[2747] 소분자는 EGFR 및 돌연변이체의 분해를 유도하였다. ErbB1/HER1로도 알려진 표피 성장 인자 수용체(EGFR)는 다형성신경교아종, 두경부암 및 비-소세포 폐암을 포함하는 다양한 암과 연관된 원-발암 유전자이다. EGFR의 과발현 및/또는 활성화 돌연변이는 불량한 예후와 연관되기 때문에, 본 발명은 소분자 및 항체-기반 요법 둘 모두로 EGFR를 표적화하는 데에 중점을 두었다. 소분자 키나아제 억제제는 키나아제 도메인에 경쟁적으로 결합함으로써

신호 전달을 방지하지만, 항체는 동족 리간드 인식 부위에 우선적으로 결합하여 키나아제 활성화를 방지할 수 있다. 또한, FDA 승인 항체에 의한 EGFR의 분해는, 분해가 유리할 수 있음을 시사하며, 그의 임상적인 성공에 내재되어 있다. 이러한 이유로, EGFR 분해를 유도할 수 있는 소분자가 개발되었다(즉, EGFR-표적화 PROTAC).

[2748] EGFR 결합 요소, 예를 들어, 라파티닙(도 3)과 같은 키나아제 억제제를 E3 리가아제인 VHL에 접합시킴으로써, 세포막에 침투할 수 있고 낮은 나노 몰 농도에서 EGFR 분해를 유도할 수 있는 예시적인 분자를 합성하였다(도 4 내지 도 6). 흥미롭게도, PROTAC의 VHL-채용 잔기 상의 히드록시프롤린 입체 화학물질의 반전은 EGFR을 분해하는 능력에 영향을 미칠 수 있다(도 4b). 이러한 PROTAC의 부분입체 이성질체 버전(PROTAC 부분입체 이성질체 2)은 거의 동일한 물리화학적 특성을 갖는 우수한 대조 화합물을 제공하지만(도 6 참조), 이는 단지 EGFR 만 억제할 수 있다((라파티닙 자체와 직접적으로 비교할 경우) 일대일 비교를 모호하게 하는 프로브(probe) 용해성, 막 투과성 또는 화학적 안정성의 변화없이 키나아제 억제에 대한 EGFR 분해의 이점을 직접적으로 평가하는 이상적인 도구임).

[2749] 라파티닙 기반 PROTAC를 통한 EGFR에 대한 VHL의 채용이 수용체 티로신 키나아제(RTK)의 분해를 효율적으로 유도할 수 있음을 입증하였고, 상이한 EGFR 결합 요소를 사용하여 임상적으로 관련된 다양한 형태의 EGFR을 분해하였다. 도 4c에 도시된 바와 같이, 라파티닙-기반 PROTAC 1은 또한, EGFR의 엑손-20 삽입 돌연변이 형태(ASV 복제)를 분해할 수 있다. 돌연변이-EGFR 선택 게피티닙(PROTAC 3)에 기초한 탄두로의 전환은, WT EGFR은 보존하며(도 5 참조), 엑손-19 결손 EGFR 뿐만 아니라 L858R 활성화 점 돌연변이를 함유하는 돌연변이체 동형체의 분해 모두를 가능하게 한다(도 4d/도 4e). 마지막으로, 제2 세대 억제제인 아파티닙을 사용하여 게피티닙 내성 이중 돌연변이체(L858R/T790M) EGFR을 분해할 수 있는 PROTAC 4를 수득하였다(도 4f).

[2750] 탄두의 선택은 성공적인 표적 분해에 결정적일 수 있고; 본원에서는 채용 원소의 신중한 선택은 다양한 돌연변이 상태의 단백질을 분해할 수 있다는 것을 입증하였다. 전술한 PROTAC의 일부 경우, 이전에 보고된 바 있으며 고농도에서의 (생산적인 '삼량체' 보다는) 비생산적인 이량체 형성에 기인하는 "후크 효과(hook effect)"가 기질 분해 시 관찰되었다. 다른 PROTAC에서 이러한 '후크 효과'의 결여는 부가제 표적: 이들이 유도하는 E3 리가아제 단백질-단백질 상호작용으로부터 발생할 수 있다.

[2751] **HER2의 선택적인 PROTAC-매개 분해 및 키놈 재배선에 대한 영향.** 라파티닙은 다른 HER 계열 RTK에 대한 강력한 결합제이므로, 라파티닙-기반 PROTAC에 의한 HER2 분해에 대한 잠재성이 탐구되었다. EGFR과 유사하게, HER2 과발현은 난소암, 유방암 및 위암을 포함하는 많은 형태의 암의 종양 발생원이다. 면역블로팅 분석은 디에틸렌 글리콜 연결기를 사용하여 라파티닙을 VHL 채용 요소에 연결시키는 PROTAC 1은 EGFR 및 HER2 둘 모두를 동시에 분해할 수 있다는 것을 입증하였다(도 5a). 그러나, PROTAC 5를 생성하기 위한 추가적인 에틸렌 글리콜 단위에 의한 연결기의 연장은 HER2를 남겨두는 EGFR의 선택적 분해를 가능하게 한다. 이러한 관찰은 표적 단백질 및 E3 리가아제의 둘 모두에 대한 친화성은 성공적인 PROTAC의 개발에 충분하지 않으며, 보다 복잡한 동적 과정이 원인이 될 수 있음을 시사한다.

[2752] 키나아제 억제에 대한 PROTAC-매개 분해의 이점은 세포 증식에 대한 효과가 비교될 때 명백해진다(도 5b). HER2 구동 유방암 세포주인 SKBr3 세포는 동등한 세포 투과성 및 키나아제 억제성을 가지지만 HER2 분해를 유도할 수 없는 동족체 부분입체 이성질체 대조군 2보다 PROTAC 1에 더 반응한다(도 6b/도 6c). PROTAC 1 처리는 부분입체 이성질체 2보다 항-증식 효능 측면에서 더 큰 반응을 유도하며, 더 큰 효력을 나타낸다(PROTAC 1 IC_{50} = 102 nM, 부분입체 이성질체 2 IC_{50} = 171 nM).

[2753] PROTAC 1과 부분입체 이성질체 2의 비교는 또한 치료 기간 연장 후의 억제에 대한 분해의 추가적인 이점을 나타낸다. SKBr3 세포의 EGFR/HER2의 억제는 키놈 "재배선"을 신속하게 유도하는 것으로 밝혀진 바 있으며, 이에 따라 대안적으로, 억제되지 않은 키나아제는 이중이량체화 파트너로서 채용되어 RTK 크로스토크(crosstalk)를 통해 종양형성 신호전달을 복구시키는 동일한 하류 반응체의 인산화를 초래한다.

[2754] 이러한 현상을 조사하기 위해, SKBr3 세포를 동등한 포화 농도의 PROTAC 1 또는 부분입체 이성질체 2 중 하나로 처리하였으며(도 6b/도 6c), 이는 이들의 유사한 물리화학적 특성 하에서의 분해 대 억제를 직접적이고 일대일인 비교를 제공한다. 흥미롭게도, 분해는 특히 ERK1/2 인산화 및 특정 HER3 및 AKT 인산화 부위의 경우, 키놈 재배선에 대한 보호 효과를 갖는 것으로 보인다. 억제제(부분입체 이성질체 2)로 처리된 세포는 ERK1/2의 활성화의 일시적인 억제와 세포사멸을 방지하고 생존을 촉진시키는 주요 노드인 Akt(Thr308), c-Met 및 HER3의 인산화의 일시적인 억제로 이어졌다(도 5c). 그러나, 24 내지 48시간 이내에, 억제제의 계속적인 존재에도 불구하고 이러한 억제는 역전되었다.

- [2755] 상당히 두드러지게, 동등한 농도의 PROTAC 1 자체에 의한 처리는 하류 신호전달의 지속적인 억제를 야기하였으며, 이는 표적 RTK의 제거가 키놈 재배선을 억제하고 더 오래 지속되는 성장 억제를 가능하게 한다는 것을 나타낸다. 억제는 하류 신호전달을 일시적으로 방지하지만, 분해는 또한 RTK에 의해 나타나는 비계 역할, 특히 수용체 크로스토크에 의한 키놈 재배선의 경우에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, c-Met와 EGFR의 이중이량체화 및 c-Met 키나아제 도메인을 통한 신호전달은 일부 억제제/항체에 대한 내성과 연관된다. PROTAC 1 또는 부분입체 이성질체 2 처리 48시간 후의 c-Met 인산화 상태의 분석은, PROTAC 처리된 세포와 비교하여 부분입체 이성질체로 처리된 세포에서 c-Met 키나아제 도메인을 통한 신호전달의 상당한 증가를 나타내었으며, 이는 트랜스-활성화에 의한 것으로 추측된다(도 5d). 이러한 결과는, 하류 신호전달의 예방 및 키놈 재배선의 개시 지연과 관련하여, 키나아제 억제에 비해 RTK 분해로부터 얻는 이점을 입증한다.
- [2756] PROTAC이 EGFR 및 HER2 둘 모두를 성공적으로 분해하는 것이 입증된 이후, PROTAC은 다른 RTK 계열로 제조되었다. c-Met은 간세포 성장 인자(Hepatocyte Growth Factor, HGF)에 대한 수용체로서, 종양 전이를 촉진하는 이의 능력에 대한 "산란 인자"로도 알려져 있다. HGF의 결합시, c-Met는 그의 키나아제 도메인(Y1234 및 Y1235) 내의 티로신 잔기뿐만 아니라 그의 고유한 c-말단 다기능 도킹 도메인(Y1313, Y1349, Y1356 및 Y1365) 상에서 이량체화하고 인산화한다. 도킹 도메인은, 하류 분열 경로를 강력하게 활성화하는, Src, Gab1, Crk, Grb2, SHC 및 PI-3 키나아제와 같은 다양한 세포 반응기에 대한 인식 지점을 포함한다. c-Met 키나아제 도메인으로부터 ATP를 경쟁적으로 대체하는 포어티닙과 같은 억제제는 c-Met 신호전달의 1차 하류 반응기인 ERK 및 Akt의 HGF-자극 활성화를 막는다. 그러나, 이에도 불구하고, 소분자 c-Met 억제제는 종양 유전자를 유도하는 키나아제-독립적 기능의 가능성을 제시하고 억제를 통한 c-Met 분해의 잠재적 이점을 강조하며, 임상 시험에서는 실패적으로 수행되었다.
- [2757] 도 6은 게피티닙-기반 PROTAC(PROTAC 3)는 WT EGFR을 보존한다는 것(도 6a)을 나타낸다. OVCAR8 세포는 면역블로팅 이전, PROTAC 3의 투여량을 증가시키거나 DMSO 대조군으로 24시간 동안 처리되었다. 도 6b 및 도 6c - SKBr3 세포 내 PROTAC 1(B) 및 부분입체 이성질체 2(C)의 특성 분석. 면역블로팅에 앞서 PROTAC 1의 투여량을 증가시키거나 부분입체 이성질체 2로 전체 혈청에서 24시간 동안 세포를 처리하였다. 도 7은 GTL16 세포 내 포어티닙-기반 PROTAC의 특성을 나타낸다. GTL16 세포를 면역블로팅 분석 이전 24시간 동안 전체 혈청을 함유하는 배지에서 PROTAC 7(A) 또는 부분입체 이성질체 8(B)의 농도를 증가시키며 처리하였다. 도 7c - 면역블로팅 분석 전 48시간 동안 500 nM PROTAC 7 또는 500 nM 부분 입체이성질체 8로 처리된 세포의 대표적인 블롯. 도 7d는 위시아웃 실험의 정량화를 나타낸다. c-MET 레벨은 표시된 시점에서 표시된 화합물로 처리한 후 튜블린으로 정규화된 c-MET 레벨이다. 3회의 독립적인 반복의 평균 및 에러 바는 S.E.M을 나타낸다. 도 7e는 경쟁 실험에 사용된 VHL-리간드 9의 구조를 나타낸다. 도 7f는 MDA-MB-231 세포 내에서의 VHL-리간드 9에 대한 PROTAC 7의 24시간 동안의 병행 치료 경쟁을 나타낸다.
- [2758] c-Met 억제제 포어티닙을 채용 요소로서 사용하여, VHL을 채용할 수 있고, 이에 따라 용량 및 시간 의존적 방식으로 c-Met의 분해를 유도하는 PROTAC, 화합물 7을 개발하였다. HGF 펩스의 존재 또는 부재 하에, 증가하는 농도의 포어티닙-기반 PROTAC 7(도 3 및 도 8a 참조) 또는 이의 동족 부분입체 이성질체 8(도 3 및 도 8b 참조)로 처리된 MDA-MB-231 세포는 작용제-구동 AKT 인산화를 완전히 억제하는 데에는 대략 10배 더 높은 농도의 부분입체 이성질체의 처리가 필요함을 입증하였다. PROTAC 7 및 부분입체 이성질체 8로 전체 혈청에서 배양되고 처리될 경우, c-Met 과발현 세포주인 GTL16 세포에서 유사한 수준의 AKT 인산화가 관찰되었다. AKT 인산화 억제에 대한 PROTAC 7과 부분입체 이성질체 8 사이의 감소된 효력의 차이는 2개 세포주(GTL16 및 MDA-MB-231) 사이의 신호전달 캐스케이드의 정상 상태 대 작동제로 활성화된 활성화에 기인하는 것으로 보인다. 또한, 포어티닙-기반 PROTAC 7은 GTL16 세포의 증식을 억제에 있어서 이에 상응하는 부분입체 이성질체 8에 비해 2배 이상 강력하며(도 8c), 특히 종양 유전자 중독 환경에서 단백질 분해가 가능한 프로브 개발의 이점을 재차 강조한다. 또한, 세포로부터 WT c-Met의 제거는 비교적 신속하고, MDA-MB-231 세포에서 단백질 레벨을 상당히 감소시키는 데에 단지 6시간의 처리만을 필요로 하며(도 8d), RNA-매개 녹다운 기술에 비해 시간적 이점을 제공하며, 다른 정상적인 세포 활성을 방해할 수 있는 형질감염 시약 또는 외인성 선택 압력에 대한 요구조건을 필요로 하지 않는다.
- [2759] PROTAC의 촉매적 성질을 입증하는 후, 그 효과의 지속 시간을 연구하였다. 세포를 배양 접시로부터 분리되기 전에 DMSO 대조군, 포어티닙-기반 PROTAC 7, 또는 이에 대응하는 부분입체 이성질체 8로 24시간 동안 처리하고, 세포 외 처리 화합물을 씻어 내기 위해 PBS로 세정하고, 새로운 배지 및 새로운 배양 접시에 옮기고, 추가적인 24 또는 48시간의 기간 이후 용해시켰다. PROTAC-처리 세포는 위시아웃 후 48시간까지의 연장된 c-Met 레벨 감소를 나타냈다. 특히, PROTAC 7으로 처리된 세포에서, c-Met 레벨은 위시아웃 후 50배 초과인 유리 VHL 리간드

로 처리함으로써 회복될 수 있었다. 유리 VHL 리간드는 PROTAC 7에 의해 RTK로의 E3 리가아제 채용을 방지하며, 이는 다른 소분자에서 관찰된 바와 같이, PROTAC-처리 세포에서의 지속적인 녹다운은 번역 수준에서의 반응이라기 보다는 세포 내에 남아 있는 PROTAC 7:Met:VHL 복합체를 파괴함으로써(촉매적 작용 방식) 번역 후에 매개된다는 것을 나타낸다. 또한, MDA-MB-231 세포를 PROTAC 7으로 병행 처리하고 유리 VHL 리간드의 용량을 증가시킬 경우, c-Met를 분해하는 PROTAC의 능력이 방해되고, 이는 VHL 채용에 대한 필요성 및 특이성을 추가로 입증한다. 이에 더하여, 포어티닙-기반 PROTAC 7은 전술한 라파티닙-기반 PROTAC과 유사한 방식으로 억제제 유도 보상 신호전달을 또한 방지할 수 있다. GTL16 세포는 부분입체 이성질체 8로 처리된 세포에서의 ERK1/2 인산화에 의해 입증되는 바와 같이(Protac 7 처리 세포에서는 나타나지 않음), 48시간 후 심한 키놈 재배선을 나타낸다.

[2760] RTK가 PROTAC 기술을 통해 분해될 수 있다는 것을 입증하고, 분해 메커니즘이 평가되었다. 우선, 시간에 따른 실시간 qPCR을 수행하여, PROTAC 처리에 대한 c-Met 단백질 레벨의 관찰된 감소가 전사후 레벨에서 발생한다는 것을 입증하였다. 또한, 프로테아좀(에폭소마이신) 또는 유비퀴틴화 캐스케이드(NEDD8-활성화 효소 E1 억제제, MLN-4924)을 억제하는 약제학적 제제와의 병용-치료는 미처리 수준으로 단백질 수준을 회복시킬 수 있었으며, 유비퀴틴화가 c-Met 분해에 결정적일 뿐만 아니라 프로테아좀을 통해 진행된다는 것을 입증하였다. 이에 더하여, RTK는 HSP90-의존적 방식으로 원형질막과 초기 엔도솜 사이에서 순환되는 것 뿐만 아니라 적절한 폴딩을 위해 열충격 단백질(heat shock protein) 90(HSP90) 샤페론(chaperone)에 의존하는 것으로 알려져 있다.

[2761] 이와 같이, PROTAC-매개 분해에 대한 HSP90 억제제 17-AAG(17-N-알릴아미노-17-디에톡시젤다나마이신)의 효과를 탐구하였다. PROTAC 7 및 17-AAG의 병용 치료는 MDA-MB-231 세포주에서 c-Met 단백질 분해에 대한 부가적 효과를 가지며, 이는 HSP90이 별도의 구획에서 PROTAC 7로부터 c-Met을 선점할 수 있고, 이에 의해 세포 내의 총 c-Met의 분해를 향상시킨다는 것을 시사한다. 이전의 연구는 c-Met이 HSP90의 클라이언트 단백질이라는 것과 젤다나마이신 및 17-AAG는 그의 유비퀴틴화 및 프로테아좀에 의존하는 분해를 촉진한다는 것을 밝힌 바 있다.

[2762] 이어서, PROTAC-표적화된 RTK가 세포 표면으로부터 직접 제거되었는지 또는 세포막의 분비 경로의 어떤 지점에서 차단되었는지의 여부를 결정하였다. 세포 표면 비오틴화 분해 분석을 사용하여, VHL 채용은 직접 또는 간접적으로 RTK 내재화를 유도할 수 있다는 것을 시사하며, PROTAC 7이 세포 표면으로부터 c-Met 성숙 형태(145 kDa)의 분해를 유도한다는 것을 입증하였다(도 9a 및 도 9b). 연구진은 공초점 면역형광 현미경으로 PROTAC 7 매개 RTK 내재화를 확인하였다: 미처리 세포는 세포-표면 c-Met 면역형광을 나타내지만 PROTAC 7(도 9c) 또는 HGF 처리 세포는 이전에 기술된 바와 같이 내재화 및 핵둘레 구획에 대한 국소화를 나타낸다. 이러한 핵둘레 구획은 또한 초기 엔도솜 항원 1(EEA1)에 대해 양성으로 변하고, 미처리 세포에서 c-Met 양성인 골지(Golgi) 기관과 구별되는 것으로 보인다(도 12). 이러한 큰 EEA1-양성 소포 유사 구조는 이전에 MDA-MB-231 세포에서 보고된 바 있다. 이는, 공지된 한도 내에서, 내생 RTK의 소분자 유도 내재화의 첫번째 증거를 제공하며, 또한 프로테아좀을 통한 분해 이전의 엔도솜으로 분류하는 것을 제안한다. 흥미롭게도, 예비 소형 간섭 RNA 실험은 이 과정이 클라트린(clathrin)에 의존한다는 것을 시사한다(도 12e).

[2763] 다음으로, 억제에 대한 분해의 이점을 c-Met의 엑손 14 스플라이스 변이체를 발현하는 Hs746T 위암 세포주에서 평가하였다. 엑손 14 스킵핑은 HGF 의존성 내재화 및 후속적인 c-Met의 분해를 촉진하는 내생 E3 리가아제인 Cbl에 대한 막결(juxtamembrane) 도메인 채용 부위(Y1003)가 결여된 c-Met의 발현을 야기한다. 이러한 임상적으로 관련된 돌연변이는, HGF-유도 신호 전달에 대해 자연적으로 발생하는 "스위치 오프(off-switch)"가 더 이상 존재하지 않기 때문에, 연장된 하류 신호전달을 초래한다. 이러한 조절 도메인의 결여는 또한 임의의 다른 분해 신호의 부재시 c-Met 단백질의 고유한 안정성을 증가시킨다. 시클로헥시미드 체이스 실험(도 10a)은 WT c-Met가 4.4시간의 기본 반감기를 갖는 반면, 엑손 14 돌연변이 c-Met의 기본 반감기는 8시간을 초과한다는 것을 나타냈다. HGF 처리는 WT c-Met의 신속한 분해를 야기하지만(도 10a 및 도 10c), 엑손 14-결손 c-Met는 분해하지 않는다(도 10a, 도 10b 및 도 10d); 이러한 내재화/분해의 결여는 엑손 14 돌연변이 c-Met-발현 세포의 세포 증식 및 종양형성을 촉진시키며 지속적인 하류 신호전달을 야기한다(도 10c 및 도 10d).

[2764] 흥미롭게도, PROTAC 7 처리는 엑손 14-결손 c-Met이 주요 천연 기구(즉, HGF)에 의해 분해되지 않는다는 사실에도 불구하고 엑손 14-결손 c-Met의 분해를 유도할 수 있다(도 10a 및 도 10e). PROTAC 7 처리된 엑손 14-결손 c-Met의 분해 반감기는 PROTAC 7 처리된 WT c-Met의 분해 반감기보다 단지 약간 더 길며(각각 4.2시간 대 2.5시간), 이는 각각의 HGF-유도, 천연 분해 속도에서의 광범위한 차이(각각 > 8시간 대 1.66시간)와 대조적이다(도 10b). PROTAC 7이 엑손 14-결손 c-Met를 분해할 수 있다는 사실은 Cbl에서의 이 과정뿐만 아니라 클라트린에서의 과정과 무관하다는 것을 암시한다.

- [2765] 이는 PROTAC에 의한 표적 분해가 억제 단독에 비해 유리할 수 있다는 또 다른 예를 제공하는데, 억제는 키나아제 활성 레벨에서 신호전달을 일시적으로 차단할 수 있지만, 분해만이 도 10f 및 도 10g에서 입증된 바와 같이 수용체 자체에 대한 지속적인 "스위치 오프"를 제공할 수 있기 때문이다. 엑손 14 돌연변이 c-Met를 발현하는 Hs746T 세포에 대한 PROTAC 7의 전처리는 Akt의 HGF 유도 활성화를 감소시킨다. HGF 처리 후 0.5시간에서 이들 세포에서 인산화-Akt의 짧은 상승이 남아 있으며; 그러나 보다 중요한 것은, DMSO-처리 세포(최대 6시간)에서 관찰된 지속적인 신호전달이 PROTAC 7-처리 세포에서는 관찰되지 않는다는 것이다(도 10g). PROTAC를 통한 돌연변이 단백질에 대한 WT 표현형의 복원은 구하는 것은 주목할 만한 것이고, 이러한 접근법이 c-Met의 엑손 14 스플라이스 변이체를 가진 암 환자에서 잠재적으로 유리하다는 것을 증명할 수 있다. PROTAC 치료를 통한 돌연변이 단백질에 대한 WT 표현형의 명백한 복원의 결과로서, 연구진은 엑손 14 돌연변이체 세포에서 면역침강 실험을 통해 c-Met의 PROTAC 7 유도 유비퀴틴화 상태를 조사하고자 하였다. 4시간 동안의 PROTAC 7 처리 후, 면역침강 c-Met는 운반체 대조군 샘플보다 더 큰 정도로 유비퀴틴화된다(도 10h).
- [2766] 또한, Hs746T 용해물은 세포 내 폴리유비퀴틴화된 기질을 풍부하게 하기 위해 탠덤 유비퀴틴 결합 엔터티 1(TUBE1) 면역침강에 도입되었다. PROTAC 7 처리 Hs746T 세포는 운반체 대조군 처리 세포와 비교하여 c-Met의 현저한 TUBE1 농축을 나타낸다(도 10i). 이 실험은 천연 포스포디그론(phosphodegrom)이 결합된 엑손 14 결손 환경에서도 PROTAC 7이 c-Met의 폴리유비퀴틴화를 유도한다는 증거를 제공한다. 본 연구에서 기술된 특정 사례를 넘어 RTK에 대한 PROTAC 매개 분해의 일반적인 적용 가능성이 추론될 수 있지만, 본 연구진은 이 광범위한 단백질 슈퍼 패밀리의 다른 사례뿐만 아니라 PROTAC 접근법을 전체 단백질 유전 정보에 활용하는 더 넓은 고려 사항을 계속 연구할 것이다. 또한, 이러한 "사례 연구"로부터 수집된 표적 단백질의 억제에 대한 분해 유도의 이점은 향후 PROTAC 기반 패러다임에 대한 강력한 토대를 제공한다.
- [2767] 도 11a 내지 도 11d. 정량적 실시간 PCR을 PROTAC 처리(500 nM) 후 표시된 시점에서 수행하였다. 데이터는 베타-튜블린으로 정규화되었다. 도 11b 내지 도 11d 대표적인 웨스턴 블롯 및 병행치료 실험 정량화. 도 11b - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 프로테아좀 억제제 에폭신(500 nM)과 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다. 도 11c - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 네덜화(neddylation) 억제제 MLN-4924(1 μM)와 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다. 도 11d - MDA-MB-231 세포에서 6시간 동안의 HSP90 억제제 17-AAG(1 μM)와 PROTAC 7(500 nM)의 병행치료. 정량화된 데이터는 2회 반복의 평균을 나타낸다.
- [2768] 도 12a 내지 도 12e. c-Met의 HGF 매개 내재화의 대표적인 공초점 현미경 이미지. 도 12a - c-Met에 대한 고정화, 투과화 및 면역염색 이전, 표시된 시간 동안 100 ng/ml HGF로 처리된 MDA-MB-231 세포. 도 12b - 초기 엔도솜 항원 1(EEA1)과의 PROTAC-매개 공동위치를 나타내는 대표적인 공초점 현미경 이미지. c-Met 및 EEA1에 대한 고정화, 투과화 및 면역염색 이전, 표시된 시간 동안 500 nM PROTAC 7로 처리된 MDA-MB-231 세포. 도 12c - p230(트랜스-골지 마커(trans-Golgi marker))와의 c-Met 공동위치를 나타내는 대표적인 공초점 현미경 이미지. 도 12d - 도 9c로부터의 이미지의 정량화. c-Met 면역형광으로 점유된 세포 픽셀의 백분율 및 평균 세포 픽셀 강도는 반점 형성 및 세포 표면 c-Met의 감소를 위한 대응으로 사용되었다. 도 12e - 클라트린 중쇄(CHC) siRNA 실험. MDA-MB-231 세포를 용해 및 면역블로팅 이전, PROTAC 7으로 처리하기 전에 24시간 동안 CHC siRNA로 형질감염시켰다.
- [2769] 시클로헥시미드 펄스-체이스 웨스턴 블롯. 도 13a - MDA-MB-231 세포를 시클로헥시마이드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간-세트 1에서 용해시켰다. 도 13b - MDA-MB-231 세포를 시클로헥시마이드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간-세트 2에서 용해시켰다. 도 13c - Hs746T 세포를 시클로헥시마이드, 이어서 DMSO, PROTAC 7 또는 HGF로 처리하고, 표시된 인큐베이션 시간에서 용해시켰다. 도 13d - c-Met 면역침강반응. Hs746T 세포를 c-Met 면역침강하기 4시간 이전, PROTAC 7을 첨가하기 전에 2 μM 에폭시마이신으로 30분 동안 처리하였다. (WCL = 전체 세포 용해물). 도 13e - Hs746T 세포를 TUBE 1 면역침강 실험 이전, 도 13d에서와 같이 처리하였다.
- [2770] 도 14는 본원에 기술된 바와 같은 예시적인 PROTAC 화합물의 구조(라파티닙-기반(푸란) PROTAC)를 도시한다. 도 14의 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성. 도 15는 도 14의 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성을 도시한다. 도 15a - 1 μM에서의 분해된 HER1 및 HER2의 백분율, 연결기 원자, 연결기 길이(옹스트롬), 연결기 형식 및 E3 리가아제 결합 잔기(ULM)가 표시되어 있다. 도 15b - 표시된 바와 같은 라파티닙-기반 PROTAC에 의한 OVCAR8 세포에서의 HER1의 분해 활성(용량-반응)을 나타낸다.
- [2771] 도 16은 예시적인 라파티닙(푸란)-기반 PROTAC의 구조를 나타낸다(도 16a). 도 16b - 도 16a의 화합물의 분해

활성을 나타내는 웨스턴 블롯. OVCAR8은 세포를 24시간 동안 처리하였다. 지난 5분 동안의 NRG(5ng/mL) 자극. 항-EGFR 토끼(CST), 항-HER2(Santa Cruz Biotechnology) 및 항-튜블린(Sigma-Aldrich)이 단백질 검출에 사용되었다.

[2772] 예시적인 PROTAC 화합물의 분해 활성. 도 17a - 예시적인 라파티닙(페닐)-기반 PROTAC의 구조를 나타낸다. 도 17b - 도 14a의 화합물의 분해 활성을 나타내는 웨스턴 블롯. OVCAR8은 세포를 24시간 동안 처리하였다. 지난 5분 동안의 NRG(5ng/mL) 자극. 항-EGFR 토끼(CST), 항-HER2(Santa Cruz Biotechnology) 및 항-튜블린(Sigma-Aldrich)이 단백질 검출에 사용되었다.

[2773] 표 1 및 표 2는 본원에 기술된 바와 같이 표시된 예시적인 EGFR-PROTAC에 대한 IC50 및 단백질 분해 데이터를 각각 제공한다(도 2 참조). 데이터는 임상적으로 관련된 농도들을 포함하여, 다수의 세포 유형에서 야생형(WT) 및 돌연변이 형태의 EGFR을 억제하고 분해시키는 능력을 나타낸다.

[2774] 표 1. 도 2의 예시적인 EGFR PROTAC에 대한 시간 분해(TR)-FRET 결과. 낮은 IC50 값(낮은 IC50 값(시험 화합물에 의한 반응하는 키나아제 활성 최대 억제의 50%)은 반응하는 단백질에 대한 더 높은 친화도를 나타낸다. 값은 마이크로 몰 단위이고, 1회 이상 측정되는 경우 기하학적 평균값이다.

예 #	EGFR WT IC50(μM)	EGFR Δ19/746/750 IC50(μM)	EGFR T790M IC50(μM)	EGFR Δ19/746/750 T790M IC50(μM)	EGFR 엑손 20NPG IC50(μM)	EGFR L858R IC50(μM)	EGFR L858R/T790M IC50(μM)	EGFR L858R/T790M/C797S IC50(μM)	HER2WT IC50(μM)	HER2 InsYVMA IC50(μM)	HER3 IC50(μM)
1	0.065	0.0021	6.1	0.23	0.014	12	4.5		1.2		
2	0.059	0.0040	7.1	0.51	0.012	>30	3.6		2.3		
3	0.21	0.0055	6.6	0.86	0.024	14	14		1.5		
4	0.045	0.0042	24	0.29	0.0083	22	10		1.8		
5	0.040	0.0041	7.3	0.53	0.011	19	5.4		1.5		
6	0.064	0.0029	2.2	0.23	0.047	8.9	3		0.52		
7	0.058	0.0010	3.4	0.11	0.040	8.5	2.7		0.30		
8	0.089	0.0017	4.8	0.45	0.011	7.2	3.2		1.2		
9	0.027	0.0019	3.9	0.26	0.0049	6.8	3.1		0.59		
10	1.7	3.7	28	3.2	3.5	16	5.5		3.7		
11	0.0084	0.00014	17	0.049	0.00040	>30	3.5		0.19		
12	0.50	0.083	8.2	5.7	0.15	9.1	10		>30		
13	0.76	0.037	>30	5.3	0.13	>30	>30		>30		
14	0.84	0.20	>30	4.4	0.17	>30	7.3		11		
15	0.69	0.14	>30	4.7	0.20	>30	17		19		
17	0.22			0.19		7.2	4.9				
48	0.0047			0.12		3	7				20
66	0.011			0.066		1.2	1.4				6.6
70	>30	>30	11		>30	15	16		>30	19	
71	30	>30	3.1	>30	26	0.12	0.096		>30	13	
72	>30			22		>30	30				>30
73	20	8.1	6.8		9.8	11	14		>30	3.4	
74	>30			>30		>30	10				>30
75	>30			>30		>30	>30				>30
76	17			14		0.36	0.036				8.6
77	24			12		9.1	9.4				>30
78	5.7			5.6		0.25	0.025				25
79	>30			>30		29	7.6				>30
80	4.7			13		4.7	2.2				>30
81	2.4			7.1		8.6	>30				>30
82	3.8			>30		0.77	0.45				>30
83	3			>30		2.5	1.2				>30
84	1.8			5.3		0.68	0.27				>30
85	>30			>30		16	3.9				
86	>30			24		12	2.4				
87	>30			14		15	3.3				
88	>30			3.1		11	9.4				
89	>30			>30		1.6	0.65				>30
90	1.3			3.4		0.74	0.69				29
91	4.3			8.3		4.7	0.66				
92	9.8			3.1		6.2	1.1				
93	11			3.3		3.5	0.53				
94	2.1			1.5		6	1.8				
95	4.2			3.3		6.7	2.2				
96	1.9			2.5		10	4.6				
97	1.5			>30		>30	>30				29
101	0.012			0.069		3.4	3.6				
103	0.59			0.75		>30	23				
104	0.59			0.51		12	8.2				
105	0.97			0.82		>30	24				
106	0.47			1.9		4.9	5.2				
107	0.14			0.6		6.7	6				
108	0.77			0.98		10	7.8				
109	0.18			0.58		6	8.9				
110	0.77			1.8		8.6	12				
254	1.1			5.7		1	0.10				
255	0.58			4.7		0.83	0.14				
256	2.5			6.1		14	1.4				

[2775]

257	5.7			>30	>30	2.7		
258	1.7			4.9	5.9	4		
259	2.1			2.1	3.1	0.55		
260	3.2			>30	20	0.56		
261	2.2			4.9	3.5	0.18		
262	3.7			7.4	0.43	0.25		
263	8.6			12	11	0.79		
264	4.2			24	>30	1.1		
265	3.6			20	27	0.29		
266	10			>30	>30	2.6		
267	30			30	30	1.4		
275	0.66			9.1	0.88	0.069		
276	20			>30	23	29		
277	>30			>30	>30	>30		
278	30			>30	>30	>30		
279	16			>30	29	>30		
280	>30			>30	>30	>30		
281	12			>30	>30	15		
282	12			>30	>30	23		
283	1.2			4.6	2.8	0.82		
284	14			30	>30	12		
285	26				35	17		
286	7.3				0.48	0.17		
287	6.7				0.074	0.016		
288	5.9				6.9	2		
289	1.2				1.7	0.19		
290	1.1				2.7	0.14		
291	14				>60	>60		
292	39				19	11		
293	1.7				4.2	0.64		
294	3.5				0.81	0.17		
295	34				3.1	0.71		
296	1.6				1.5	0.61		
297	1.8				1.8	0.31		
298	1.6				1.4	0.54		
299	0.24				4.6	0.20		
300	2.7				20	3.1		
301	2.8	1.6	0.27		0.24	0.034		
302	>30				0.67	0.32		
303	>30				0.55	0.25		
304	>30				0.092	0.017		
305	2.1				0.0098	0.0013		
306	13	0.38	0.021		0.053	0.016		
307	0.37	3.8	1.8		0.71	0.18		
308	0.12	0.053	0.0021		0.00091	0.00027		
309	0.0072	1.9	5.1		0.12	0.025		
310	0.14	6	8.4		0.11	0.022		
311	0.097	9	4.6		0.065	0.016		
312	0.095	0.17	0.0049		0.00067	0.00035		
313	0.0014	0.0075	0.0016		0.00029	0.00026		
314	0.089	10	5.2		0.098	0.020		
319	0.0042	0.0013	0.0003		0.0023	0.0008		

[2776]

[2777]

표 2. 다양한 세포주에서의 EGFR 단백질의 분해. 예시적인 화합물의 분해(도 2 참조) 데이터는 다음과 같이 분류된다: A: ≤ 50% EGFR 단백질(300 nM와 10 nM 사이 농도의 시험 화합물로 72시간 배양 후 잔존량); B: ≤ 80% 및 > 50% EGFR 단백질(300 nM와 10 nM 사이 농도의 시험 화합물로 72시간 배양 후 잔존량); C: > 80% EGFR 단백질(300 nM 농도의 시험 화합물로 72시간 배양 후 잔존량).

예 #	EGFR-wt MDA-MB-231 또는 MCF7 또는 A549 또는 OVCAR8	EGFR-Δ19 HCC827	EGFR 엑손 20 ASV HeLa*	EGFR L858R/T790M 이중 돌연변이체 H1975	EGFR L858R/T790M/ C797S 삼중 돌연변이체 H520*
1	C		C	C	
2	C		C	C	
3	C		C	C	
4	C		C	C	
5	C		C	C	
6	C		C	C	
7	C		C		
8	C		C		
9	C		C		
10	C		C		
11	C		C		
12	C		C		
13	C		C		
14	C		C		
15	C		C		
16	C		C		
17	C		C		
36		A		C	
41	A	A		B	
42		A			
43	B	B			
44	B	A			
45		A			
46		A			
47	A	A		A	
48	B	A	C	B	
49		A			
50		A			
51	A	A		A	
56				A	
61				A	
64				A	
66	A		B	A	C
69				A	
70				C	
71				C	
72				C	
73				C	
74				C	
75				C	
76				C	C
77				C	
78				C	C
79				C	
80				C	C
81				C	
82				C	
83				C	
84				C	
85				C	
86				C	

[2778]

87				C	C
88				C	
89				C	
90				C	C
91				C	
92				C	C
93				C	C
94				C	
95				C	C
96				C	
97	A		A	B	
98	C				
99	A				
100	C				
101	C		C		
102	C		C		
103	C		C		
104	C		C		
105	C		C		
106	C		C		
107	C		C		
108	C		C		
109	C		C		
110	C		C		
121	C		C		
254				C	C
255				C	B
256				C	C
257				C	C
258				C	C
259				C	C
260				C	C
261				C	C
262				C	C
263				C	
264				C	
265				C	C
266				C	C
267				C	C
268				C	
269				C	
270				C	
271				C	
273				C	
275	C			C	B
276				C	
277				C	
280					C
283					C
284					C
289					C
290					B
291					C
294					C
295					C
296					C
297					B

[2779]

298					C
299					C
300					C
301					C
302					A
303					A
304	C				A
305					C
306					A
307					A
308					B
309					C
310					B
311					B
312					B
313	C				A
314					C
319					A
320	A				
324	A				
325	A				
326	A				
327	C				
328	A				
329	C				
330	B				
331	A				
332	A				
333	B				
334	B				
335	B				
336	C				
338	B				
350	C				
351	C				

[2780]

[2781]

본원에 기술된 특정 구현예 또는 본원에 기술된 임의의 구현예의 조합에서, 본원에 기술된 화합물은 약 1 pM 미만, 약 1 pM 내지 약 1 nM, 약 1 nM 내지 약 1 μM, 또는 약 1 μM 내지 약 1 mM의 RTK 활성화(예를 들어, EGFR 활성화)에 대한 IC50(최대 억제 농도의 절반값)을 갖는다. 추가의 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 약 1 pM 내지 약 100 μM, 약 10 pM 내지 약 100 μM, 또는 약 100 pM 내지 약 100 μM의 IC50을 갖는다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 약 1 pM 내지 약 1 μM, 약 10 pM 내지 약 1 μM, 또는 약 100 pM 내지 약 1 μM의 IC50을 갖는다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 약 1 nM 내지 약 1 μM, 약 10 nM 내지 약 1 μM, 또는 약 100 nM 내지 약 1 μM의 IC50을 갖는다. 특정 구현예에서, IC50은 본원에 기술된 TR-FRET 방법에 의해 결정된다.

[2782]

본원에 기술된 추가의 특정 구현예 또는 본원에 기술된 임의의 구현예의 조합에서, 본원에 기술된 화합물은, 약 300 nM 내지 약 10 nM의 사이 농도의 시험 화합물로의 72시간 배양 후 약 ≤ 50%의 RTK 단백질 잔존량; 약 300 nM 내지 약 10 nM의 사이 농도의 시험 화합물로의 72시간 배양 후 약 ≤ 80% 내지 약 > 50%의 RTK 단백질 잔존량; 300 nM 농도의 시험 화합물로의 72시간 배양 후 약 > 80%의 RTK 단백질 잔존량을 나타낸다. 특정 구현예에서, 분해는 본원에 기술된 바와 같은 시험관 내 분해 분석으로 결정된다. 특정 구현예에서, 시험관 내 분해 분석은 OVCAR8, HCC827, HeLa, H1975, 또는 H520 세포로부터 선택되는 세포주에서 결정된다.

[2783]

본원에 기술된 바와 같이, PROTAC은 활성 수용체 티로신 키나아제의 분해를 유도할 수 있다는 것과 EGFR 및 c-Met의 다수의 돌연변이체를 포함하는 3개의 별도의 RTK-EGFR, HER2, 및 c-Met의 성공적인 분해의 사례를 제공할 수 있음을 처음으로 입증하였다. 분해는 몇 가지 주요 방식으로 억제에 대한 이점을 제공할 수 있다. 대부분의 경우, 분해할 수 있는 화합물은 단지 억제하는 유사한 화합물보다 낮은 농도에서 하류 신호전달 및 세포 증식을 억제한다. 또한, 분해는 이전에 EGFR, HER2 및 c-Met 억제제로 관찰된 키움 재배선의 감소로 입증된 신호전달의 더 지속적인 감소 뿐만 아니라, 심지어 위시아웃 이후 반응의 연장된 지속기간을 제공한다. 또한, PROTAC은 자연적인 "스위치 오프"를 피하기 위해 돌연변이되는 단백질을 처리할 수 있다. 본 발명은 PROTAC의 잠재적인 단백질 표적(막 횡단 단백질 포함)을 크게 확장하며, RTK에 대한 VHL의 채용이 성장 인자에 대한 반응과 유사한 방식으로 막으로부터 이러한 부류의 표적 단백질을 효과적으로 제거할 수 있음을 입증한다. 분해가 억제만으로 활용되는 동일한 물리화학적 성질을 지닌 불활성 부분입체 이성질체 화합물을 사용하는 제어 실험은 이러한 약리학적 양상의 잠재적 이점을 강조한다.

[2784] **예시적인 방법**

[2785] **EGFR 단백질 분해 분석**

[2786] 플래그 표시된 EGFR(엑손 20 삽입체), 모 HeLa 세포(야생형 EGFR), NCI-H1975 세포(EGFR: L858R, T790M 이중 돌연변이), 및 A549 세포(야생형 EGFR)로 안정적으로 형질감염된 HeLa 세포 또는 H520 세포를 스크리닝하였다.

[2787] 적절한 형태의 EGFR을 발현하는 세포를 6-웰 플레이트(웰 당 300,000 세포)에 시딩하고, 밤새 플레이트에 부착시켰다. 화합물(2배 농도)을 각 웰의 배지와 동일한 배지의 부피로 첨가하여 3 μM , 1 μM , 0.3 μM , 0.1 μM , 0.03 μM 의 최종 농도를 DMSO 대조군과 함께 수득하였다. 세포를 24시간 동안 화합물로 배양하였다. 배지를 제거하고 프로테아제 억제제 콕테일(Thermo Scientific)이 보충된 400 μl 용해 완충액(Cell Signaling Technology)을 첨가하기 전, 세포를 수확하기 위해 빙냉 인산 완충 식염수(PBS)로 세포를 1회 세척하였다. 세포를 플레이트로부터 긁어내고 세포 용해물을 에펜도르프(Eppendorf) 튜브로 옮긴 다음 10,000 rpm에서 10분 동안 단일 회전으로 정화시켰다. 로딩 완충액(Invitrogen) 및 환원제(Invitrogen)를 첨가하기 전, 각 용해물의 단백질 농도를 측정하였다(BCA 키트, Thermo Scientific). 각 용해물의 10 μg 단백질을 SDS/PAGE 겔 상에 로딩하고 165 V에서 2시간 동안 작동시켰다. PVDF 막(iBlot2, Thermo Fisher Scientific)으로 이송시킨 후, 막을 0.1% Tween-20(TBS-T)을 함유하는 트리스-완충 식염수로 차단하고, 1시간 동안 5% 분말화 우유를 보충하였다. 이어서, 막을 3% 소 혈청 알부민(BSA) 함유 TBS-T에서 EGFR 및 튜블린(로딩된 대조군) 일차 항체로 4°C에서 밤새 검출하였다. 3% 소 혈청 알부민(BSA) 함유 TBS-T에서 2차 항체로 배양하기 전, 막을 TBS-T로 3회 세척하고 실온에서 1시간 동안 배양하였다. TBS로 추가로 3회 세척한 후, 관심 단백질 막이 Chemidoc(Bio-Rad)를 사용하는 효소-결합 화학발광(ECL)에 의해 검출되었다.

[2788] EGFR 삼중 돌연변이(L858R, T790M, C797S)를 안정적으로 발현하는 H520 세포(ATCC: #HTB-182)를 웰 당 100,000 세포들의 밀도로 12-웰 플레이트에서 1 ml 배지에 시딩하였다. 화합물 첨가 전, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 밤새 배양하였다. DMSO 중 10 mM 화합물 스톱을 DMSO에서 연속적으로 희석하여 다음의 스톱 농도를 제공하였다: 1, 0.3, 0.1, 0.03 및 0.01 mM. DMSO 운반체 대조군과 함께 각각의 화합물 희석액의 적절한 부피를 배지에 첨가하여 2배수의 화합물 용액을 제공하였다. 이어서, 1 ml의 각 화합물 용액을 12-웰 플레이트에 적절한 웰에 첨가하여 다음의 최종 화합물 적정량을 세포 상에 제공하였다: DMSO, 1, 0.3, 0.1, 0.03 및 0.01 μM . 화합물 첨가 후, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다. 화합물 처리의 마지막으로, 세포를 빙냉 인산 완충 식염수(PBS)로 1회 세척하고 용해 용액(Pierce™ 프로테아제 억제제(#A32953, Thermo Fisher Scientific, TFS)로 보충된 1x 용해 완충액, Cell Signaling Technologies(CST #9803))으로 처리하였다. 용해물을 수집하고 10K rpm으로 10분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 단백질 정량화(Pierce™ BCA 키트, TFS #23225) 및 웨스턴 분석을 위해 상청액의 특정 부피를 회수하였다. EDTA 및 환원제를 보충한 로딩 완충액을 각각의 상청액에 첨가하였다. 상청액의 특정 부피(단백질 분석에 의해 결정됨: 샘플 당 1 내지 5 μg 단백질 로딩)를 NuPAGE™ 4 내지 12% 비스-트리스 겔(TFS)에 로딩하였다. 샘플을 MOPS 실행 완충액에서 2시간 동안 165 V로 수행한 다음 건조 블로팅 시스템(iBlot2, TFS)을 사용하는 PVDF 블로팅 멤브레인으로 옮겼다. 막을 Tween, 0.1%(TBST) 5% 무지방 건조 우유(AmericanBio)로 보충된 트리스-완충 식염수로 차단하였다. 차단에 이어서, 막을 TBST로 1회 세척하였다. 각각의 막을 절단하여 EGFR 및 튜블린에 대한 별도의 염색을 가한 후, 3% BSA 함유 TBST에서 각각 1:1000 및 1:5000로 희석된 적절한 일차 항체(EGFR, L858R 돌연변이 CST, #3197; β -튜블린, CST #2128)를 첨가하고, 막을 4°C의 용기에서 밤새 배양하였다. 3% BSA 함유 TBST 중 이차 항체(1:10000, 항-토끼 HRP-연결, CST #7074)를 첨가하기 전, 막을 TBST로 3회 세척하고 1시간 동안 실온에서 배양하였다. 이어서 막을 TBS로 3회 세척하고, 현상제(SuperSignal West Femto, TFS)에 5분간 노출시켜 신호를 발색시켰다. 그런 다음, BioRad Chemidoc를 사용하여 막을 즉시 촬영하였다.

[2789] EGFR 삼중 돌연변이(L858R, T790M, C797S)를 안정적으로 발현하는 H520 세포를 웰 당 100,000 세포들의 밀도로 12-웰 플레이트에서 1 ml 배지에 시딩하였다. 화합물 첨가 전, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 밤새 배양하였다. 분해 분석에 대한 바와 같이 작업 스톱 농도를 제조하였다. 1 ml의 적절한 화합물 용액 또는 DMSO 운반체 대조군을 12-웰 플레이트의 적절한 웰의 1 ml 배지에 첨가하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 2시간 동안 배양하였다. 화합물 처리 후, 분해 분석에 사용된 방법과 동일한 방법을 사용하여 세포를 수확하였다. 웨스턴 분석은, 사용된 일

차 항체가 각각 1:1000 및 1:5000로 희석된 3% BSA 함유 TBST로 희석된 인산 EGFR Y1068(CST #2234) 및 β -튜블린(CST #2128)이라는 것을 제외하고, 분해 분석에 대해 수행된 방법과 일치하는 방법으로 수행되었다.

[2790] **세포 증식 억제 분석**

[2791] 적절한 형태의 EGFR을 발현하는 세포를 96-웰 플레이트(웰 당 2000 세포)에 시딩하고, 밤새 플레이트에 부착시켰다. 화합물(2배 농도)을 각 웰의 배지와 동일한 배지의 부피로 첨가하여 DMSO 대조군과 함께 10 μ M 상단 농도와 3배 희석된 9-점 농도 반응 곡선을 얻었다. 세포를 72시간 동안 화합물로 배양하였다. Cell-titre Glo® 시약(Promega)을 각각 웰에 첨가하고 30분 동안 배양하고, 이어서 발광 신호를 Cytation 플레이트 판독기(BioTek)를 사용하여 판독하였다. 각각의 화합물 농도에 대한 발광 값을 DMSO 운반체 대조군에 대해 정규화하고 데이터를 GraphPad Prism을 이용하여 플로팅하고 곡선 피팅하였다.

[2792] **ERBB 키나아제에 대한 TR-FRET 분석**

[2793] 모든 화합물 및 PROTAC을 100% DMSO를 사용하여 3배 증분으로 연속적으로 희석한 후, 완충액 A(50 mM HEPES, pH 7.5, 50 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 및 0.1% Pluronic F-68)를 사용하여 중간 10배 희석을 수행하였다. 이어서, 2 μ L의 연속적으로 희석된 화합물 또는 PROTAC을 Integra Viaflo96을 사용하여 흑색 384-웰 프록시플레이트(PerkinElmer, #6008260)로 옮겼다. 다음으로, 완충액 A 중 10 μ L의 단백질 키나아제를 분석 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고 10분 동안 화합물로 예비-배양하였다. 이어서, 키나아제 반응을 완충액 A 중 3 mM ATP 및 30 μ M 플루오레세인-표지 Poly-GluTyr(Thermo Fisher, #PV3610) 함유 5 μ L 기질 혼합물의 첨가로 개시하고, 실온에서 10분 동안 진행시켰다. 반응물에 완충액 A 중 5 nM LanthaScreen® Tb-pY20 항체(Thermo Fisher, #PV3552) 및 40 mM EDTA를 함유하는 5 μ L 혼합물을 첨가하여 급냉시켰다. 이어서 340/20 nm 대역 통과 필터를 통한 여기 및 490/10 nm(공여자)와 520/25(nm)(수용자) 대역 통과 필터를 통한 방출을 통해 Synergy2(Biotek Instruments, Winooski, VT)를 사용하여 분석 플레이트를 판독하였다. 각각의 15 μ L 반응에 사용된 최종 키나아제 농도는 다음과 같다: 0.2 nM EGFR 엑손 20NPG(SignalChem, #E10-132GG), 0.1 nM 야생형 EGFR(BPS Bioscience, #40187), 0.3 nM EGFR L858R/T790M/C797S(BPS Bioscience, #40351), 0.1 nM EGFR L858R(BPS Bioscience, #40189), 0.4 nM L858R/T790M(BPS Bioscience, #40350), 1 nM EGFR Del19(SignalChem, #E10-122JG), 10 nM EGFR Del19 T790M(SignalChem, #E10-122KG), 0.3 nM Her2(BPS Bioscience, #40230), 15 nM Her2 InsYVMA(SignalChem, #E27-13BG).

[2794] **실험 모델 및 대상체 세부사항**

[2795] MDA-MB-231, SKBr-3, HCC-827, 및 H1975 세포는 아메리칸 타입 컬처 컬렉션(American Type Culture Collection, ATCC)로부터 입수하였다. OVCAR8 세포는 Joyce Liu(다나 파버 암 연구소)로부터 기증받았다. H3255 세포는 Katerina Politi(예일 대학교)로부터 기증받았다. 전술한 세포주 모두를 10% 소태아혈청(FBS) 및 1% 페니실린 스트렙토마이신 함유 RPMI-1640(1X) 배지에서 배양하고, 37° C, 5% CO₂의 가습 배양기에서 성장시켰다. GTL-16 세포는 F. Maina(Developmental Biology Institute of Marseille-Luminy)로부터 기증받았고, 이를 10% FBS 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 함유 RPMI-1640 배지에서 유사하게 성장시켰다. 엑손 20-삽입체 EGFR 안정 세포주를 생성하기 위해, HeLa 세포(ATCC)를 렌티바이러스 포유류 발현 벡터 pD2119-EFs-3xFLAG-EGFR-Exon20ins (DNA 2.0으로부터 구매함)로 형질전환시키고, 10% FBS 함유 돌베코(Dulbecco) 변형 이글(Eagle) 배지(DMEM)에서 2 μ g/ml 푸로마이신으로 선택하였다. 이 벡터는 엑손 20의 767 ASV 복제를 포함한다.

[2796] **면역블로팅**

[2797] 세포를 특정 시간 동안 표시된 농도의 PROTAC 또는 이에 상응하는 부분입체 이성질체로 처리하고, 이어서 용해 완충액(25 mM 트리스.HCl, pH 7.5, 1% NP-40 및 0.25% 디옥시코레이트 함유, 10 mM 파이로인산 나트륨, 20 mM β -글리세로포스페이트, 10 mM 불화 나트륨, 1 mM 오르토바나데이트 나트륨, 0.1 mM 페닐아르신 산화물, 10 μ g/ml 류펩틴, 10 μ g/ml 펩스타틴 A, 30 μ g/ml 베스타틴, 0.3 트립신 억제제 단위/ml 아프로티닌 및 1 mM PMSF) 내에서 수확하였다. 4° C에서 16,000 xg로 10분 동안 원심분리하여 불용성 물질을 펠렛화한 후, 상청액의 단백질 농도를 BCA 분석(Thermo Fisher Scientific)으로 정량화하였다. 단백질 샘플을 8% SDS-PAGE로 분석하고, 전기영동으로 니트로셀룰로오스로 옮기고, 위에 열거된 항체로 프로브하였다. 면역블롯은 향상된 화학발광법을 사용하여 진행되었고 Bio-Rad Chemi-Doc MP Imaging System을 사용하여 시각화되었으며, Image Lab v.5.2.1 소프트웨어(Bio-Rad Laboratories)로 정량화되었다.

[2798] **세포 증식 분석**

- [2799] 나타낸 바와 같이 세포의 PROTAC 또는 부분입체 이성질체 처리 후, 배양 배지를 330 $\mu\text{g/ml}$ MTS(Promega Corp., Madison, WI) 및 25 μM 페나진 메토술페이트(Sigma, St. Louis, MO)로 보충하고 37°C에서 배양하였다. Wallac Victor² 플레이트 판독기(Perkin-Elmer Life Sciences, Waltham, MA)를 사용하여 490 nm에서 배지의 흡광도를 측정함으로써 포르마잔 유도체로의 MTS의 미토콘드리아 감소를 모니터링하였다. Prism v7.0 소프트웨어(GraphPad 소프트웨어)를 사용하여 데이터 분석 및 통계를 수행하였다.
- [2800] **세포 표면 비오틴화 분해 분석**
- [2801] MDA-MB-231 세포의 세포 표면으로부터 c-Met의 제거를 측정하기 위한 프로토콜은 Joffre 등으로부터 차용되었다(Joffre 등, 2011). 세포를 전체 혈청에 플레이팅하고, 부착시키고, 16시간 동안 무혈청 RPMI-1640으로 전환시켰다. 이 시간 후, 세포를 얼음 위에 배치시키고 얼음으로 냉각된 1X PBS-CM(0.1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂)으로 2회 세정하고 PBS-CM으로 4°C에서 5분 동안 배양하였다. PBS-CM을 흡인하고, 이 시점에서, 세포를 4°C에서 30분 동안 약하게 흔들며 0.5 mg/ml의 세포 막 불투과성 시약인 EZ-연결 술포-NHS-SS-비오틴으로 표시하였다. 이 단계는 모든 세포 표면 단백질의 공유 표시를 가능하게 하였다. 다음의 모든 단계는 4°C에서 수행되어 전술한 단백질의 수송을 방지하였다. 이어서 세포를 얼음으로 냉각된 PBS-CM으로 2회 세정하고, 과량의 비오틴을 4°C에서 15분 동안 약하게 흔들며 트리스-글리신 완충액(100 mM 트리스 pH 8.0, 150 mM NaCl, 0.1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂ 10 mM 글리신, 1% BSA)으로 급냉시켰다. 그런 다음, 세포를 HGF(100 ng/ml) 또는 PROTAC(500 nM)를 함유한 따뜻한 무혈청 RPMI-1640 배지로 옮기기 전, 얼음으로 냉각된 PBS-CM으로 3회 행구고, 표시된 시간 동안 37°C의 가습 배양기에 두었으며, 이 시점에서, 세포를 1X 프로테아제 억제제(Roche)로 보충된 용해 완충액(50 mM 트리스, pH 7.5, 100 mM NaCl, 10% 글리세롤, 1% NP-40, 1 mM EDTA)으로 용해시켰다. 용해물을 4°C에서 14,000 x g로 10분 동안 회전시키고, 단백질 함량을 BCA 분석으로 측정하였다. 단백질 용해물을 정규화하고, 약하게 회전시키면서, 4°C에서 2시간 동안 예비-평형화된 NeutrAvidin 아가로오스 비드 상에 나누었다. 비드를 세척 완충액(100 mM 트리스, pH 7.5, 300 mM NaCl, 및 1% 트리톤 X-100)으로 3회 세척하고 2X 용리 완충액(62.5 mM 트리스, pH 6.8, 3% SDS, 10% 글리세롤, 0.02% 브로모페놀 청색, 160 mM DTT)에 재현탁시켰다. 95°C에서 5분 동안 가열함으로써 단백질을 비드로부터 용리시키고 상청액을 SDS-PAGE 겔 상에서 작동시켜 세포 표면 c-Met 단백질의 존재에 대해 평가하였다. 전체 세포 용해물은 NeutrAvidin 비드 상에 로딩된 용해물을 지칭하고, 이로서 총 c-Met 단백질을 나타낸다.
- [2802] **시클로헥시미드 체이스 분석**
- [2803] MDA-MB-231 세포를 6-웰 접시에 3 x 10⁵ 세포로 플레이팅하고, 부착시키고, 16시간 동안 무혈청 RPMI-1640으로 전환시켰다. 이어서, 세포를 HGF(100 ng/ml), PROTAC(500 nM) 또는 운반체를 첨가하기 전, 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 시클로헥시미드(Sigma)로 1시간 동안 전처리하였다. 표시된 시점에서, 세포를 즉시 얼음 위에 놓고, PBS로 행구고, 용해시키고, 끓였다.
- [2804] **면역형광 현미경**
- [2805] MDA-MB-231 세포를 12 mm 둥근 커버슬립 위에 1 x 10⁵ 세포/ml의 밀도로 플레이팅하고, 밤새 배양하고, > 12시간 동안 무혈청 배지로 전환한 후, PBS로 세척하기 전, 500 nM PROTAC 7 또는 100 ng/ml HGF로 표시된 시간 동안 처리했다. 세포를 실온에서 20분 동안 4% 포름알데히드로 고정시키고, 얼음으로 냉각된 PBS로 세척하고, 투과화하고, 30분 동안 PBS 중 0.25% 트리톤 X-100/1% BSA로 차단시켰다. 고정된 세포를 c-Met 항체(1:3000 희석, Cell Signalling #8198)로 1시간 동안 배양하고, 5분 동안 PBS로 3회 세척한 후, Alexa Fluor-488 접합 항-토끼 항체(1:1000 희석, ThermoFisher A-11008)로 1시간 동안 배양하고, PBS로 5분 동안 3회 세척하고, DAPI를 함유하는 벡터셀드에 장착하였다. Zeiss Axio Observer Z1 반전현미경 상에서 영상화되었다.
- [2806] **siRNA 실험**
- [2807] siRNA(10 μM 스톡 용액의 4 μL , 40 pMol)를 Opti-MEM 배지(150 μL)로 희석한 후 리포펙타민 RNAiMAX 용액(Opti-Mem 중 150 μL 중 9 μL)에 첨가하고, 10분 동안 배양한 후 약 80% 증식도에서 MDA-MB-231 세포에 첨가하였다. 다음날, 형질감염된 세포를 플레이팅하고 전술한 바와 같은 실험에 사용하였다.
- [2808] **면역침강 실험**
- [2809] Hs746T 세포(2.5 x 10⁶)을 10 cm 접시에 시딩하고, 부착시키고, 16시간 동안 무혈청 DMEM 배지로 전환시켰다.

이 시간 후, 세포를 2 uM 에폭시마이신으로 37°C에서 30분 동안 전처리하였다. 전처리 후, 10 cm의 플레이트를 1 uM 7 또는 운반체로 37°C에서 4시간 동안 처리하고, 이후 이를 얼음 위에 놓고, 얼음으로 냉각된 1X PBS로 2회 세정하고, 5 mM 1,10-페난트론 일수화물, 10 mM N-에틸말레이미드, 20 uM PR-619, 및 1X cOmplete 프로타제 억제제 콕테일(Roche)을 함유하는 500 uL의 변형된 1X RIPA 완충액(25 mM 트리스-HCl pH 7.6, 150 mM NaCl, 1% NP-40, 1% 디옥시코레이트 나트륨, 0.1% SDS)으로 용해시켰다. 용해물을 4°C에서 14,000 x g로 10분 동안 회전시키고, 단백질 함량을 BCA 분석으로 측정하였다. 단백질 용해물을 정규화하고 500 ug의 용해물을 네이키드 단백질 A-Sepharose 4B 비드(시그마) 상에 나누고, 약하게 회전시키며 4°C에서 1시간 동안 예비-세정하였다. 이 1시간 배양 후, 샘플을 4°C에서 3,000 x g로 2분 동안 회전시키고, 정규화시키고, 예비-세정된 용해물을 순차적으로 5 ug의 Met(CST, #8198) 항체와 결합된 단백질 A-Sepharose 4B 비드 상에 로딩하였다. MET가 4°C에서 2시간 동안 Hs746T 용해물로부터 면역침강된 후, 샘플을 4°C에서 3,000 x g로 2분 동안 회전시키고, 풀다운 효율을 평가하기 위해 유량(flow-thru)을 수집하였고(도 S6d 참조), 비드를 얼음으로 냉각된 용해 완충액으로 1회 세척하고, 얼음으로 냉각된 1X TBS-T(137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 19 mM 트리스-HCl pH 7.5, 0.02% Tween-20)로 3회 세척하였다. 비드는 5% BME를 함유하는 1X LDS 샘플 완충액에 재현탁되었다. 면역침강 단백질을 95°C에서 5분 동안 가열함으로써 비드로부터 용리시키고, 상청액을 SDS-PAGE 겔 상에서 실행하여 면역침강된 총 Met(CST, #3127)뿐만 아니라 유비퀴틴화된 Met(CST, #3936)의 존재에 대해 평가하였다. 전체 세포 용해물은 단백질 A-Sepharose 비드 상에 로딩된 정규화된 입력 용해물을 지칭한다.

[2810] **TUBE1 면역침강 실험**

[2811] TUBE1 면역침강 실험은 1 mg의 Hs746T 용해물이 사용되고 샘플당 20 uL TUBE1 아가로스(LifEsensors) 수지에 로딩되는 것을 제외하고는, 전술한 섹션(면역침강 실험)에 기술된 바와 동일한 방법으로 수행되었다.

[2812] **본 발명의 구현예**

[2813] 본 발명은 다음의 구체적인 구현예를 포함한다. 다음의 구현예는, 특정된 바와 같은 구현예에서 기술되는 모든 특징을 포함할 수 있다. 적용 가능한 경우, 다음의 구현예는 또한 임의의 진행형 구현예에 기술된 특징을 포괄적으로 또는 대안적으로 포함할 수 있다.

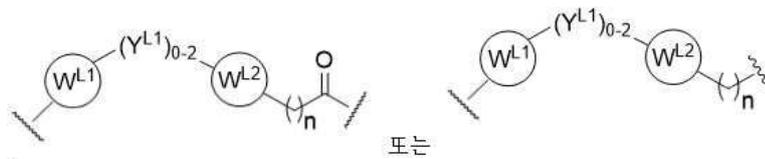
[2814] 특정 양태에서, 본 발명은 다음의 화학적 구조를 갖는 이작용성 화합물을 제공한다: PTM-연결기-ULM, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상 이성질체, 입체 이성질체, 용매화물, 다형체 또는 전구약물, 여기에서: ULM은 E3 유비퀴틴 리가아제를 결합시키는 소분자 E3 유비퀴틴 리가아제 결합 잔기이고; PTM은 잔기를 표적화하는 소분자 수용체 티로신 키나아제(RTK) 단백질이며, PTM은 적어도 하나의; 연결기(L)는 ULM 및 PTM을 공유 결합시키는 결합 또는 화학적 잔기이다.

[2815] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, ULM은 본원에서 기술되고 예시된 바와 같은 폰 히펜-린도우, 세레블론, 마우스 이중-분 동족체2 및 IAP로 이루어진 군으로부터 선택되는 E3 리가아제 단백질을 결합시키는 잔기이다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 전술한 화합물은 본원에서 기술된 바와 같은 화학식 I 내지 XVII의 임의의 구조 및 전술한 모든 변형을 포함하는 PTM을 포함한다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, PTM은 본원에서 기술된 바와 같은 결합 또는 화학적 연결기 잔기인 연결기를 통해 ULM에 결합된다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기는 화학식 I 내지 XVII에 대해 기술한 바와 같은 R기를 통해 PTM에 결합된다.

[2816] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 PTM을 ULM에 결합시키는 본원에 기술된 바와 같은 구조를 갖는 연결기(L) 잔기를 포함한다. 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기는 다음의 화학식으로 대표되는 화학적 구조 단위를 포함한다: $-(A^L)_q-$, 여기에서: $(A^L)_q$ 는 ULM, PTM 잔기, 또는 이들의 조합 중 적어도 하나에 연결되는 기이고; q는 1 이상의 정수이고; 각각의 A^L 은, 결합, CRL1RL2, O, S, SO, SO2, NRL3, SO2NRL3, SONRL3, CONRL3, NRL3CONRL4, NRL3SO2NRL4, CO, CRL1=CRL2, C≡C, SiRL1RL2, P(O)RL1, P(O)ORL1, NRL3C(=NCN)NRL4, NRL3C(=NCN), NRL3C(=CN2)NRL4, 0-6 RL1 및/또는 RL2기로 선택적으로 치환된 C3-11 시클로알킬, 0-6 RL1 및/또는 RL2기로 선택적으로 치환된 C3-11 헤테로시클릴, 0-6 RL1 및/또는 RL2기로 선택적으로 치환된 아릴, 0-6 RL1 및/또는 RL2기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군(여기에서 RL1 또는 RL2는 각각 독립적으로 또 다른 기에 연결되어 시클로알킬 및/또는 0-4 RL5기로 선택적으로 치환된 헤테로시

클릴 잔기를 형성함)으로부터 독립적으로 선택되고; RL1, RL2, RL3, RL4 및 RL5는 각각 독립적으로, H, 할로, C1-8 알킬, OC1-8 알킬, SC1-8 알킬, NHC1-8 알킬, N(C1-8 알킬)2, C3-11cyclo 알킬, 아릴, 헤테로아릴, C3-11 헤테로시클릴, OC1-8 시클로알킬, SC1-8 시클로알킬, NHC1-8 시클로알킬, N(C1-8 시클로알킬)2, N(C1-8 시클로알킬)(C1-8 알킬), OH, NH2, SH, SO2C1-8 알킬, P(O)(OC1-8 알킬)(C1-8 알킬), P(O)(OC1-8 알킬)2, CC-C1-8 알킬, CCH, CH=CH(C1-8 알킬), C(C1-8 알킬)=CH(C1-8 알킬), C(C1-8 알킬)=C(C1-8 알킬)2, Si(OH)3, Si(C1-8 알킬)3, Si(OH)(C1-8 알킬)2, COC1-8 알킬, CO2H, 할로젠, CN, CF3, CHF2, CH2F, NO2, SF5, SO2NHC1-8 알킬, SO2N(C1-8 알킬)2, SONHC1-8 알킬, SON(C1-8 알킬)2, CONHC1-8 알킬, CON(C1-8 알킬)2, N(C1-8 알킬)CONH(C1-8 알킬), N(C1-8 알킬)CON(C1-8 알킬)2, NHCONH(C1-8 알킬), NHCON(C1-8 알킬)2, NHCONH2, N(C1-8 알킬)SO2NH(C1-8 알킬), N(C1-8 알킬)SO2N(C1-8 알킬)2, NH SO2NH(C1-8 알킬), NH SO2N(C1-8 알킬)2, NH SO2NH2 이다.

[2817] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 연결기(L)은 다음으로부터 선택되는 화학적 구조를 갖는다:



[2818]

[2819] 여기에서, W^{L1} 및 W^{L2} 는 각각 독립적으로, 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 R^0 로 선택적으로 치환된 4 내지 8원 고리(각각의 R^0 는 독립적으로 H, halo, OH, CN, CF₃, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알킬, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알콕시이거나, 2개의 R^0 기는 이들이 부착되는 원자와 함께 취해져 0 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 8-원 고리 시스템을 형성하고; Y^{L1} 은 각각 독립적으로, 결합, (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알킬(선택적으로 하나 이상의 C 원자는 0로 대체됨); 또는 (선형, 분지형, 선택적으로 치환된) C₁-C₆ 알콕시이고; n은 0 내지 10이고; 점선은 PTM 또는 ULM 잔기에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[2820] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 1 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 포함하는 아릴 또는 페닐로 선택적으로 치환된 폴리에틸렌기인 연결기(L)을 포함한다.

[2821] 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 화합물은 유사체, 유도체, 염, 전구약물, 다형체, 유사체, 유도체, 및 이의 중수소화된 형태를 포함하는 화합물 1 내지 화합물 351(도 2)로부터 선택되는 구조를 갖는다. 추가적인 양태에서, 본 명세서는 화합물 1 내지 화합물 351(도 2) 중 적어도 하나의 유효량 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 치료 조성물을 제공한다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 조성물은 부가적인 생리활성제, 또는 본원에서 기술된/기술되거나 예시된 바와 같은 또 다른 PROTAC 화합물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 임의의 양태 또는 구현예에서, 부가적인 생리활성제는 항암(즉, 항종양) 또는 소염제이다. 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기술된 PROTAC 화합물은 항종양 제제와 함께 병용 투여(함께 또는 개별적으로)된다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 항종양 제제는 항-PD1 또는 항-PD-L1 항체이다. 일 양태에서, 본 명세서는 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 부가적인 생리활성제, 예를 들어 항종양 제제의 유효량을 포함하는 병용 투여를 위한 치료 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 유효량, 및 부가적인 생리활성제의 유효량은 별도의 용기에 포함된다.

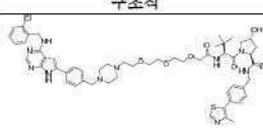
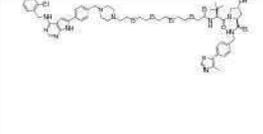
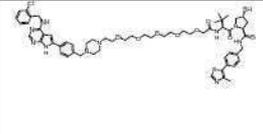
[2822] 일 양태에서, 본 명세서는 대상물의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 본원에서 기술된 바와 같은 화합물 중 적어도 하나의 유효량을 포함하는 조성물을 제공한다. 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 수용체 티로신 키나아제, 예를 들어, EGFR, c-MET, HER1-3, 또는 VEGFR의 과발현 또는 과활성과 연관된다. 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이다. 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐의 편평 상피암, 결장암 및 항문암, 교아세포종, 및 두경부의 상피 종양, 건선, 습진 및 동맥 경화증 또는 이들의 조합 중 적어도 하나이다.

[2823] 추가적인 양태에서, 본 명세서는 대상체에서 수용체 티로신 키나아제(RTK) 관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 본원에 기술된 유효량의 적어도 하나의 화합물, 또는 이를 포함하는 치료 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하되, 적어도 하나의 화합물 또는 조성물은 RTK 연관 질환 또는 장애의 적어도 하나의 증상을 완화시키는 데에 효과적이다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, RTK 연관 질환 또는 장애는,

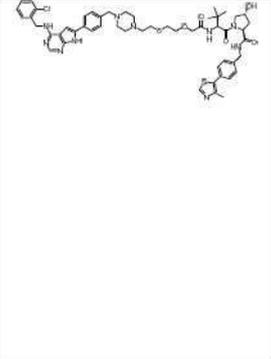
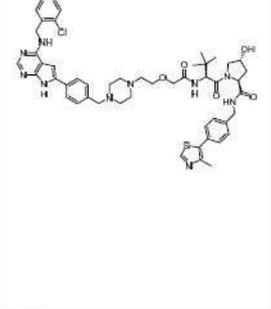
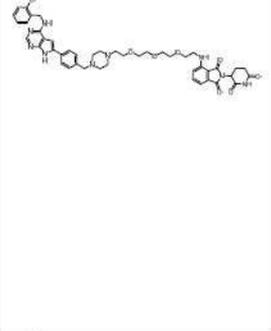
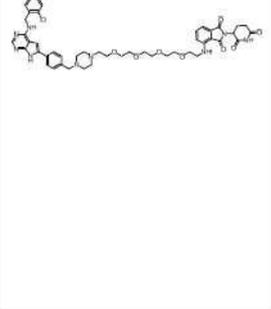
RTK 과발현 또는 하이퍼-활성화와 연관된 암, 염증성 질환 또는 감소된 모발 성장이다. 본원에 기술된 임의의 양태 또는 구현예에서, 질환 또는 장애는 EGFR 과발현 또는 하이퍼-활성화와 연관되는 것이다.

[2824]

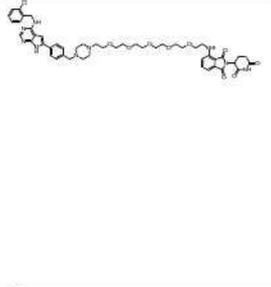
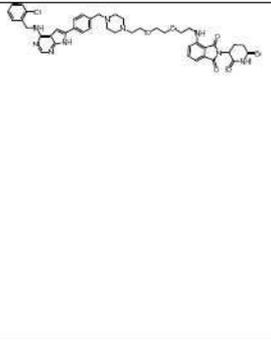
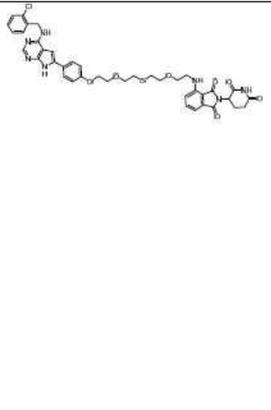
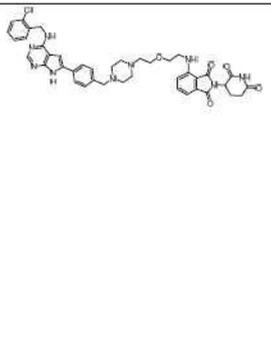
도 2. 예시적인 RTK PROTAC 화합물의 표

예 #	구조식	명칭	(M+H) ⁺	¹ H-NMR	합성
1		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-아미노-부틸)-14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리아졸-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1035.4 1037.4	(400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 8H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.45-4.59 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 4.00 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 11.08 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 3.80 Hz, 1H), 3.63-3.68 (m, 12H), 2.90 (s, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).	기술된 바와 같은 실시예 1의 합성
2		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-아미노-부틸)-17-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1079.5 1081.5	(400 MHz, MeOD): δ 8.87 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.80 (m, 9H), 4.67 (s, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.50 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.01 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.62 (s, 12H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.02 (s, 9H).	실시예 1에 기술된 경로를 따름
3		(2S,4R)-1-((S)-2-(3-아미노-부틸)-20-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이크사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드	1123.5 1125.5	(400 MHz, CDCl ₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (m, 9H), 7.24 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.62 (m, 4H), 4.35 (q, 1H), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (m, 21H), 2.62 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).	실시예 1에 기술된 경로를 따름

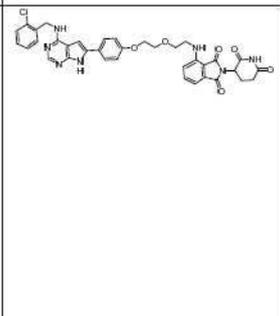
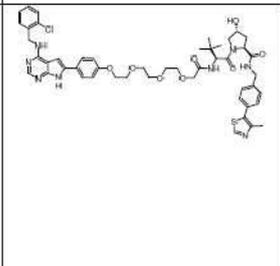
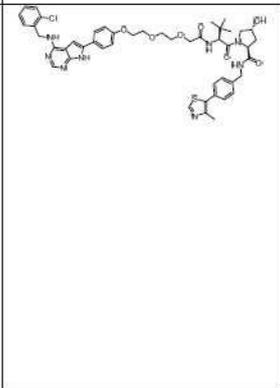
[2825]

<p>4</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-(-4-(4-메틸피롤-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>991.4 993.4</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.23 (s, 4H), 7.22 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.33 (q, 1H), 3.90-4.06 (m, 2H), 3.66 (m, 9H), 2.74 (s, 9H), 2.45 (s, 4H), 2.25 (s, 5H), 0.95 (s, 9H).</p>	<p>실시예 1에 기술된 경로를 따름</p>
<p>5</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-(-4-(4-메틸피롤-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>947.4 949.4</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.31 (m, 9H), 6.69 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.61 (m, 5H), 2.55 (m, 14H), 2.23 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).</p>	<p>실시예 1에 기술된 경로를 따름</p>
<p>6</p> 	<p>4-((2-(2-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>864.3 866.3</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 11.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-7.06 (m, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.98-4.90 (m, 3H), 3.71-3.54 (m, 18H), 3.40-3.39 (m, 2H), 2.86-2.63 (m, 13H), 2.11-2.10 (m, 1H).</p>	<p>실시예 8에 기술된 경로를 따름</p>
<p>7</p> 	<p>4-((14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라피리딘-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>908.3 910.3</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.00 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.02-5.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.54 (s, 4H), 3.60-3.68 (m, 18H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 2.64-2.88 (m, 5H), 2.08-2.10 (m, 1H).</p>	<p>실시예 8에 기술된 경로를 따름</p>

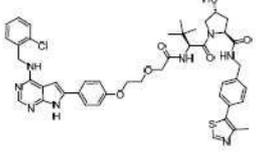
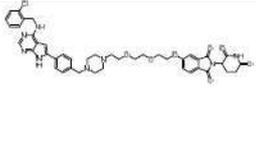
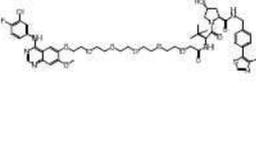
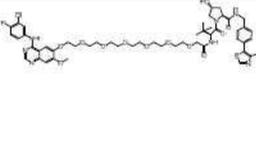
[2826]

<p>8</p> 	<p>4-((17-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타육사헥사데실)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>952.3 954.3</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 5H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.42-3.69 (m, 24H), 2.69-3.00 (m, 8H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.25-1.32 (m, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 8의 합성</p>
<p>9</p> 	<p>4-((2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>820.3 822.3</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.11 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.81-4.78 (m, 4H), 3.77-3.64 (m, 10H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.81-2.65 (m, 5H), 2.15-2.08 (m, 1H)</p>	<p>실시예 8에 기술된 경로를 따름</p>
<p>10</p> 	<p>4-((2-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>782.2 784.2</p>	<p>(400 MHz, CDCl3): δ 11.38 (br, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.39-6.42 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 3H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67-3.73 (m, 10H), 3.42-3.46 (m, 2H), 2.65-2.91 (m, 3H), 2.09-2.15 (m, 2H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 10의 합성</p>
<p>11</p> 	<p>4-((2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>776.2 778.2</p>	<p>(400 MHz, CDCl3): δ 8.35 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 4H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.92-4.88 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.50-3.46 (m, 2H), 3.00-2.68 (m, 14H), 2.11(br, 2H).</p>	<p>실시예 8에 기술된 경로를 따름</p>

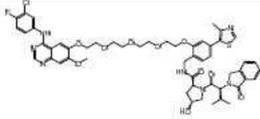
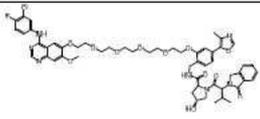
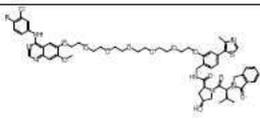
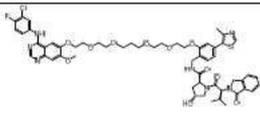
[2827]

<p>12</p> 	<p>4-((2-(2-(4-(4-(2-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)에녹시)에톡시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소스피로[3.3]헵타인-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>738.2 740.2</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.08 (s, 1H), 7.63(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.41-7.42 (m, 3H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 5.02-5.15 (m, 1H), 4.88 (s, 4H), 4.15 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.86 (t, J = 4.8Hz, 2H), 3.69-3.74 (m, 4H), 3.45 (t, J = 5.2Hz, 2H), 2.65-2.82 (m, 3H), 2.19-2.22 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 3H), 1.29-1.33 (m, 1H).</p>	<p>실시예 10에 기술된 경로를 따름</p>
<p>13</p> 	<p>4-((2-(2-(4-(4-(2-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)에녹시)에틸)아미노)-2-(2,6-디옥소스피로[3.3]헵타인-1,3-디온</p>	<p>694.1 696.1</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 11.55 (br, 1H), 10.50 (br, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.54 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.85 (br, 1H), 4.96 (m, 3H), 4.20 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.80 (m, 5H), 3.49 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.10 (m, 2H).</p>	<p>실시예 10에 기술된 경로를 따름</p>
<p>14</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(2-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)에녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸피아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>953.3 955.3</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 6H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.02-4.70 (m, 10H), 3.70-3.88 (m, 12H), 2.45 (s, 3H), 2.15-2.42 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 14의 합성</p>
<p>15</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(2-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피몰로[2,3-d]피리미딘-6-일)에녹시)에톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸피아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>909.3 911.3</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.99-7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.71-4.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50-4.60 (m, 6H), 4.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.06-4.07 (m, 2H), 3.76-3.93 (m, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 1.05 (s, 9H)</p>	<p>실시예 14에 기술된 경로를 따름</p>

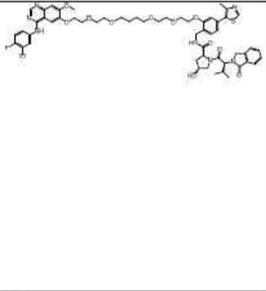
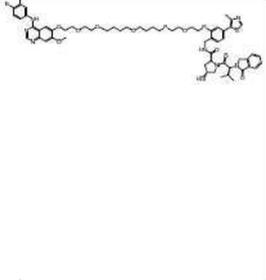
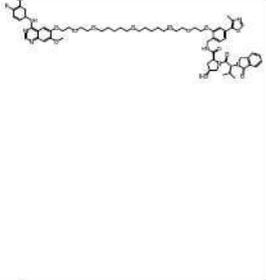
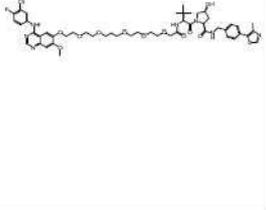
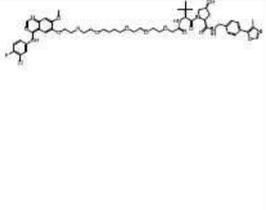
[2828]

<p>16</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘-6-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-피-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>865.2 867.2</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 11.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.58-8.62 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69-7.94 (m, 1H), 7.47 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.38-7.46 (m, 8H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.07 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86-4.45 (m, 11H), 2.40 (s, 3H), 1.87-2.15 (m, 2H), 0.95 (s, 9H)</p>	<p>실시에 14 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>17</p>		<p>5-((2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>821.3 823.3</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 12.09 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.06-8.11 (m, 2H), 7.74-7.85 (m, 3H), 7.30-7.46 (m, 8H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.38-3.59 (m, 10H), 2.08-2.62 (m, 10H), 1.91 (s, 2H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시에 17 의 합성</p>
<p>18</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-tert-butyl)-20-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시피리다졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자트리카노일)-4-히드록시-피-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1010.5 1012.5</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ = 8.89(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.02-7.99(dd, J=4.0 Hz, 5.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.41-7.18(m, 6H), 4.87(s, 1H), 4.68-4.49 (m, 3H), 4.36-4.31(m, 3H), 4.10(m, 9H), 3.80-3.73 (m, 3H), 3.68-3.60(m, 13H), 3.30 (s, 3H), .2.47- 2.21(m, 1H), 2.11-2.07(m, 1H), 1.56-1.54(m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.02-1.00 (t, J=8.8Hz, 9H).</p>	<p>상세히 설명된 합성</p>
<p>19</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-tert-butyl)-23-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시피리다졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리카노일)-4-히드록시-피-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1054.5 1056.5</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ = 8.88(s, 1H), 8.712(s, 1H), 8.19-7.81(m, 2H), 7.76-7.61(m, 1H), 7.59-7.31 (m, 5H), 7.23-7.13 (s, 1H), 4.82-4.45(m, 4H), 4.42-4.36(m, 3H), 3.93-4.11 (m, 7H), 3.91-3.56 (m, 23H), 2.56-2.43 (s, 3H) 2.41-2.18 (m, 1H) 2.16-2.03 (m, 1H) 1.03-1.01 (m, 1H).</p>	<p>실시에 18 및 39 에 기술된 경로를 따름</p>

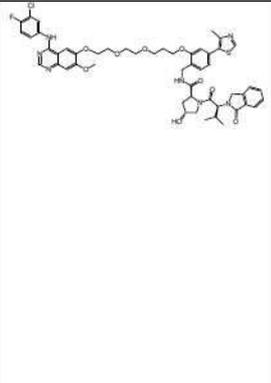
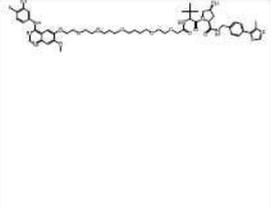
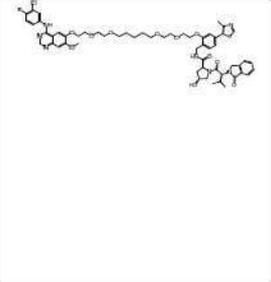
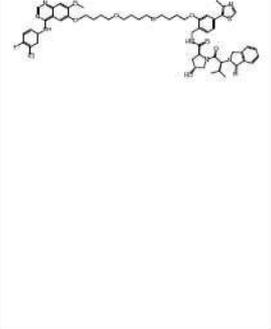
[2829]

20		<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-데옥시퀴나올린-6-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1026.4 1028.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ = 8.81(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.81-7.80(m, 2H), 7.79-7.78(d, J=4Hz, 1H), 7.67-7.39(m, 5H), 7.27-7.24(m, 2H), 7.09(s, 1H), 6.88-6.84(m, 2H), 4.79-4.72(m, 1H), 4.49-3.76(m, 18H), 3.62-3.58(m, 8H), 2.45(s, 3H), 2.34-2.34(m, 1H), 2.19-1.90(d, 2H), 0.94(d, 3H), 0.72(d, 3H)</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
21		<p>(2S,4R)-N-(2-(14-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-데옥시퀴나올린-6-일)옥시)3,6,9,12-테트라옥사테트라에틸)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1070.5 1072.5</p>	<p>(300 MHz, CD3OD): δ = 8.91 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.93-7.91(m, 2H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.76-7.58(m, 4H), 7.39-7.35(m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.99-6.97(m, 2H), 4.88(m, 1H), 4.67-4.39 (m, 10H), 4.17-3.89 (m, 11H), 3.78-3.64 (m, 12H), 2.45 (s, 3H), 2.45-2.00 (m, 3H), 1.05-1.03 (m, 3H), 0.83-0.81(m, 3H).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
22		<p>(2S,4R)-N-(2-(17-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-데옥시퀴나올린-6-일)옥시)3,6,9,12,15-펜타옥사펜타에틸)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1114.5 1116.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ = 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95-7.94(m, 2H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.63-7.59(m, 3H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.02-7.00(m, 2H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.84-4.19 (m, 10H), 4.00 (s, 3H), 3.97-3.88 (m, 6H), 3.78-3.58 (m, 17H), 2.49 (s, 3H), 2.40-2.39 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 2.26-2.20(m, 1H), 2.10-2.05(m, 1H), 1.04-1.04 (m, 3H), 0.84-0.84(m, 3H).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
23		<p>(2S,4R)-N-(2-(15-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-데옥시퀴나올린-6-일)옥시)3,6,10,13-테트라옥사테트라에틸)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1084.5 1086.5</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.76 (1H, s), 8.37 (1H, s), 6.90-7.68 (12H, m), 3.39-4.78 (32H, m), 2.37 (3H, s), 1.90-2.35 (3H, m), 1.64-1.67 (2H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4Hz), 0.71 (3H, d, J = 6.8Hz).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>

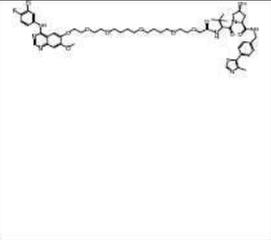
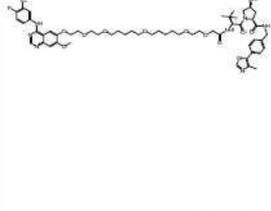
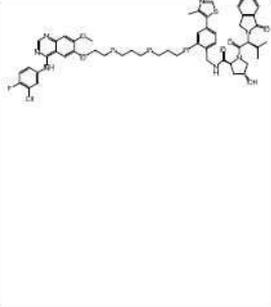
[2830]

<p>24</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((16-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)3,6,11,14-테트라옥사헥사데실)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1098.5 1100.5</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.75 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.87-7.90 (12H, m), 3.30-4.85 (32H, m), 2.37 (3H, s), 1.90-2.35 (3H, m), 1.46 (4H, s), 0.93 (3H, d, J = 8.6Hz), 0.72 (3H, d, J = 8.6Hz).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>25</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((21-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)3,6,11,16,19-펜타옥사헥사데코일)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1170.6 1172.6</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.75 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.90-7.90 (12H, m), 3.21-4.77 (36H, m), 2.38 (3H, s), 1.90-2.37 (3H, m), 1.41-1.46 (8H, m), 0.93 (3H, d, J = 8.4Hz), 0.72 (3H, d, J = 8.4Hz).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>26</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((23-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)3,6,12,18,21-펜타옥사트리코일)옥시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1198.6 1200.6</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.75 (1H, s), 8.33 (1H, s), 6.90-7.90 (12H, m), 3.20-4.75 (36H, m), 2.38 (3H, s), 1.90-2.37 (3H, m), 1.31-1.50 (8H, m), 1.20-1.35 (4H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.8Hz), 0.72 (3H, d, J = 6.8Hz).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>27</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-차-부틸)-21-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,16,19-펜타옥사-3-아자헥사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1024.4 1026.4</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.90 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (b, 1H), 7.15-7.80 (m, 8H), 3.50-4.70 (m, 32H), 2.48 (s, 3H), 2.05-2.30 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>28</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-차-부틸)-22-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,17,20-펜타옥사-3-아자도코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1038.4 1040.4</p>	<p>(CD3OD, ppm): δ 8.41 (1H, s), 8.02 (1H, s), 8.00-8.01 (1H, m), 7.42-7.60 (2H, m), 7.07-7.38 (6H, m), 4.28-4.89 (7H, m), 3.32-4.03 (26H, m), 2.05-2.47 (5H, m), 1.57 (4H, b), 1.04 (9H, m).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>

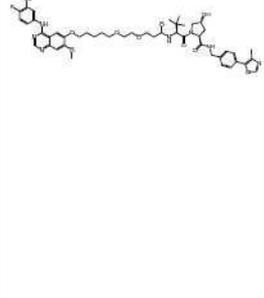
[2831]

<p>29</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-(3-(2-(2-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)에톡시)프로폭시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>996.4 998.4</p>	<p>(300 MHz, CD3OD, 25°C): 8.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.62-7.50 (m, 5H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.60-4.43 (m, 6H), 4.28-4.23 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.97-3.85 (m, 7H), 3.79-3.67 (m, 6H), 2.46-2.40 (m, 4H), 2.27-2.06 (m, 4H), 1.07 (d, 3H), 0.65 (d, 3H)</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>30</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3 차-부틸)-23-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,14,18,21-펜타옥사-3-아자트리코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1052.4 1054.4</p>	<p>(CD3OD, ppm): 8.90 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.15-7.80 (m, 8H), 3.30-4.80 (m, 32H), 2.47 (s, 3H), 2.05-2.30 (m, 2H), 1.30-1.75 (m, 6H), 1.03 (s, 9H).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>31</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((17-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)3,6,12,15-테트라옥사헵타데실)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1112.4 1114.4</p>	<p>(CD3OD, ppm): 6.75 (1H, s), 8.34 (1H, s), 6.87-7.90 (12H, m), 3.30-4.85 (32H, m), 2.37 (3H, s), 1.37-1.41 (4H, m), 1.20-1.30 (2H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4Hz), 0.72 (3H, d, J = 6.8Hz).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>32</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-(4-(4-(4-(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)부톡시)부톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1066.4 1068.4</p>	<p>(300 MHz, CDCl3, 25 °C): 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.51-7.03 (m, 4H), 7.03 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.72-4.41 (m, 6H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.88-4.08 (m, 7H), 3.44-3.65 (m, 8H), 2.52 (s, 3H), 2.49-1.72 (m, 11H), 1.62-1.74 (brs, 4H), 1.05 (d, 3H), 0.86 (d, 3H)</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>

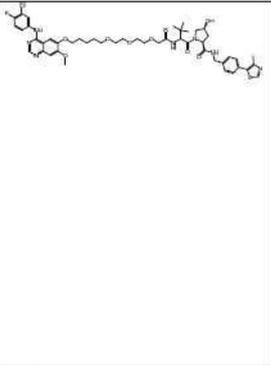
[2832]

<p>33</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3 차-부틸)-24-((4-((3-클로로-4-플루오로케일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,14,19,22-펜타옥사-3-아자테트라코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1066.5 1068.5</p>	<p>(CDC13, ppm): 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.15-7.85 (m, 9H), 3.30-4.85 (m, 32H), 2.49 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.57 (s, 8H), 1.05 (s, 9H)</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>34</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3 차-부틸)-26-((4-((3-클로로-4-플루오로케일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,15,21,24-펜타옥사-3-아자헥사코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1094.5 1096.5</p>	<p>(CD30D, ppm): 8.90 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.19-7.79 (m, 9H), 3.30-4.85 (m, 32H), 2.49 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 1.34-1.59 (m, 12H), 1.05 (s, 9H).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>35</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-(3-(3-(2-((4-((3-클로로-4-플루오로케일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)에톡시)프로폭시)프로폭시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1010.4 1012.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD, 23°C): 8.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77-7.06 (m, 11H), 4.86-4.43 (m, 7H), 4.02-4.00 (m, 2H), 3.99-3.58 (m, 12H), 2.45-2.43 (m, 4H), 2.39-2.05 (m, 2H), 1.35-1.32 (m, 4H), 1.30-1.28 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 3H), 0.82-0.79 (m, 3H).</p>	<p>실시예 18 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>36</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(4-(4-((4-((3-클로로-4-플루오로케일)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)부톡시)부톡시)헵탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1004.45 502.73</p>	<p>(300 MHz, MeOD, 25° C): 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.80-7.99 (m, 1H), 7.98-7.76 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.32-7.21 (m, 3H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 4.04-4.03 (s, 3H), 3.95-3.86 (d, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 8H), 1.39-1.29 (m, 4H), 1.05-1.01 (s, 9H).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>

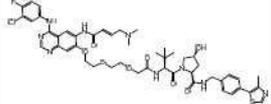
[2833]

<p>37</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)부톡시)부톡시)헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>990.2 992.4</p>	<p>(300 MHz, DMSO, 25° C): 9.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65-8.49 (m, 2H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 5.11 (d, 1H), 4.55-4.15 (m, 7H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 3.47-3.23 (m, 8H), 3.44 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 8H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 9H)</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>38</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-((5-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)헥실)옥시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>934.4 936.4</p>	<p>(400MHz, CD3OD): 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.59 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.02 (m, 5H), 3.86 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.19-1.04 (m, 4H), 1.02 (s, 9H)</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>39</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-((5-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)헥실)옥시)에톡시)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>934.4 936.4</p>	<p>(300 MHz, CD3OD, 25 °C): 8.89 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95-8.05 (d, 1H), 7.65-7.74 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.17-7.31 (m, 2H), 4.66-4.34 (m, 5H), 4.15-4.23 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91-3.72 (m, 4H), 3.62 (s, 4H), 3.52-3.54 (m, 2H), 2.58-2.45 (m, 4H), 2.25-1.52 (m, 8H), 1.05 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 38의 합성</p>

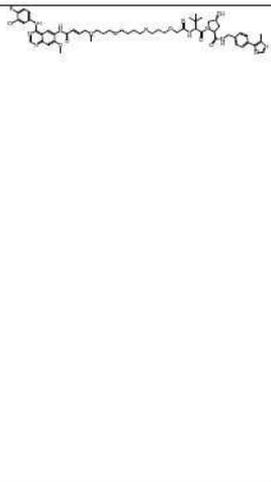
[2834]

<p>40</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-차-부틸)-17-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헥사데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>964.4 966.4</p>	<p>(400 MHz, DMSO, 25°C): 9.65 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.45-4.21 (m, 4H), 4.14 (t, 2H), 3.96 (d, 5H), 3.65-3.49 (m, 10H), 3.39 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 18 및 39에 기술된 경로를 따름</p>
<p>41</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S,E)-2-(3-차-부틸)-16-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-12-메틸-4,16-디옥소-6,9-디옥사-3,12-디아자헥사데크-14-에노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>974.4 976.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): 8.1.04, 1.06 (2개의 단일항, 2H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.83, 2.85 (2개의 단일항, 3H), 3.77-4.16 (m, 15H), 4.42-4.63 (m, 4H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 4H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.99 (br, 1H), 8.37 (br, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 41의 합성</p>
<p>42</p> 	<p>(E)-N19-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥사부탄-2-일)-15-메틸-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나데크-17-에네디아미드</p>	<p>1062.4 1064.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): 8.1.02, 1.05 (2개의 단일항, 2H), 2.07-2.12 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.46, 2.47 (2개의 단일항, 3H), 2.61, 2.66 (2개의 단일항, 3H), 2.97-3.01 (m, 2H), 3.65-3.90 (m, 16H), 4.01-4.09 (m, 5H), 4.32-4.70 (m, 5H), 6.65-6.71 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.02 (dd, J=6.6Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.49, 8.50 (2개의 단일항, 1H), 8.88, 8.94 (2개의 단일항, 2H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>

[2835]

<p>43</p> 	<p>(E)-N22-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-18-메틸-3,6,9,12,15-펜타옥사-18-아자도코스-20-에네디아미드</p>	<p>1106.5 1108.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.02, 1.05 (2개의 단일항, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.81, 2.85 (2개의 단일항, 3H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 16H), 3.80-3.92 (m, 6H), 4.05-4.09 (m, 5H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.49-4.61 (m, 3H), 4.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.88-8.95 (m, 2H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
<p>44</p> 	<p>(E)-N16-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-12-메틸-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데크-14-에네디아미드</p>	<p>1018.4 1020.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.03, 1.05 (2개의 단일항, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.44, 2.46 (2개의 단일항, 3H), 2.82, 2.88 (2개의 단일항, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.72-4.08 (m, 19H), 4.41-4.73 (m, 6H), 6.75 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 4H), 7.65-7.67 (m, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.89 (d, J = 15.6 Hz, 2H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
<p>45</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부르-2-일)옥시)에톡시)에톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>974.4 976.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.88, 0.92 (2개의 단일항, 9H), 1.98-2.16 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.51, 2.52 (2개의 단일항, 6H), 3.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.67-3.77 (m, 6H), 3.91-3.98 (m, 4H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 3H), 4.52 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61-4.63 (m, 1H), 6.47-6.51 (m, 1H), 6.84-6.92 (m, 1H), 7.12-7.29 (m, 7H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>

[2836]

<p>46</p> 	<p>(E)-N26-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-21-메틸-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-21-아자펜타코스-23-에네디아미드</p>	<p>1150.5 1152.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.91, 0.93 (2개의 단일항, 9H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.82, 2.85 (2개의 단일항, 3H), 3.02-3.03 (m, 2H), 3.49-3.97 (m, 28H), 4.22-4.58 (m, 5H), 5.39-5.67 (m, 1H), 5.99-6.19 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 1H), 7.13-7.56 (m, 7H), 7.89-7.92 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
<p>47</p> 	<p>(E)-N20-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥시부탄-2-일)-16-메틸-3,7,12-트리옥사-16-아자이코스-18-에네디아미드</p>	<p>1074.5 1076.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.02, 1.04 (2개의 단일항, 9H), 1.59-1.62 (m, 4H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.06-2.13 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 6H), 2.75-2.79 (m, 2H), 3.42-3.61 (m, 12H), 3.79-3.97 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.36 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.52-4.61 (m, 3H), 4.70-4.72 (m, 1H), 6.63 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.01-8.04 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>

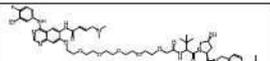
[2837]

<p>48</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S,E)-2-(3-차-부틸)-18-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-14-메틸-4,18-디옥소-6,10-디옥사-3,14-디아자옥타데-16-에노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1002.4 1004.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.91, 0.92(2개의 단일항, 9H), 1.76-1.82 (m, 4H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.34, 2.35 (2개의 단일항, 3H), 2.42, 2.48 (2개의 단일항, 3H), 2.69-2.79 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 8H), 3.66-3.91 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.23-4.60 (m, 5H), 6.51, 6.55 (2개의 단일항, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.35, 8.36 (2개의 단일항, 1H), 8.75, 8.76 (2개의 단일항, 1H), 8.80, 8.81 (2개의 단일항, 1H).</p>	<p>실시예 41 예 기술된 경로를 따름</p>
<p>49</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((E)-4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔-1-일)(메틸)아미노)부톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>958.4 960.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.04, 1.07 (2개의 단일항, 9H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.44, 2.46 (2개의 단일항, 3H), 2.90, 2.91 (2개의 단일항, 3H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.81-4.15 (m, 9H), 4.37-4.70 (m, 5H), 6.78 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.24-7.42 (m, 6H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.29 (br, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.85-8.94 (m, 2H).</p>	<p>실시예 41 예 기술된 경로를 따름</p>

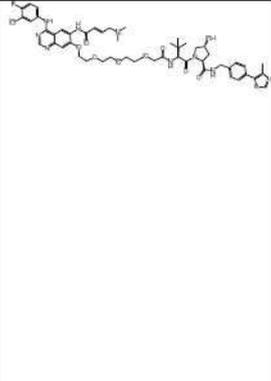
[2838]

<p>50</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-17-((4-(4-(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디에틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헥사데카노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸피롤-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1062.4 1064.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.01, 1.03 (2개의 단일항, 9H), 2.06-2.12 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.46, 2.47 (2개의 단일항, 3H), 2.81, 2.82 (2개의 단일항, 6H), 3.62-3.71 (m, 10H), 3.76-3.90 (m, 6H), 4.00-4.03 (m, 4H), 4.33-4.41 (m, 3H), 4.47-4.51 (m, 2H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 4H), 7.66-7.70 (m, 1H), 8.01 (dd, J = 6.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.86, 8.87 (2개의 단일항, 1H), 8.94 (s, 1H).</p>	<p>실시에 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
<p>51</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-((E)-4-(4-(4-(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔-1-일)(에틸)아미노)에톡시)헥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸피롤-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>986.4 988.4</p>	<p>NMR (400 MHz, CD3OD): δ 8.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.68 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)</p>	<p>실시에 41에 기술된 경로를 따름</p>

[2839]

52		<p>(E)-N18-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-14-메틸-3,6,9-트리옥사-14-아자옥타데크-16-에네디아미드</p>	<p>1046.4 1048.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.05 (s, 9H), 1.66-1.89 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 2.22-2.27 (m, 1H), 2.45, 2.47 (2개의 단일항, 3H), 2.81, 2.84 (2개의 단일항, 3H), 3.09-3.16 (m, 2H), 3.54-3.92 (m, 14H), 4.09 (s, 5H), 4.35-4.71 (m, 6H), 6.77 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.22-7.44 (m, 6H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.02 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.86-8.94 (m, 2H).</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
53		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이크사노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1106.5 1108.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.89, 0.91 (2개의 단일항, 9H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.34, 2.35 (2개의 단일항, 3H), 2.59 (s, 6H), 3.47-3.78 (m, 20H), 3.90-3.92 (m, 4H), 4.21-4.47 (m, 6H), 4.57 (s, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 4H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.81 (dd, J = 6.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.75-8.83 (2개의 단일항, 2H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
54		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-16-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헥사데카노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1046.4 1048.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.02, 1.04 (2개의 단일항, 9H), 1.76-1.86 (m, 2H), 1.97-2.13 (m, 3H), 2.23-2.28 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.64 (s, 6H), 3.58-3.87 (m, 14H), 4.05 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.28-4.37 (m, 3H), 4.50-4.68 (m, 4H), 6.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.67-7.71 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.87-8.90 (m, 2H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>

[2840]

<p>55</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(살차-부틸)-14-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자헥트라데카노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1018.4 1020.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.88, 0.92 (2개의 단일항, 9H), 1.96-2.01 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.33, 2.35 (2개의 단일항, 3H), 2.45, 2.47 (2개의 단일항, 6H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.59-3.94 (m, 14H), 4.19-4.58 (m, 7H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 1H), 7.12-7.30 (m, 6H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 8.36, 8.40 (2개의 단일항, 1H), 8.73-8.81 (m, 2H).</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
<p>56</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S,E)-2-(3 차-부틸)-20-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-16-메틸-4,20-디옥소-6,10-디옥사-3,16-디아자이코스-18-에노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1030.4 1032.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.47 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.02 (s, 9H);</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
<p>57</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S,E)-2-(3 차-부틸)-24-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)아미노)-20-메틸-4,24-디옥소-10,15-디옥사-3,20-디아자헥트라코스-22-에노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1086.5 1088.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.48 (m, 8H), 2.45 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.65 (m, 12H), 1.37 (m, 3H), 1.02 (s, 9H)</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>

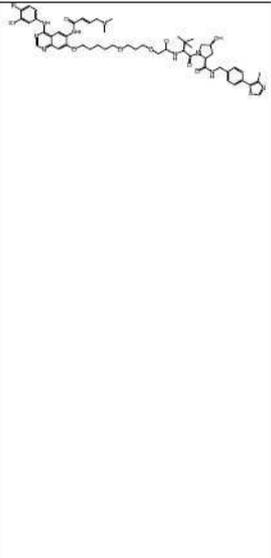
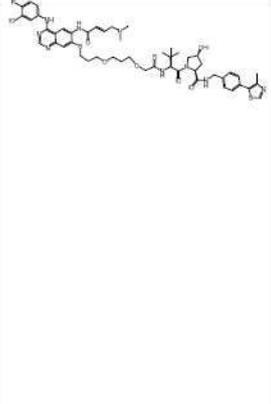
[2841]

<p>58</p> 	<p>(E)-N23-(4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히트록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-19-메틸-3,6,11,16-테트라옥사-19-아자트리코사-21-에네디아미드</p>	<p>1118.5 1120.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.54 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.63 (m, 8H), 1.03 (s, 9H)</p>	<p>실시예 41 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>59</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)퀴나졸린-7-일)옥시)에톡시)헥산아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히트록시-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>986.4 988.4</p>	<p>(300 MHz, CD3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01-7.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.50-6.45(d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.52-4.47 (m, 3H), 4.39-4.33 (m, 3H), 3.93-3.92 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.82-3.70(m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.20-3.16 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.29-2.12 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.65-1.60(m, 4H), 1.38-1.29 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 59 의 합성</p>
<p>60</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-23-((4-((3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미드)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코사노일)-4-히트록시-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1150.5 1152.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 0.90, 0.92 (2 개의 단일항, 9H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.57, 2.76 (2 개의 단일항, 6H), 3.44-3.67 (m, 24H), 3.90-3.93 (m, 4H), 4.25-4.57 (m, 7H), 6.55-6.59 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.55-7.58(m, 1H), 7.89-7.91(m, 1H), 8.37(s, 1H), 8.75-8.82(m, 2H).</p>	<p>실시예 59 및 66 에 기술된 경로를 따름</p>

[2842]

<p>61</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-18-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,10,15-트리옥사-3-아자옥타데카노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1074.5 1076.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.02, 1.03 (2개의 단일항, 9H), 1.61 (m, 4H), 1.83-1.86 (m, 2H), 2.18-2.21 (m, 4H), 2.47, 2.48 (2개의 단일항, 3H), 2.61 (s, 6H), 3.40-3.51 (m, 6H), 3.58-3.68 (m, 6H), 3.87-3.99 (m, 4H), 4.33-4.37 (m, 3H), 4.51-4.61 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.66-7.68 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.87 (m, 2H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
<p>62</p> 	<p>(E)-N24-(4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-20-메틸-4,8,12,16-테트라옥사-20-아자헥사코소-22-에네디아미드</p>	<p>1132.5 1134.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.54 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.45 (m, 14H), 3.28 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.45 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.75 (m, 8H), 1.02 (s, 9H)</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>
<p>63</p> 	<p>(E)-N26-(4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-7-메톡시퀴나졸린-6-일)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-22-메틸-3,6,11,16,19-펜타옥사-22-아자헥사코소-24-에네디아미드</p>	<p>1162.5 1164.5</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.56 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.60 (m, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 10H), 3.45 (m, 4H), 3.33 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.60 (m, 8H), 1.03 (s, 9H)</p>	<p>실시예 41에 기술된 경로를 따름</p>

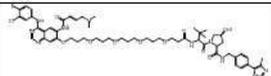
[2843]

<p>64</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-((5-((4-(3-클로로-4-플루오로메틸)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)펜틸)옥시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1030.4 1032.4</p>	<p>(300 MHz, CD3OD) δ 8.88-8.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.04-8.02(d, J = 4.2Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.37-7.23 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.54-6.49 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 4.49-4.37 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 3.97-3.96 (m, 2H), 3.85-3.80(m, 2H), 3.65-3.61 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 4H), 1.02-1.00 (s, 9H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
<p>65</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-((5-((4-(3-클로로-4-플루오로메틸)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)프로폭시)프로폭시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)퍼플리딘-2-카복사미드</p>	<p>1002.4 1004.4</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 1.00, 1.04 (2개의 단일항, 9H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.23-2.26 (m, 3H), 2.46, 2.46 (2개의 단일항, 3H), 2.97 (s, 6H), 3.61-3.73 (m, 6H), 3.83-4.70 (m, 6H), 4.38-4.70 (m, 7H), 6.81-6.87 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.29-7.44 (m, 6H), 7.65-7.69(m, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 8.65(m, 1H), 8.67(m, 1H), 9.11 (m, 1H).</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>

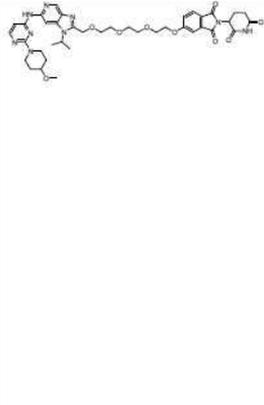
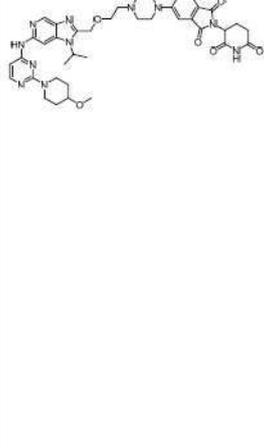
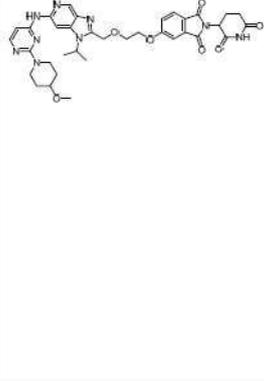
[2844]

<p>66</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(4-((4-(3-클로로-4-플루오로페닐)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부르-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)부톡시)부톡시)옥산아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-</p>	<p>1086.5 1088.5</p>	<p>(300 MHz, CD3OD): δ 8.88 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.55-6.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56-4.49 (m, 3H), 4.37-4.30 (m, 3H), 3.92-3.78 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.47-3.46 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 4H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.30-2.23 (m, 3H), 2.30-2.23 (m, 3H), 2.08-2.01 (m, 3H), 1.84-1.82 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 8H), 1.38-1.25 (m, 2H), 1.00 (s, 9H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 66의 합성</p>
<p>67</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-21-((4-(3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부르-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,14,19-테트라옥사-3-아자헥시코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1118.5 1120.5</p>	<p>(300 MHz, CD3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04-8.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 4H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.55-6.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.57-4.50 (m, 3H), 4.39-4.30 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.85-3.67 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 6H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 8H), 1.01 (s, 9H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>

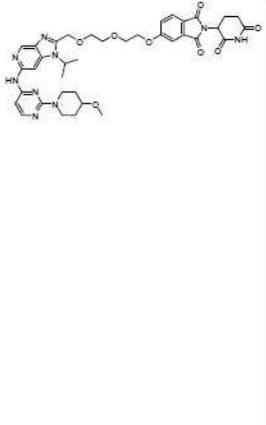
[2845]

<p>68</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-22-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-7,11,15,19-테트라옥사-3-아자도코사노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1132.5 1134.5</p>	<p>(300 MHz, CD3OD): δ 8.89-8.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 4H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 1H), 6.55-6.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 3H), 4.38-4.31 (m, 3H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 10H), 3.23-3.21 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 3H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 6H), 1.00 (s, 9H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>
<p>69</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-24-((4-((3-클로로-4-플루오로벤질)아미노)-6-((E)-4-(디메틸아미노)부트-2-엔아미도)퀴나졸린-7-일)옥시)-4-옥소-6,9,14,19,22-펜타옥사-3-아자트라코사노일-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1162.5 1164.5</p>	<p>(300 MHz, CD3OD): δ 8.97 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04-8.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.55-6.50 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56-4.51 (m, 3H), 4.38-4.31 (m, 3H), 4.03 (m, 4H), 3.85-3.74 (m, 4H), 3.70-3.57 (m, 7H), 3.56-3.51 (m, 4H), 3.33-3.32 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 9H), 1.01 (s, 9H)</p>	<p>실시예 59 및 66에 기술된 경로를 따름</p>

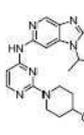
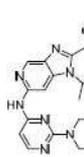
[2846]

<p>70</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-[2-(2-{2-[(6-{[2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시]메톡시]메톡시]메톡시]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>786.27 393.62</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 12.69 (s, 1H), 8.65-8.71 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.30-5.31 (m, 1H), 4.94-4.96 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87-4.03 (m, 2H), 3.72-3.85 (m, 4H), 3.60-3.82 (m, 10H), 3.39 (s, 3H), 2.71-2.92 (m, 3H), 2.09-2.11 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 6H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 70의 합성</p>
<p>71</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(4-{2-[(6-{[2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시]에틸}피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>766.29 383.64</p>	<p>(400 MHz, DMSO): δ 11.06 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.05-5.09 (m, 1H), 4.90-4.93 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.30-3.50 (m, 11H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.51-2.55 (m, 7H), 2.00-2.09 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.44-1.46 (m, 2H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 71의 합성</p>
<p>72</p> 	<p>2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-{2-[(6-{[2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노}-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시]메톡시]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>698.29 349.65</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 4H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.25-4.24 (m, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.17-2.15 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 8H).</p>	<p>실시예 70에 기술된 경로를 따름</p>

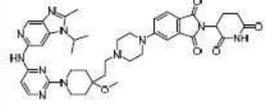
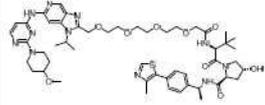
[2847]

<p>73</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-[2-(2-(2-[(6-([2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)메톡시)메톡시]아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>970.39 485.69</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92-7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 4H), 6.35-6.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.92-5.06 (m, 2H), 4.85-4.90 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.20-4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.60-3.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.67-3.79 (m, 9H), 3.41-3.55 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.20 (m, 1H), 1.91-2.07 (m, 3H), 1.64-1.70 (m, 6H), 1.50-1.62 (m, 3H), 1.46-1.47 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H)</p>	<p>실시예 81에 기술된 경로를 따름</p>
<p>74</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-(2-[(6-([2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시]메톡시)메톡시]-2,3-디히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>742.25 371.61</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H), 8.36-8.50 (m, 2H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.93-4.95 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.72 (s, 4H), 3.50-3.52 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.77-2.93 (m, 3H), 2.14-2.15 (m, 1H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 2H), 1.66-1.68 (m, 6H).</p>	<p>실시예 70에 기술된 경로를 따름</p>

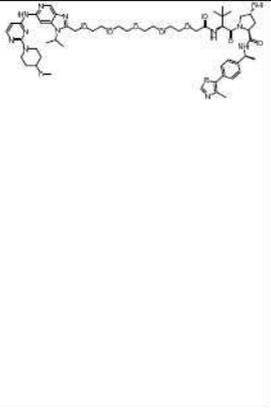
[2848]

<p>75</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-([1-(6-([2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일]옥시)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>830.29 415.63</p>	<p>(400 MHz, CDC13): δ 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.09-4.79 (m, 8H), 4.29-4.27 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.61-3.51 (m, 13H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.21 (s, 4H), 2.66-2.61 (m, 3H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 6H), 1.48-1.44 (m, 2H).</p>	<p>실시예 70에 기술된 경로를 따름</p>
<p>76</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-6-[2-(4-(2-([2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)메톡시]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>810.38 405.70</p>	<p>(400 MHz, CDC13): δ 8.73 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.06 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 4.21-4.19 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.88-2.82 (m, 5H), 2.61-2.52 (m, 10H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 8H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 76의 합성</p>
<p>77</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-(2-[2-([6-([2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시]에톡시)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>926.37 463.68</p>	<p>(400 MHz, CDC13): δ 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 4H), 6.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11-5.16 (m, 1H), 4.95-5.02 (m, 3H), 4.93-4.94 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.50-4.56 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 6H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.49 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H).</p>	<p>실시예 81에 기술된 경로를 따름</p>

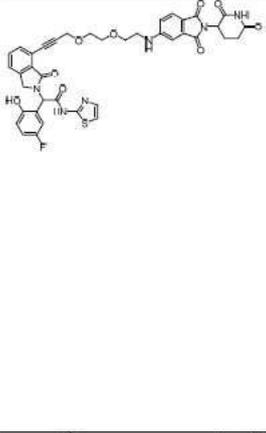
[2849]

<p>78</p> 	<p>2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-[4-메톡시-1-(4-[2-메틸-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]아미노)피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>750.37 375.69</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ : 11.08 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 4H), 3.21-3.24 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 4H), 1.51 (s, 6H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 78의 합성</p>
<p>79</p> 	<p>(2S,4R)-4-히트록시-1-[(2S)-2-[1-(6-[[2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일]아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-아미도]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-리아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1014.42 1036.40 [M+Na]⁺ 507.70</p>	<p>(400 MHz, CDCl3): δ 8.56-8.61 (m, 3H), 8.06-8.07 (m, 1H), 7.29-7.31 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 5.28-5.38 (m, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.82-4.91 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.63-4.65 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.93-4.07 (m, 6H), 3.47-3.63 (m, 17H), 3.32 (s, 3H), 2.45 (s, 4H), 1.87-1.91 (m, 3H), 1.59-1.67 (m, 8H), 1.39-1.40 (m, 3H), 1.19-1.24 (m, 5H), 0.97 (s, 10H).</p>	<p>실시예 81에 기술된 경로를 따름</p>

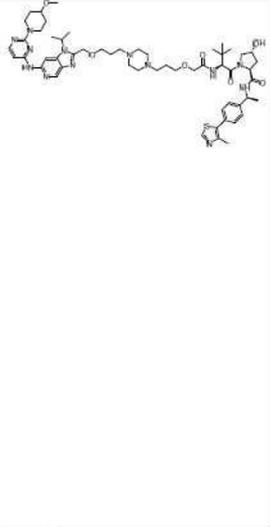
[2850]

<p>80</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[4-(5-(2-[(5-플루오로-2-히드록시페닐)]에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일]아세트아미드]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1018.39 509.70</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.96 (s, 9H), 1.34-1.36 (m, 3H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.44-2.45 (m, 3H), 3.00-3.16 (m, 6H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 2H), 3.81-3.98 (m, 4H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 4.52-4.65 (m, 2H), 4.88-4.93 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39-8.40 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 12.64 (s, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 80의 합성</p>
<p>81</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-[1-(6-([2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노]-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)-2,5,8,11,14-헥사옥사헥사레칸-16-아미도]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1080.43 [M+Na]⁺ 1058.44 529.71</p>	<p>(400 MHz, CD3OD): δ 8.77(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.24(br.s, 1H), 7.77(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.28-7.33(m, 4H), 4.88-4.94(m, 3H), 4.76(d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.56-4.59(m, 1H), 4.47(s, 1H), 3.91-4.00(m, 2H), 3.51-3.66(m, 20H), 3.31(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.09-2.16(m, 2H), 1.86-1.89(m, 3H), 1.60(s, 1H), 1.58(s, 1H), 1.39(d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.93(s, 9H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 81의 합성</p>

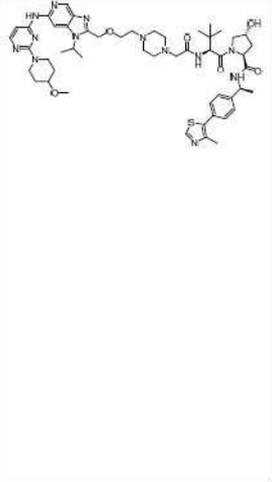
[2851]

<p>82</p> 	<p>2-(7-([2-(2,6- 디옥소페리딘-3-일)-1,3- 디옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5-일]-4,7,10- 트리옥사-1-아자트리텍-12-인- 13-일)-1-옥소-2,3-디히드로- 1H-이소인돌-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시페닐)-N- (1,3-티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>825.22 413.11</p>	<p>(400 Hz, DMSO-d6): δ 1.41-1.47 (m, 1H) 1.92- 2.00 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.58-2.68(m, 1H), 2.83-2.91(m, 1H), 3.55- 3.58(m, 6H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.91 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.83- 6.92(m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.41 (m, 4H), 7.47-7.68 (m, 4H), 9.97 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 82 의 합성</p>
<p>83</p> 	<p>2-(7-(3-[2-(2-[2-(2,6- 디옥소페리딘-3-일)-1,3- 디옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5- 일]아미노)에복시)에복시]프롬- 1-인-1-일)-1-옥소,2,3- 디히드로-1H-이소인돌-2-일)-2- (5-플루오로-2-히드록시페닐)- N-(1,3-티아졸-2- 일)아세트아미드</p>	<p>781.12 391.05</p>	<p>(400 Hz, CDCl3): δ 1.43- 1.46 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.96-2.01 (m, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.82-2.90(m, 1H), 3.50- 3.64(m, 3H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.26(s, 1H), 6.84- 6.92(m, 3H), 6.99-7.00 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.47-7.59 (m, 5H), 9.97 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 82 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>84</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(2-[2- [(3-[2-[(5-플루오로-2- 히드록시페닐)](1,3-티아졸-2- 일)카바모일]에틸]-3-옥소-2,3- 디히드로-1H-이소인돌-4- 일)프롬-2-인-1- 일)옥시]에복시)에복시]아세트 아미드]-3,3-디에틸부타노일]4- 히드록시-N-[(1S)-1-[4-(4- 메틸-1,3-티아졸-5- 일)페닐]에틸]피롤리딘-2- 카복사미드</p>	<p>1010.26 505.62</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.93 (s, 9H), 1.36-1.46 (m, 3H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 6H), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.87-4.03 (m, 3H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 4.51-4.59 (m, 2H), 4.84-4.93 (m, 1H), 5.22-5.37(m, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.35-7.61 (m, 9H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82 에 기술된 경로를 따름</p>

[2852]

<p>85</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-(2-[3-(4-(3-((6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피롤리딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피롤리딘-2-일)메톡시]프로필)피페라진-1-일)프로폭시]아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-리아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1066.25 533.67</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.34-5.35 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 1H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.75 (s, 3H), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.36-4.39 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 8H), 3.42 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.45 (m, 12H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.65-1.67 (m, 6H), 1.64 (s, 9H), 1.47 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 85의 합성</p>
<p>86</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-(2-[2-(4-(2-((6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피롤리딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피롤리딘-2-일)메톡시]에틸)피페라진-1-일)에톡시]아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-리아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1038.28 519.65</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02-5.12 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 3H), 4.51-4.53 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.62-3.64 (m, 5H), 3.46-3.55 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.41-2.60 (m, 12H), 1.91-2.06 (m, 3H), 1.65 (s, 9H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).</p>	<p>실시예 85에 기술된 경로를 따름</p>

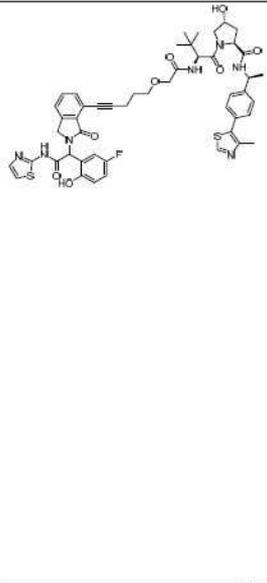
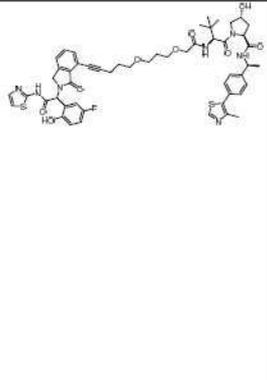
[2853]

<p>87</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-[(2S)-2-[2-(4-(2-(6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸]피페라진-1-일)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사이드</p>	<p>994.6 497.8</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 7H), 6.02-6.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.07-5.11 (m, 1H), 4.93-4.95 (m, 1H), 4.74-4.81 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.32-4.43 (m, 3H), 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.52-3.65 (m, 3H), 3.43-3.51 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.53-2.60 (m, 12H), 1.95-2.12 (m, 3H), 1.62-1.67 (m, 10H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).</p>	<p>실시예 85 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>88</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-(2-[4-(2-(2-(6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸]피페라진-1-일)메톡시]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>854.14 427.62</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 9.46 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.96-4.94 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.64-3.60 (m, 6H), 3.50-3.48 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 5H), 2.60-2.53 (m, 10H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 8H).</p>	<p>실시예 76 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>89</p> 	<p>2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)-5-[3-(4-(3-((6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-(프로판-2-일)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)프로필]피페라진-1-일)프로폭시]-2,3-디히드로-1H-이소인돌-1,3-디온</p>	<p>838.38 419.68</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.91-4.93 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48-3.55 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 2.70-2.95 (m, 3H), 2.39-2.53 (m, 12H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.93-2.06 (s, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.66-1.67 (m, 6H).</p>	<p>실시예 76 에 기술된 경로를 따름</p>

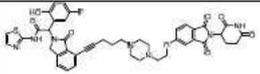
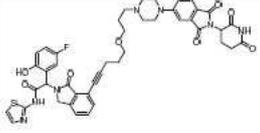
[2854]

<p>90</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-{3-[(3-(2-[(5-플루오로-2-히드록시페닐](1,3-티아졸-2-일)카바모일]메틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시]프로필]피페라진-1-일)아세트아미드]-3,3-디메틸부타노일]4-히드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1048.36 524.67</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.95-2.07 (m, 3H), 2.33-2.42 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.73-3.11 (m, 5H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54-3.70 (m, 4H), 3.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 3H), 4.50 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.85-4.91 (m, 1H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 1H), 8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>91</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[2-[4-(5-(2-[(5-플루오로-2-히드록시페닐](1,3-티아졸-2-일)카바모일]메틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일)펜트-4-인-1-일)피페라진-1-일]에톡시]아세트아미드]-3,3-디메틸부타노일]4-히드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1062.4 531.7</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.94 (s, 9H), 1.35-1.38 (m, 3H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.94-3.97 (m, 2H), 4.29 (br, 1H), 4.43-4.46 (m, 1H), 4.50-4.55 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.66 (br, 1H), 6.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.20 (br, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.97 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

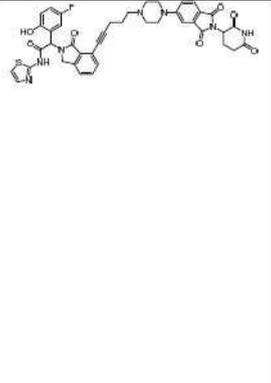
[2855]

<p>92</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-[(5-(2-[(6-플루오로-2-일)카바모일]메틸]-3-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-4-일)펜트-4-인-1-일)옥시]아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]4-히드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>950.15 475.58</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (s, 9H), 1.36-1.48 (m, 3H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 3H), 4.28 (br, 1H), 4.46 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.57 (m, 2H), 4.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H) 5.13 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.57 (m, 6H), 8.46, 8.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>93</p> 	<p>(2S,4R)-1-[(2S)-2-(2-(3-[(5-(2-[(6-플루오로-2-일)카바모일]메틸]-3-옥소-2,3-다히드로-1H-이소인돌-4-일)펜트-4-인-1-일)옥시]프로폭시)아세트아미도]-3,3-디메틸부타노일]4-히드록시-N-[(1S)-1-[4-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)페닐]에틸]피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1008.30 504.65</p>	<p>(400 Hz, DMSO-d₆): δ 0.93 (s, 9H), 1.36-1.47 (m, 3H), 1.73-1.86 (m, 5H), 2.03-2.12 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.43-3.56 (m, 9H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.26 (br, 1H), 4.23-4.56 (m, 3H), 4.88-4.92 (m, 1H), 5.14 (br, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.84-6.92(m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.26-7.54 (m, 10H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 10.02 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

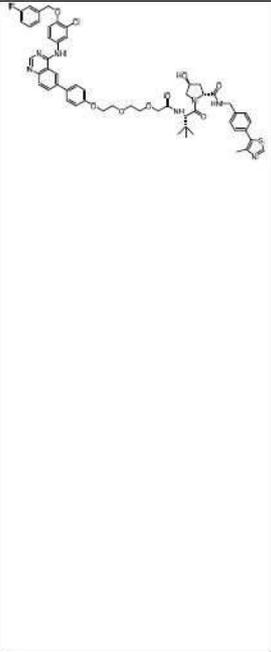
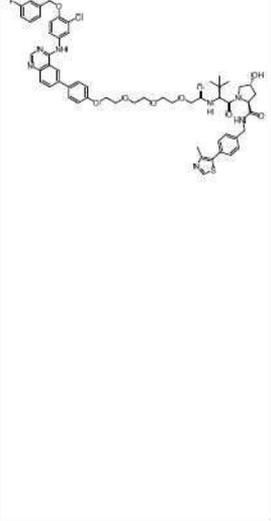
[2856]

<p>94</p> 	<p>2-(7-[5-[4-(2-[[2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5- 일]옥시)에틸]피페라진-1- 일]펜트-1-인-1-일]-1- 옥소,2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-2-(6-플루오로- 2-히드록시페닐)-N-(1,3- 티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>834.2 417.6</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.41-1.49 (m, 2H), 1.91- 2.09 (m, 6H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.560-2.66 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88- 3.07 (m, 3H), 3.43-3.65 (m, 3H), 3.95 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.00-5.15 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 6.84- 6.98 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.51- 7.61 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.37-9.50 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 11.11 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>95</p> 	<p>2-(7-[5-(3-[4-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5-일]피페라진-1- 일]프로폭시)펜트-1-인-1-일]- 1-옥소,2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일)-2-(6-플루오로- 2-히드록시페닐)-N-(1,3- 티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>848.23 424.61</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.22-1.23 (m, 1H), 1.60- 1.81 (m, 4H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.30-2.46 (m, 4H), 2.52-2.56 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.83- 2.93 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.83-6.93 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 9.99 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.62 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

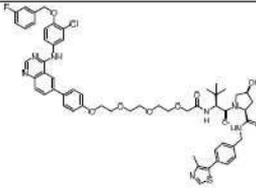
[2857]

<p>96</p> 	<p>2-[7-(5-{4-[2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소-2,3-디히드로-1H- 이소인돌-5-일]피페라진-1- 일)펜트-1-인-1-일)-1- 옥소,2,3-디히드로-1H- 이소인돌-2-일]-2-(5-플루오로- 2-히드록시에틸)-N-(1,3- 티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>790.2 395.6</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.74-1.80 (m, 2H), 1.95- 2.04 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 8H), 2.82-2.92 (m, 2H), 2.14-2.15 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.03- 5.09 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.07- 7.26 (m, 5H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.67-7.68 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 12.62 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>97</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4- (4-((3-클로로-4-((3- 플루오로벤질)옥시)에틸)아미노)퀴나졸린-6- 일)페녹시)에톡시)에톡시)아세 트아미도)-3,3- 디메틸부타노일)-4-히드록시-N- (4-(4-메틸티아졸-5- 일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1030.4</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d6) δ 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 4.9 Hz, 3H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.24 (m, 9H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.22 (m, 6H), 4.19 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 0.95 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 97의 합성</p>

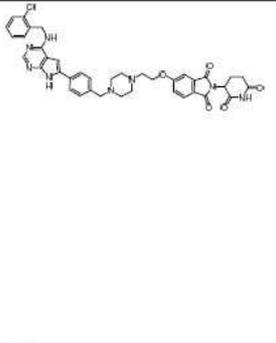
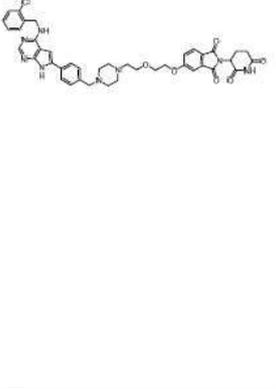
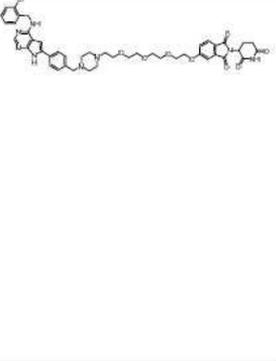
[2858]

<p>98</p> 	<p>(2R,4S)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1030.38</p>	<p>(500 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.34 (dd, J = 8.0, 6.2 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.07 - 6.99 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.88 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (p, J = 5.4 Hz, 1H), 4.36 (dt, J = 15.4, 7.3 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 5H), 3.91 - 3.81 (m, 3H), 3.73 - 3.58 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.27 (ddd, J = 13.8, 8.7, 5.9 Hz, 1H), 1.12 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 기술된 경로를 따름</p>
<p>99</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자데트라메카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1074.42</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.76 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.23 (m, 8H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 - 4.18 (m, 5H), 4.18 - 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.51 (m, 8H), 2.41 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.62 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 기술된 경로를 따름</p>

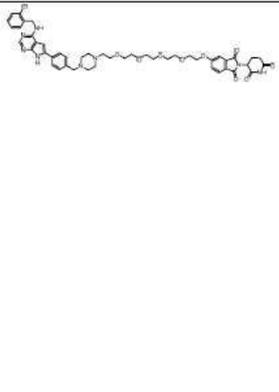
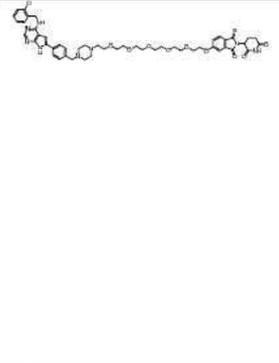
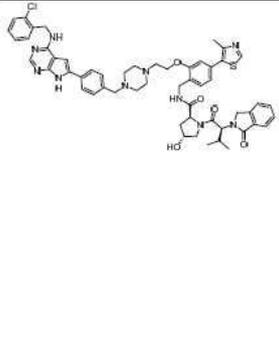
[2859]

<p>100</p>		<p>(2S,4S)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)메톡시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라레카노일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드.</p>	<p>1074.39</p> <p>(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.95 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.84 - 8.77 (m, 1H), 8.73 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 3H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.30 (m, 9H), 7.25 (td, J = 6.8, 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (ddt, J = 6.7, 5.2, 3.3 Hz, 8H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.61 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 기술된 경로를 따름</p>
------------	---	---	--	--

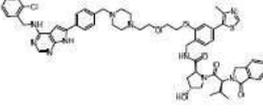
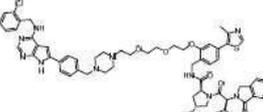
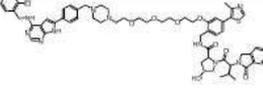
[2860]

<p>101</p> 	<p>5-((2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>732.77 366.94</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ : 12.09 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.26-7.35 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 5.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.33-2.89 (m, 10H).</p>	<p>실시에 102에 기술된 경로를 따름</p>
<p>102</p> 	<p>5-((2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>777.50 389.27</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ : 12.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.13-5.18 (m, 1H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.86-3.89 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 2.72-3.04 (m, 3H), 2.35-2.48 (m, 9H), 2.08-2.13 (m, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시에 102의 합성</p>
<p>103</p> 	<p>5-((2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>864.86 432.78</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ : 12.08 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.35 (s, 4H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.05-4.02 (m, 9H), 3.77 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 11H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 6H).</p>	<p>실시에 17에 기술된 경로를 따름</p>

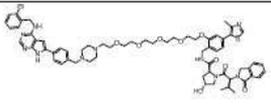
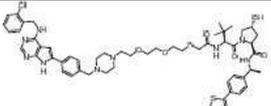
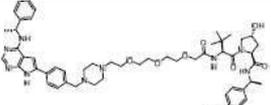
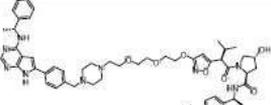
[2861]

<p>104</p> 	<p>5-((14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>908.83 455.02</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.09 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.36 (s, 4H), 7.29 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.10-5.14 (m, 1H), 4.78 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.49-3.58 (m, 17H), 2.86-2.89 (m, 1H), 2.39-2.57 (m, 8H), 2.04-2.05 (m, 1H).</p>	<p>실시에 17에 기술된 경로를 따름</p>
<p>105</p> 	<p>5-((17-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>952.48 974.43 [M+Na] 476.77</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.08 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 5.13 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.78 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.54-3.58 (m, 22H), 2.33-2.88 (m, 10H).</p>	<p>실시에 17에 기술된 경로를 따름</p>
<p>106</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1007.3 8 504.20</p>	<p>(400 MHz, CD₃OD): δ 8.88(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.73-7.76 (m, 3H), 7.37-7.57 (m, 9H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.39-4.60 (m, 7H), 4.24 (s, 2H), 3.62-3.96 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.60-2.77 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.01-2.33 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시에 106의 합성</p>

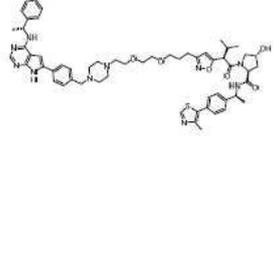
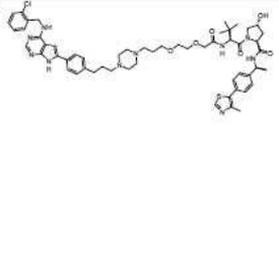
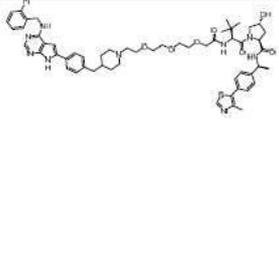
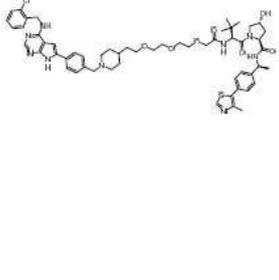
[2862]

107		<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1051.3 9 526.20</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.37-7.57 (m, 9H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.01-7.05 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.43-4.57 (m, 6H), 4.24 (s, 2H), 3.72-3.85 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.43-2.55 (m, 6H), 2.01-2.33 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H).</p>	<p>실시예 106 및 108에 기술된 경로를 따름</p>
108		<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1094.5 0 547.76</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 8H), 7.20 (s, 2H), 6.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.95 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.14-4.79 (m, 10H), 3.46-3.85 (m, 13H), 2.48-2.65 (m, 16H), 1.99 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H)</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 108의 합성</p>
109		<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1139.4 6 570.24</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 3H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.37-7.42 (m, 5H), 7.23-7.25 (m, 2H), 6.93-7.01 (m, 3H), 4.84-4.87 (m, 4H), 4.46-4.59 (m, 6H), 4.16 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.70-4.02 (m, 4H), 3.57-3.66 (m, 13H), 2.48-2.83 (m, 13H), 2.02-2.28 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H)</p>	<p>실시예 108에 기술된 경로를 따름</p>

[2863]

<p>110</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1183.49 1205.47 [M+Na] 592.25</p>	<p>(400 MHz, MeOD): δ 8.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53-7.75 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 5H), 7.22-7.24 (m, 2H), 6.92-7.02 (m, 3H), 4.57-4.80 (m, 3H), 4.43-4.47 (m, 5H), 4.15 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.64-3.81 (m, 6H), 3.57-3.62 (m, 13H), 2.03-2.93 (m, 14H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.4 Hz, 3H).</p>	<p>실시예 108 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>111</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>112</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-4-옥소-14-(4-(4-(4-((R)-1-페닐에틸)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>113</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((R)-3-메틸-2-(3-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((R)-1-페닐에틸)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)이소사졸-5-일)부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

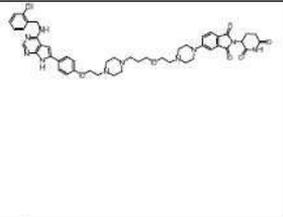
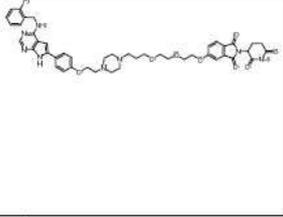
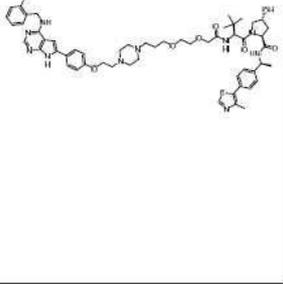
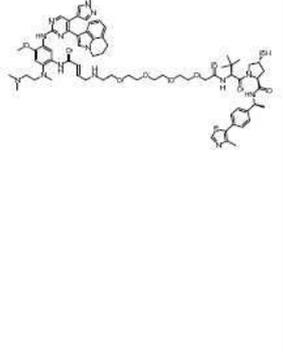
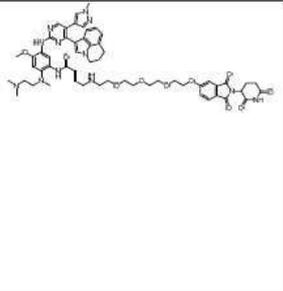
[2864]

<p>114</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((R)-3-메틸-2-(3-(3-(2-(2-(4-(4-(((R)-1-페닐에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)-프로필)이속사졸-5-일)부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>115</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(4-(3-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)페닐)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>116</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페리딘-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자데트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>117</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(1-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페리딘-4-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자데트라데카노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

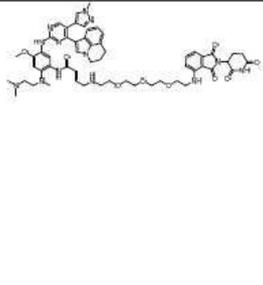
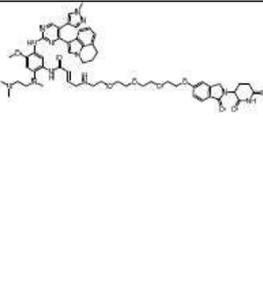
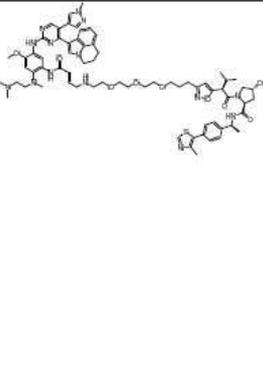
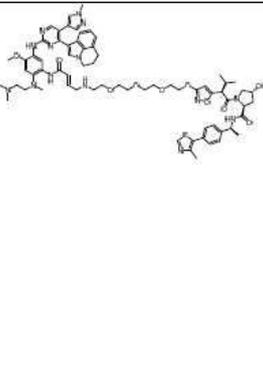
[2865]

122		<p>3-(5-((2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>				
123		<p>2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-(((R)-1-페닐에틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)이소인돌린-1,3-디온</p>				
124		<p>5-(2-(2-(3-(4-(3-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페닐)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
125		<p>5-(2-(2-(3-(4-(3-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페닐)프로필)피페리딘-1-일)프로폭시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
126		<p>5-(2-(2-(3-(1-(3-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페닐)프로필)피페리딘-4-일)프로폭시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
127		<p>5-(4-(2-(3-(4-(3-(4-(4-(4-((2-클로로벤질)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페닐)프로필)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				

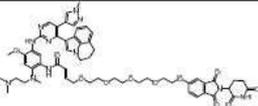
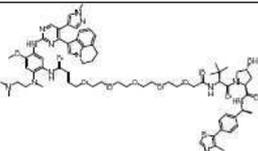
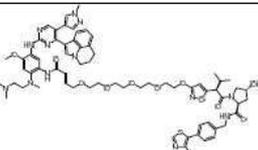
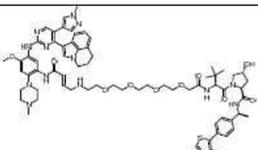
[2867]

<p>128</p> 	<p>5-(4-(2-(3-(4-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>129</p> 	<p>5-(2-(2-(3-(4-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)피리미딘-6-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)에톡시)에톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>130</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(4-(2-(4-(4-(2-클로로벤질)아미노)-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-6-일)페녹시)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>131</p> 	<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피콜로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나데카-17-에네디아미드</p>				
<p>132</p> 	<p>(E)-N1-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피콜로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사테트라엔-16-아미드</p>				

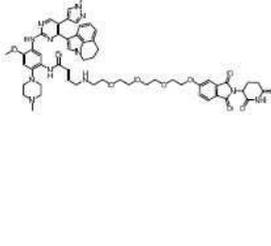
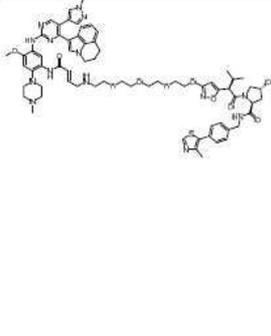
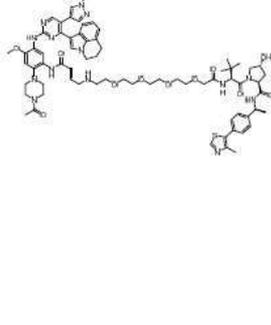
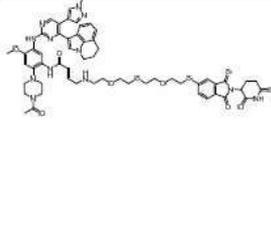
[2868]

133		<p>(E)-N-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데카-14-엔-16-아미드</p>			
134		<p>(E)-N-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데카-14-엔-16-아미드</p>			
135		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((E)-17-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아미노)-17-옥소-4,7,10-트리옥사-13-아자헥사데카-15-엔-1-일)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
136		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데카-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

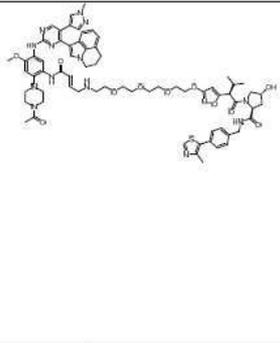
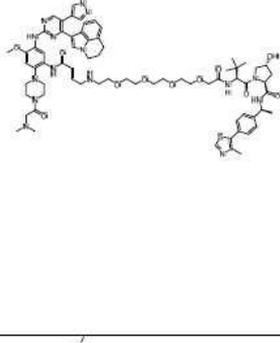
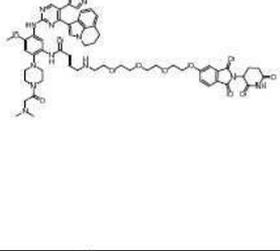
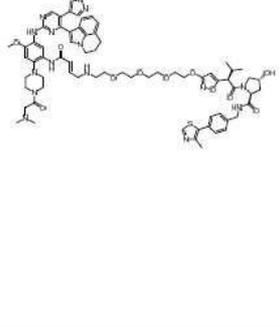
[2869]

137		<p>(E)-N-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사텍-14-엔-16-아미드</p>				
138		<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사노나렉-17-에네디아미드</p>				
139		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9,12-테트라옥사텍사텍-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
140		<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나렉-17-에네디아미드</p>				

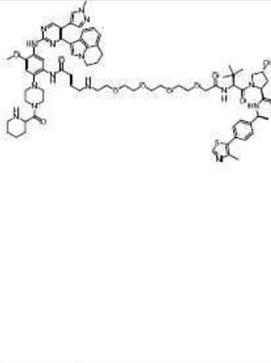
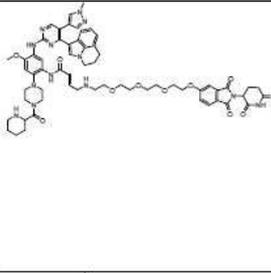
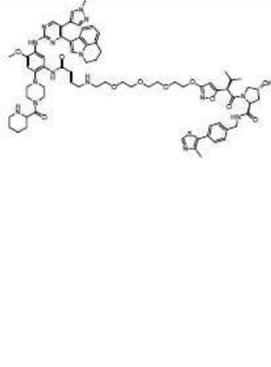
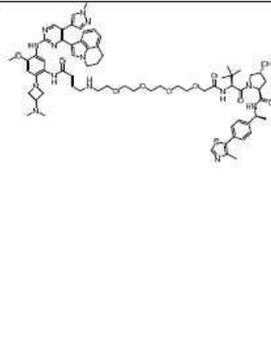
[2870]

141		<p>(E)-N-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사텐-14-엔-16-아미드</p>			
142		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사텐-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
143		<p>(E)-N10-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나렛-17-에네디아미드</p>			
144		<p>(E)-N-(2-(4-아세틸피페라진-1-일)-5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사텐-14-엔-16-아미드</p>			

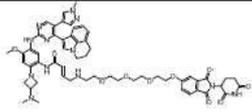
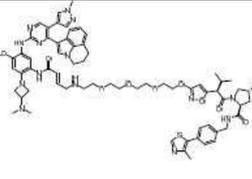
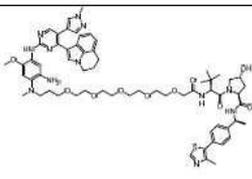
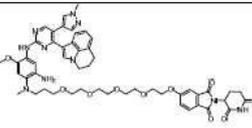
[2871]

<p>145</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((E)-16-((2-(4-아세틸피페라진-1-일)-5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아제헥사텍-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>146</p> 	<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)-4-메톡시페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나텍-17-에네디아미드</p>				
<p>147</p> 	<p>(E)-N1-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아제헥사텍-14-엔-16-아미드</p>				
<p>148</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(4-(디메틸글리실)피페라진-1-일)-4-메톡시페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아제헥사텍-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

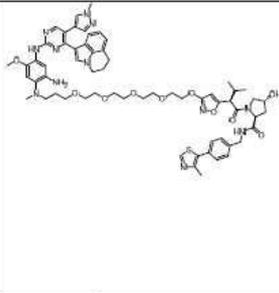
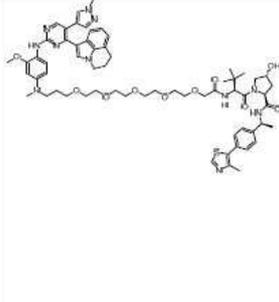
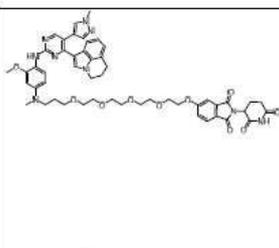
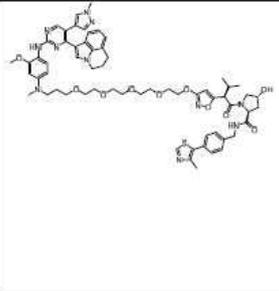
[2872]

149		<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(피페리딘-2-카보닐)피페라진-1-일)케닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)케닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나데-17-에네디아미드</p>				
150		<p>(E)-N1-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(피페리딘-2-카보닐)피페라진-1-일)케닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사텍-14-엔-16-아미드</p>				
151		<p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-(피페리딘-2-카보닐)피페라진-1-일)케닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사텍-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
152		<p>(E)-N19-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)-4-메톡시케닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)케닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나데-17-에네디아미드</p>				

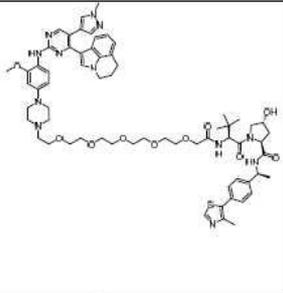
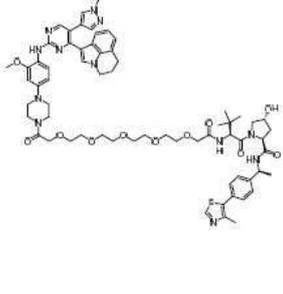
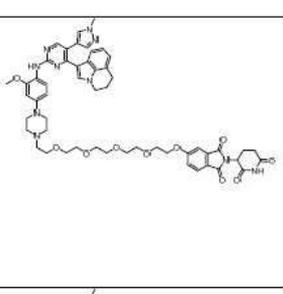
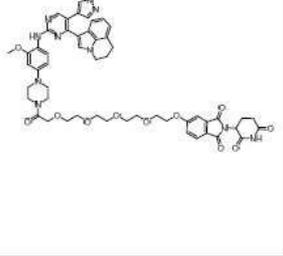
[2873]

153		<p>(E)-N-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(디메틸아미노)아제리딘-1-일)-4-메톡시페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사테-14-엔-16-아미드</p>				
154		<p>(2S,4R)-1-(R)-2-(3-((E)-16-((5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-2-(3-(디메틸아미노)아제리딘-1-일)-4-메톡시페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아지헥사테-14-엔-1-일)옥시)이속사플-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
155		<p>(2S,4R)-1-(S)-2-(2-아미노-4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)-22-(삼차-부틸)-20-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-2,21-디아자트리코산-23-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
156		<p>5-((2-(2-아미노-4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)-6,9,12,15-테트라옥사-2-아자헵타데칸-17-일)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				

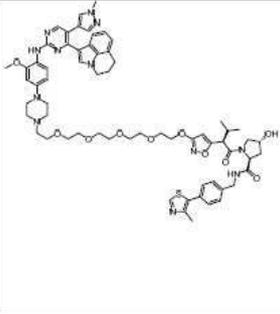
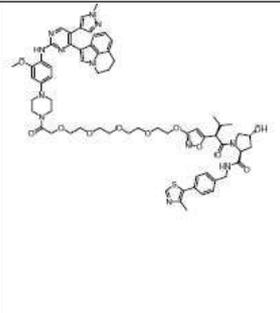
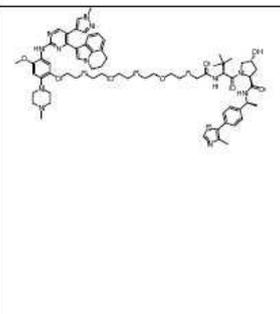
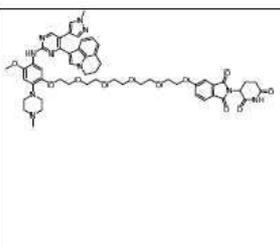
[2874]

<p>157</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((2-(2-아미노-4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-5-메톡시페닐)-6,9,12,15-테트라옥사-2-아제헵타데칸-17-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>158</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-22-(삼카부틸)-2-4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-20-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-2,21-디아자트리코산-23-오일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>159</p> 	<p>5-((2-(4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-6,9,12,15-테트라옥사-2-아제헵타데칸-17-일)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>160</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((2-(4-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)-6,9,12,15-테트라옥사-2-아제헵타데칸-17-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

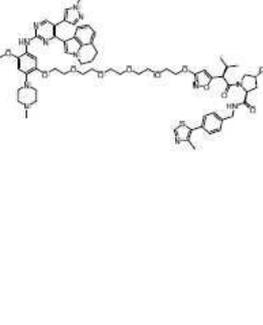
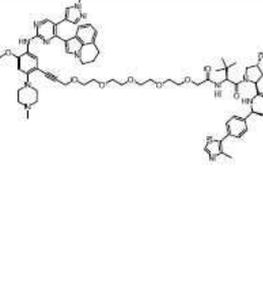
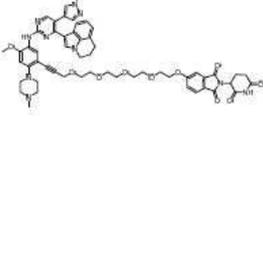
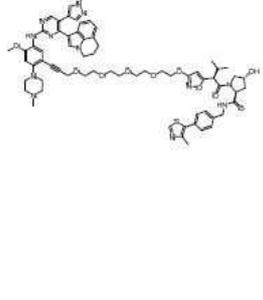
[2875]

<p>161</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라딘-1-일)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자아이크사놀)-4-히드록시-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>162</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라딘-1-일)-4,20-디옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자아이크사놀)-4-히드록시-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>163</p> 	<p>5-((14-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			
<p>164</p> 	<p>5-((14-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			

[2876]

<p>165</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>166</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(4-(4-(4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>167</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사놀)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>168</p> 	<p>5-((14-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			

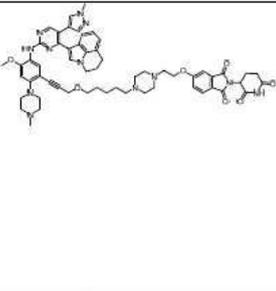
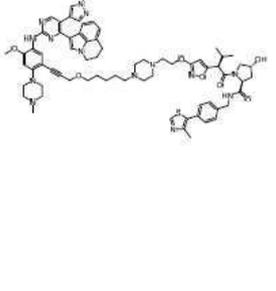
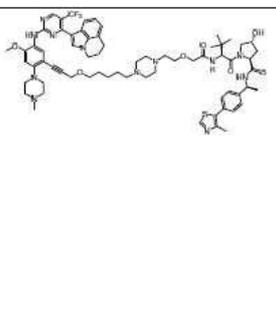
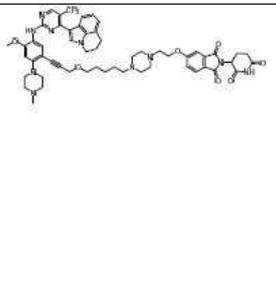
[2877]

169		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
170		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-21-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자헤니코스-20-이노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
171		<p>5-((15-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-3,6,9,12-테트라옥사펜타덱-14-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			
172		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((15-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-3,6,9,12-테트라옥사펜타덱-14-인-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

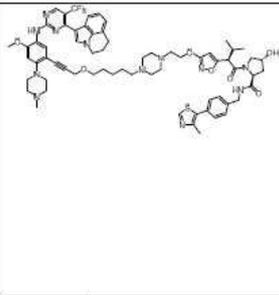
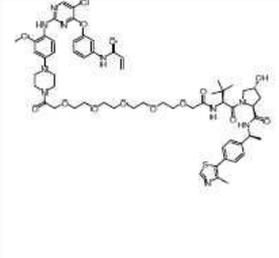
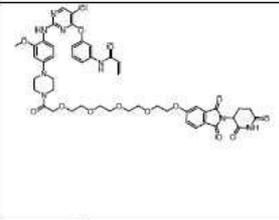
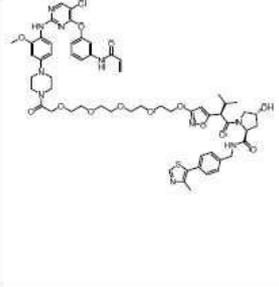
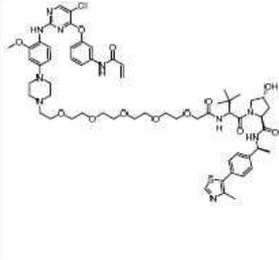
[2878]

173		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-21-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자헩니코스-20-이노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸피아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
174		<p>5-((15-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-3,6,9,12-테트라옥사헵타덱-14-인-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			
175		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((15-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시페닐)-2-(4-메톡시피페라진-1-일)페닐)-3,6,9,12-테트라옥사헵타덱-14-인-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸피아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
176		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(5-((3-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-에틸-1H-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸피아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

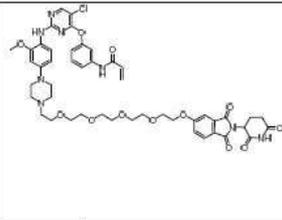
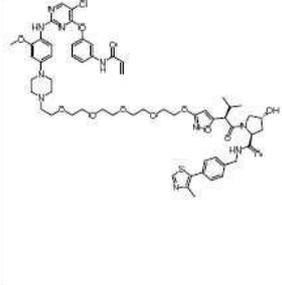
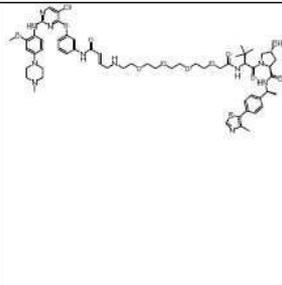
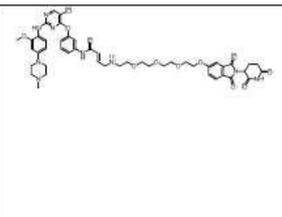
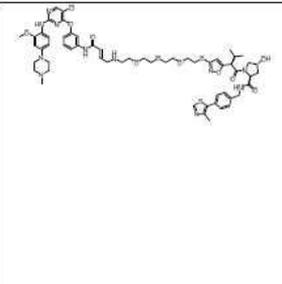
[2879]

<p>177</p> 	<p>5-(2-(4-(5-((3-(5-((4-(5,6- 디히드로-4H-피롤로[3,2,1- ij]퀴놀린-1-일)-5-(1-메틸-1H- 피라졸-4-일)피리미딘-2- 일)아미노)-4-메톡시-2-(4- 메톡시피페라진-1- 일)페닐)프롭-2-인-1- 일)옥시)벤질)피페라진-1- 일)에톡시)-2-(2,6- 디옥시피페리딘-3- 일)이소인돌린-1,3-디온</p>			
<p>178</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(5- ((3-(5-((4-(5,6-디히드로-4H- 피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)- 5-(1-메틸-1H-피라졸-4- 일)피리미딘-2-일)아미노)-4- 메톡시-2-(4-메틸피페라진-1- 일)페닐)프롭-2-인-1- 일)옥시)벤질)피페라진-1- 일)에톡시)이속사졸-5-일)-3- 메틸부타노일)-4-히드록시-N- (4-(4-메틸리아졸-5- 일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>179</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(5- ((3-(5-((4-(5,6-디히드로-4H- 피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)- 5-(트리플루오로메틸)피리미딘- 2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4- 메틸피페라진-1-일)페닐)프롭- 2-인-1-일)옥시)벤질)피페라진- 1-일)에톡시)아세트아미도)- 3,3-디메틸부타노일)-4- 히드록시-N-((S)-1-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)페닐)에틸)피롤리딘-2- 카복사미드</p>			
<p>180</p> 	<p>5-(2-(4-(5-((3-(5-((4-(5,6- 디히드로-4H-피롤로[3,2,1- ij]퀴놀린-1-일)-5- (트리플루오로메틸)피리미딘-2- 일)아미노)-4-메톡시-2-(4- 메톡시피페라진-1- 일)페닐)프롭-2-인-1- 일)옥시)벤질)피페라진-1- 일)에톡시)-2-(2,6- 디옥시피페리딘-3- 일)이소인돌린-1,3-디온</p>			

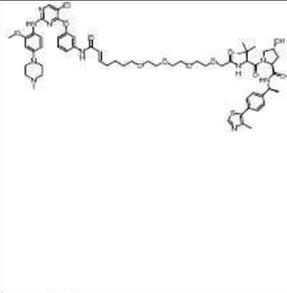
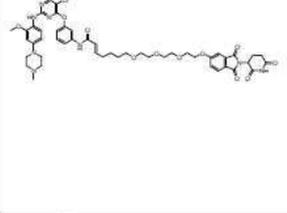
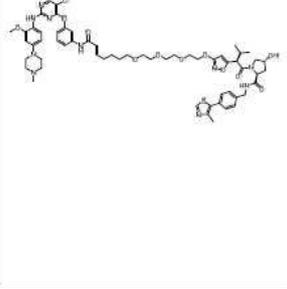
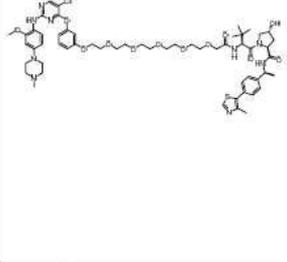
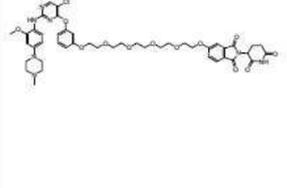
[2880]

<p>181</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(4-(5-((3-(5-((4-(5,6-디히드로-4H-피롤로[3,2,1-ij]퀴놀린-1-일)-5-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)아미노)-4-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)프롭-2-인-1-일)옥시)피페라진-1-일)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>182</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-20-(4-(4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-5-플로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-(삼차-부틸)-4,20-디옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>183</p> 	<p>N-(3-(5-플로로-2-((4-(4-(14-((2-(2,6-디옥소피리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데카노일)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드</p>				
<p>184</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(4-(4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-5-플로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-14-옥소-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>185</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-20-(4-(4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-5-플로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-2-(삼차-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

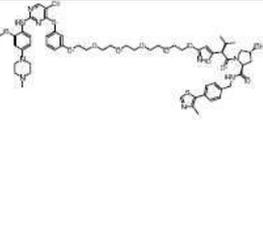
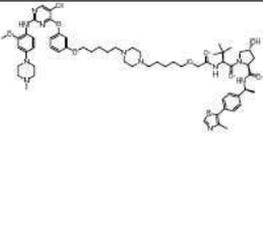
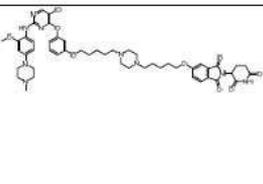
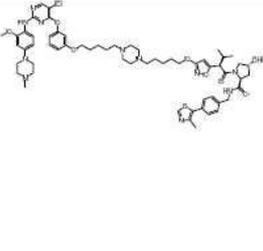
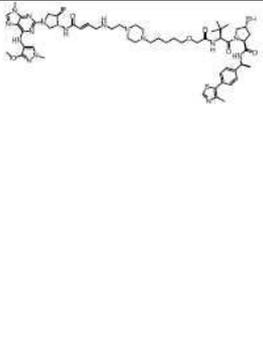
[2881]

<p>186</p> 	<p>N-(3-((5-클로로-2-((4-(4-(14-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)피페라진-1-일)-2-메톡시페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아크릴아미드</p>					
<p>187</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(4-(4-(4-(3-아크릴아미도페녹시)-5-클로로피리미딘-2-일)아미노)-3-메톡시페닐)피페라진-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사폴-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>					
<p>188</p> 	<p>(E)-N-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-15-아자노나데-17-에네디아미드</p>					
<p>189</p> 	<p>(E)-N-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데-14-엔-16-아미드</p>					
<p>190</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-((3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데-14-엔-1-일)옥시)이속사폴-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>					

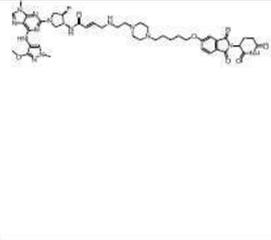
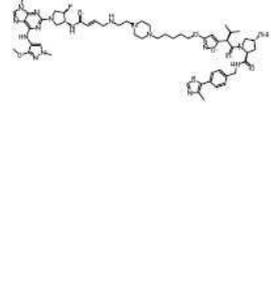
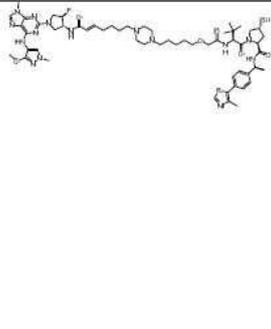
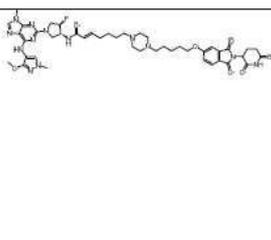
[2882]

<p>191</p> 	<p>(E)-N19-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사노나덴-17-에네디아미드</p>				
<p>192</p> 	<p>(E)-N1-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)-7-(2-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)헵트-2-엔아미드</p>				
<p>193</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(2-(2-(((E)-7-((3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페닐)아미노)-7-옥소헵트-5-엔-1-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>194</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>195</p> 	<p>5-((14-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				

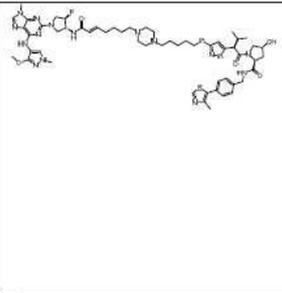
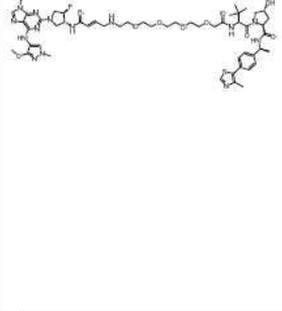
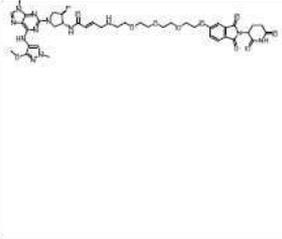
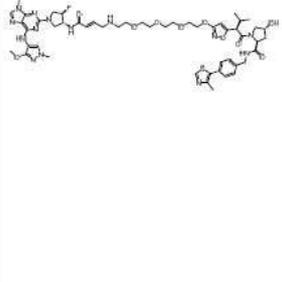
[2883]

196		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)제닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
197		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((5-(4-(5-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)제닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)벤질)피페라진-1-일)벤틸)옥시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)제닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
198		<p>5-((5-(4-(5-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)제닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)벤질)피페라진-1-일)벤틸)옥시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
199		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((5-(4-(5-(3-((5-클로로-2-((2-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)제닐)아미노)피리미딘-4-일)옥시)페녹시)벤질)피페라진-1-일)벤틸)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
200		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((5-(4-(2-((E)-4-(((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔-1-일)아미노)에틸)피페라진-1-일)벤틸)옥시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)제닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

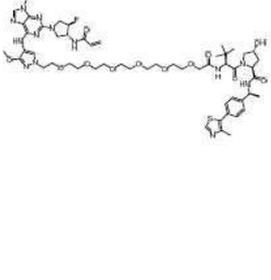
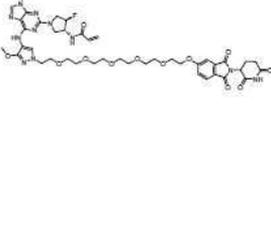
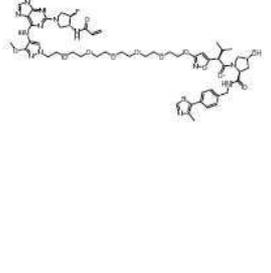
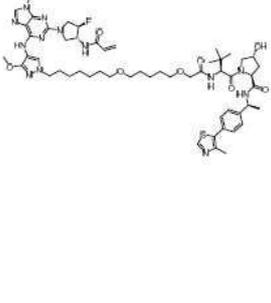
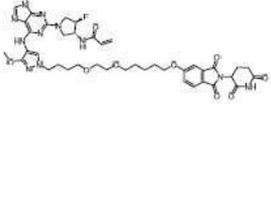
[2884]

<p>201</p> 	<p>(E)-4-(2-(4-(5-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)옥시)헨틸)피페라진-1- 일)에틸)아미노)-N-((3R,4R)-4- 플루오로-1-(6-((3-메톡시-1- 메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)- 9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘- 3-일)부드-2-엔아미드</p>				
<p>202</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((5-(4- (2-((E)-4-((3R,4R)-4- 플루오로-1-(6-((3-메톡시-1- 메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)- 9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘- 3-일)아미노)-4-옥소부드-2-엔- 1-일)아미노)에틸)피페라진-1- 일)헨틸)옥시)이속사폴-5-일)- 3-메틸부타노일)-4-히드록시-N- (4-(4-메틸티아졸-5- 일)헨질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>203</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((5-(4- (E)-7-((3R,4R)-4-플루오로- 1-(6-((3-메톡시-1-메틸-1H- 피라졸-4-일)아미노)-9-메틸- 9H-푸린-2-일)피롤리딘-3- 일)아미노)-7-옥소헨트-5-엔-1- 일)피페라진-1- 일)헨틸)옥시)아세트아미도)- 3,3-디메틸부타노일)-4- 히드록시-N-((S)-1-(4-(4- 메틸티아졸-5- 일)헨질)에틸)피롤리딘-2- 카복사미드</p>				
<p>204</p> 	<p>(E)-7-(4-(5-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)옥시)헨틸)피페라진-1-일)- N-((3R,4R)-4-플루오로-1-(6- ((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸- 4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린- 2-일)피롤리딘-3-일)헨트-2- 엔아미드</p>				

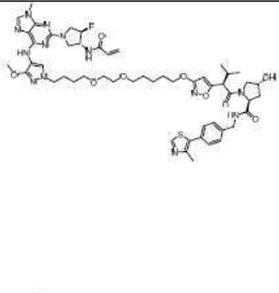
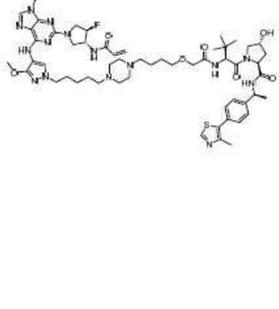
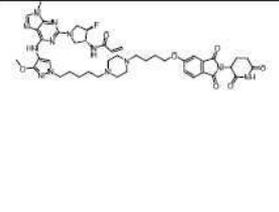
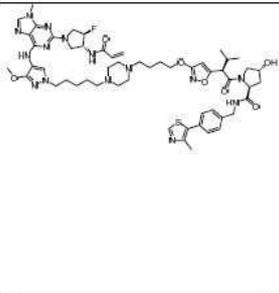
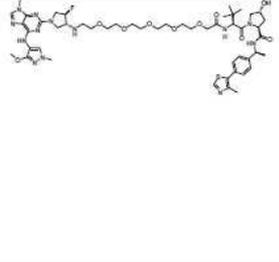
[2885]

<p>205</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((5-(4-((E)-7-(((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-7-옥소헵트-5-엔-1-일)피제라진-1-일)헩틸)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>206</p> 	<p>(E)-N19-((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)-N1-(S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)헩닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3,6,9,12-테트라옥사-16-아자노나렛-17-에네디아미드</p>			
<p>207</p> 	<p>(E)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-N-((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)-3,6,9-트리옥사-12-아자헵사렛-14-엔-16-아미드</p>			
<p>208</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-(((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-(3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵사렛-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

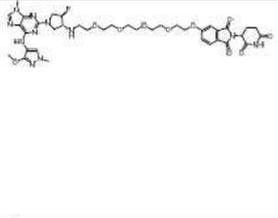
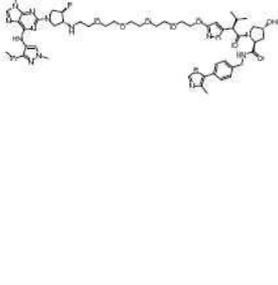
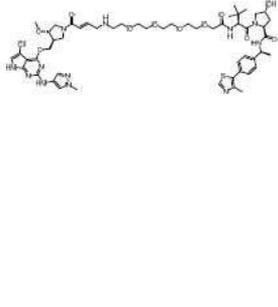
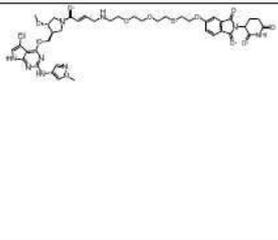
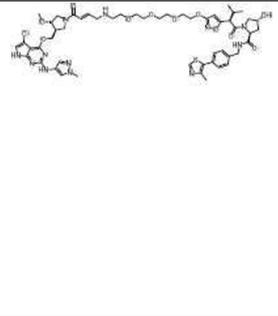
[2886]

<p>209</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((S)-23-(4-((2-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-2-(삼자-부틸)-4-옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자트리코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>210</p> 	<p>N-((3R, 4R)-1-(6-((1-(17-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아크릴아미드</p>			
<p>211</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((R)-2-(3-((17-(4-((2-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)이옥사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>212</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((S)-2-(2-((5-((7-(4-((2-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)에틸)옥시)펜틸)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>213</p> 	<p>N-((3R, 4R)-1-(6-((1-(4-(2-((5-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)옥시)메톡시)부틸)-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아크릴아미드</p>			

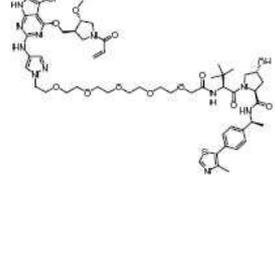
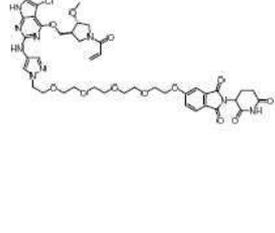
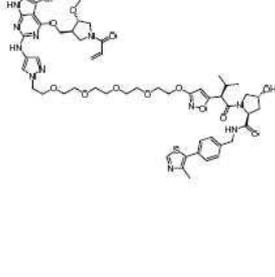
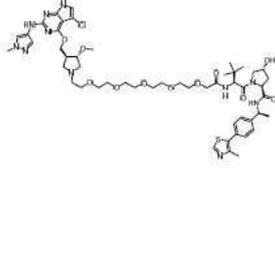
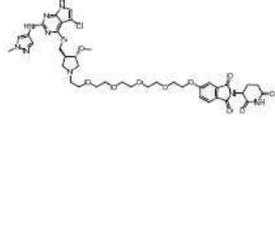
[2887]

<p>214</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((R)-2-(3-((5-(2-(4-(4-((2-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)부톡시)에톡시)헥실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>215</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((S)-2-(2-(4-(4-(5-(4-(4-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)헥실)피페라진-1-일)부톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)에틸)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>216</p> 	<p>N-((3R, 4R)-1-(6-((1-(5-(4-(4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)부틸)피페라진-1-일)헥실)-3-메톡시-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)-4-플루오로피롤리딘-3-일)아크릴아미드</p>			
<p>217</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((R)-2-(3-(4-(4-(5-(4-(4-((3R, 4R)-3-아크릴아미도-4-플루오로피롤리딘-1-일)-9-메틸-9H-푸린-6-일)아미노)-3-메톡시-1H-피라졸-1-일)헥실)피페라진-1-일)부톡시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
<p>218</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(((3R, 4R)-4-플루오로-1-(6-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소-6,9,12,15,18-헵타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)에틸)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

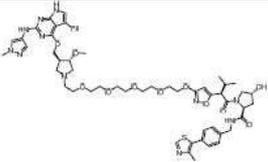
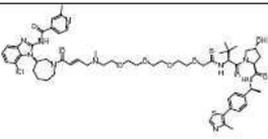
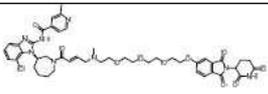
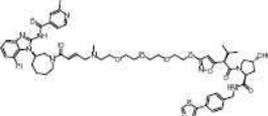
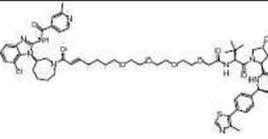
[2888]

<p>219</p> 	<p>2-(2,6-디옥소퍼페리딘-3-일)-5-((14-(((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>220</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(((3R,4R)-4-플루오로-1-(6-((3-메톡시-1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-9-메틸-9H-푸린-2-일)피롤리딘-3-일)아미노)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>221</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S,E)-2-(삼차부틸)-22-((3S,4S)-3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-4,22-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3,18-디아자도코스-20-에노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>222</p> 	<p>5-(((E)-16-((3S,4S)-3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아제헥사데-14-엔-1-일)옥시)-2-(2,6-디옥소퍼페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>223</p> 	<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-(((E)-16-((3S,4S)-3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아제헥사데-14-엔-1-일)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				

[2889]

224		<p>(2S,4R)-1-((S)-20-(4-((4-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)메톡시)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-2-(삼차-부틸)-4-옥소-8,9,12,15,18-헵타옥사-3-아자이코사놀)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
225		<p>5-((14-(4-((4-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)메톡시)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			
226		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-(4-((4-((3S,4S)-1-아크릴로일-4-메톡시피롤리딘-3-일)메톡시)-5-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-2-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)이속사졸-5-일)-3-에틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
227		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-((3S,4S)-3-((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-4-옥소-8,9,12,15,18-헵타옥사옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
228		<p>5-((14-((3S,4S)-3-((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)-2-(2,6-디옥시피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>			

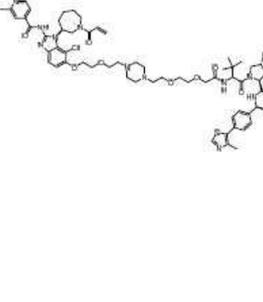
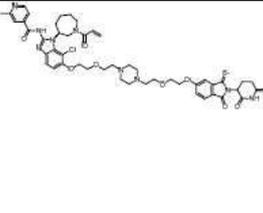
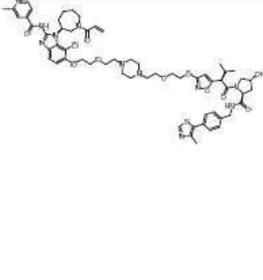
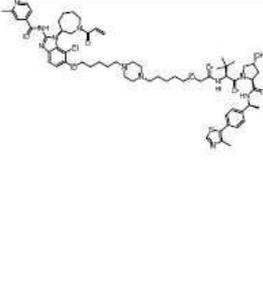
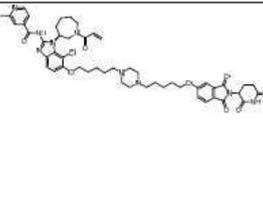
[2890]

229		<p>(2S,4R)-1-((R)-2-(3-((14-((3S,4S)-3-(((5-클로로-2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)옥시)메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라제실)옥시)이속사졸-5-일)-3-메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			
230		<p>N-(7-클로로-1-((R)-1-((S,E)-3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)에틸)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-2,2,19-트리메틸-5-옥소-7,10,13,16-테트라옥사-4,19-디아자트리코스-21-엔-23-오일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
231		<p>N-(7-클로로-1-((3R)-1-((E)-1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-12-메틸-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데-14-엔-16-오일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
232		<p>N-(7-클로로-1-((R)-1-((E)-1-((5-(R)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)이속사졸-3-일)옥시)-12-메틸-3,6,9-트리옥사-12-아자헥사데-14-엔-16-오일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
233		<p>N-(7-클로로-1-((R)-1-((S,E)-3-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)에틸)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-2,2-디메틸-5-옥소-7,10,13,16-테트라옥사-4-아자트리코스-21-엔-23-오일)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			

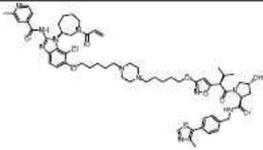
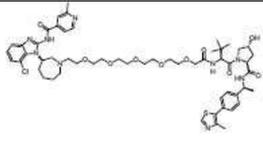
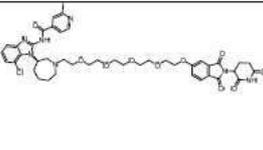
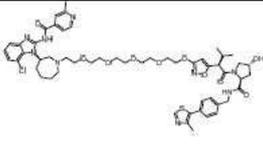
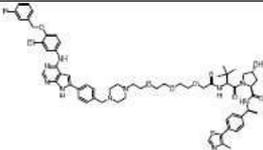
[2891]

234		<p>N-(7-클로로-1-((3R)-1-((E)-7-(2-(2-(2-((2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시) 캅트-2-에노일)아제판-3-일)- 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2- 메틸이소니코틴아미드</p>			
235		<p>N-(7-클로로-1-((R)-1-((E)-7- (2-(2-(2-((5-(R)-1-((2S,4R)- 4-히드록시-2-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)벤질)카바모일)피롤리딘-1- 일)-3-메틸-1-옥소부탄-2- 일)이속사졸-3- 일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시) 캅트-2-에노일)아제판-3-일)- 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2- 메틸이소니코틴아미드</p>			
236		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판- 3-일)-7-클로로-6-(((S)-10- ((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)- 1-(4-(4-메틸리아졸-5- 일)페닐)에틸)카바모일)피롤리 딘-1-카보닐)-20,20-디메틸-17- 옥소-3,6,9,12,15-펜타옥사-18- 아자헵타코실)옥시)-1H- 벤조[d]이미다졸-2-일)-2- 메틸이소니코틴아미드</p>			
237		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판- 3-일)-7-클로로-6-((14-((2- (2,6-디옥소피페리딘-3-일)- 1,3-디옥소이소인돌린-5- 일)옥시)-3,6,9,12- 테트라옥사테트라데실)옥시)- 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2- 메틸이소니코틴아미드</p>			
238		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판- 3-일)-7-클로로-6-(((R)-1-((2S,4R)- 4-히드록시-2- ((4-(4-메틸리아졸-5- 일)벤질)카바모일)피롤리딘-1- 일)-3-메틸-1-옥소부탄-2- 일)이속사졸-3-일)옥시)- 3,6,9,12- 테트라옥사테트라데실)옥시)- 1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2- 메틸이소니코틴아미드</p>			

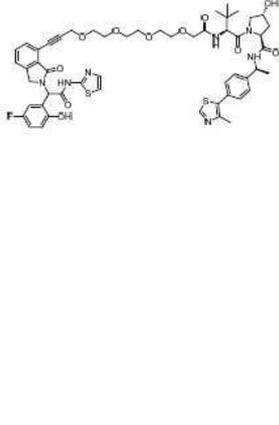
[2892]

239		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(2-(2-(4-(2-(2-(2-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에폭시)에폭시)에틸)피페라진-1-일)에폭시)에폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>				
240		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(2-(2-(4-(2-(2-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에폭시)에틸)피페라진-1-일)에폭시)에폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>				
241		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(2-(2-(4-(2-(2-((R)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)카바모일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)이속사졸-3-일)옥시)에폭시)에틸)피페라진-1-일)에폭시)에폭시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>				
242		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(5-(4-(5-(2-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)페닐)에틸)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-옥소에폭시)펜틸)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>				
243		<p>N-(1-((S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-클로로-6-(5-(4-(5-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>				

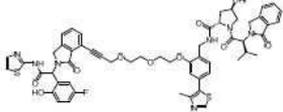
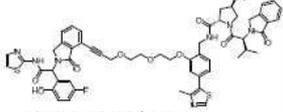
[2893]

244		<p>N-(1-(S)-1-아크릴로일아제판-3-일)-7-플로로-6-((5-(4-(5-(5-(R)-1-(2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)이속사졸-3-일)옥시)펜틸)피페라진-1-일)펜틸)옥시)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
245		<p>N-(7-플로로-1-(R)-1-(S)-19-((2S,4R)-4-히드록시-2-((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)펜틸)에틸)카바모일)피롤리딘-1-카보닐)-20,20-디메틸-17-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-18-아자헩니코실)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
246		<p>N-(7-플로로-1-(3R)-1-(14-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라세실)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
247		<p>N-(7-플로로-1-(R)-1-(14-(5-(R)-1-(2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)이속사졸-3-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라세실)아제판-3-일)-1H-벤조[d]이미다졸-2-일)-2-메틸이소니코틴아미드</p>			
248		<p>(2S,4R)-1-(S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(4-(3-플로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)펜틸)아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-일)벤질)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라헩카노일)-4-히드록시-N-(S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5-일)펜틸)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

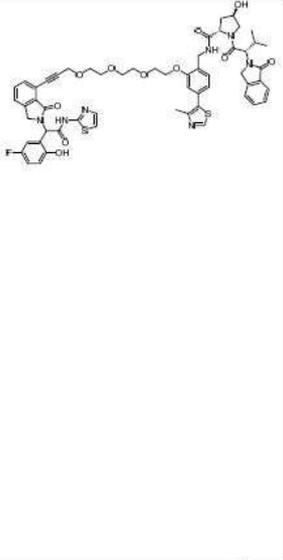
[2894]

<p>254</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(삼자부틸)-18-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자옥타데-17-이노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-에틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1054.3 3 527.67</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.04 (s, 9H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97-2.06 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 10H), 3.85-3.87 (m, 3H), 4.04-4.05 (m, 2H), 4.44-4.45 (m, 1H), 4.51-4.62 (m, 3H), 4.69-4.76 (m, 2H), 4.97-5.04 (m, 2H), 5.35-5.40 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.58-6.91 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.40-7.59 (m, 8H), 8.88 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>255</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(삼자부틸)-21-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자헤니코스-20-이노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-에틸티아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1098.2 8 549.63</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.93 (s, 9H), 1.35-1.37 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 17H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.53 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13-5.14 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.97-9.99 (m, 1H), 12.61-12.62 (m, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

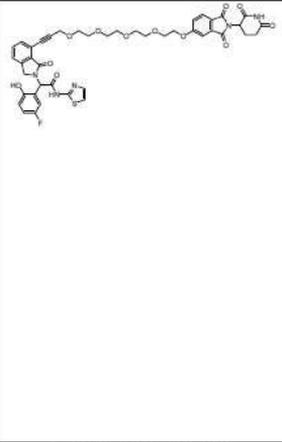
[2896]

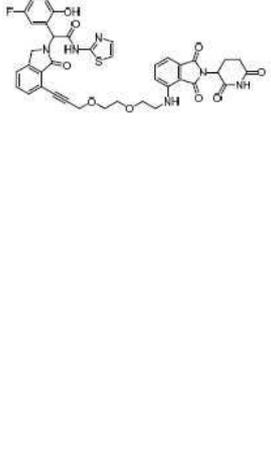
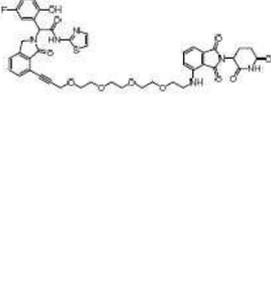
<p>256</p>  <p>부분입체 이성질체 1 실시예 257 의 부분입체 이성질체</p>	<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1056.6 2 528.83</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.01-2.07 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.75-3.77 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.95 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.25-4.33 (m, 3H), 4.38-4.47 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 256 의 합성</p>
<p>257</p>  <p>부분입체 이성질체 2 실시예 256 의 부분입체 이성질체</p>	<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1056.6 2 528.83</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.75-3.77 (m, 3H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.25-4.37 (m, 3H), 4.38-4.48 (m, 4H), 4.52-4.59 (m, 2H), 4.71 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.09 (br, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.60-7.62 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.98 (br, 1H), 10.60 (br, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 257 의 합성</p>

[2897]

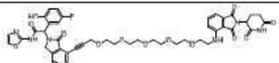
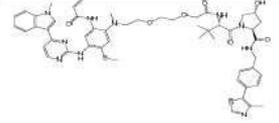
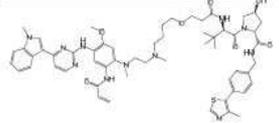
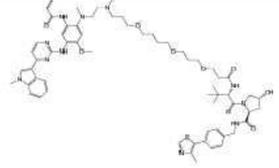
<p>258</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1100.66 550.85</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.02-0.93 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.89-1.95 (m, 4H), 1.97-2.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.56-3.64 (m, 6H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.76-3.79 (m, 3H), 3.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.16-4.34 (m, 5H), 4.38-4.48 (m, 4H), 4.53-4.59 (m, 2H), 4.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.54-6.92 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.47-7.62 (m, 7H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H).</p>	<p>실시예 258 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>259</p> 	<p>(2S,4R)-N-(2-((1S)-2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데카인-1-일)옥시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-4-히드록시-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1144.68 572.87</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.91-1.93 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 3.50-3.61 (m, 10H), 3.68-3.70 (m, 3H), 3.77-3.79 (m, 3H), 3.902 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.16-4.18 (m, 2H), 4.24-4.29 (m, 2H), 4.31-4.33 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.48-4.57 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 4.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.52 (m, 7H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.367 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).</p>	<p>실시예 256 에 기술된 경로를 따름</p>

[2898]

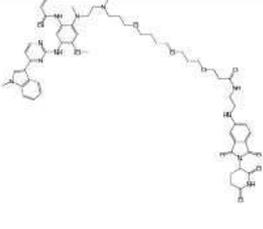
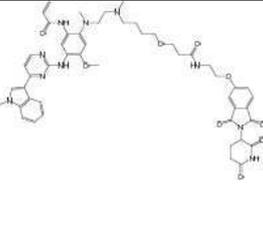
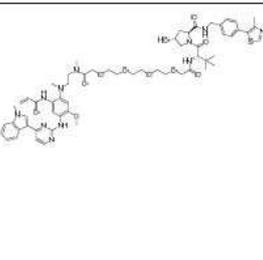
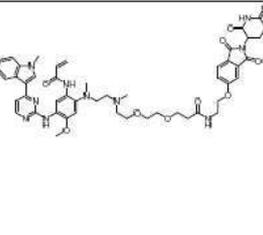
<p>262</p> 	<p>2-(7-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12-테트라옥사헥사데카인-15-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>870.11 435.55</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.02-2.06 (m, 2H), 2.60-2.61 (m, 1H), 2.68-2.69 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 10H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.91 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 5.10-5.12 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.26-7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 5H), 7.80-7.82 (m, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>263</p> 	<p>2-(7-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사옥타데카인-17-인-18-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>914.22 457.62</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.02-2.06 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 13H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.94 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.43-7.59 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 10.03 (br, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.56 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

<p>264</p> 	<p>2-(7-(3-(2-(2-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4- 일)아미노)에톡시)에톡시)프롭- 1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린- 2-일)-2-(5-플루오로-2- 히드록시제닐)-N-(티아졸-2- 일)아세트아미드</p>	<p>781.17 391.09</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.99-2.03 (m, 1H), 2.50- 2.59 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 4H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.89- 6.93 (m, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48-7.57 (m, 5H), 9.99 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>265</p> 	<p>2-(7-(3-(2-(2-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4- 일)아미노)에톡시)에톡시)프롭-1-인-1-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시제닐)-N- (티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>825.20 413.10</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (s, 9H), 1.35-1.37 (m, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 17H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.53 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13-5.14 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.97-9.99 (m, 1H), 12.61-12.62 (m, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>266</p> 	<p>2-(7-(1-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4- 일)아미노)-3,6,9,12- 테트라옥사펜타데카-14-인-15- 일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2- (5-플루오로-2-히드록시제닐)- N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>869.22 435.12</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.99-2.02 (m, 2H), 3.44- 3.56 (m, 16H), 3.68-3.69 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.63- 4.67 (m, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.57-6.60 (m, 1H), 6.84- 6.89 (m, 2H), 7.01-7.14 (m, 4H), 7.42 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 4H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

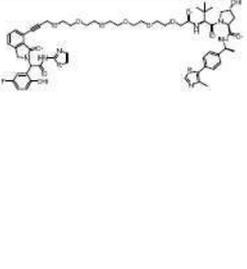
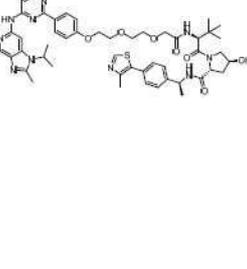
[2901]

<p>267</p> 	<p>2-(7-(1-((2-(2,6- 다옥소피페리딘-3-일)-1,3- 다옥소이소인돌린-4- 일)아미노)-3,6,9,12,15- 펜타옥사옥타데-17-인-18-일)- 1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시페닐)-N- (티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>913.24 457.13</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 2.00-2.03 (m, 1H), 2.53- 2.60 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.48-3.61 (m, 17H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.56 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 4H), 9.96 (br, 1H), 11.10 (s, 1H), 12.61 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>268</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2- 아크릴아미도-5-메톡시-4-((4- (1-메틸-1H-인돌-3- 일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)-12-(삼차- 부틸)-10-옥소-5,6-다옥사- 2,11-디아자트리데칸-13-오일)- 4-히드록시-N-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>987.51</p>		<p>반응식 14에 나타낸 경로를 따름</p>
<p>269</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2- 아크릴아미도-5-메톡시-4-((4- (1-메틸-1H-인돌-3- 일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)-15-(삼차- 부틸)-5-메틸-13-옥소-10-옥사- 2,5,14-트리아자헥사데칸-16- 오일)-4-히드록시-N-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1042.9 4</p>		<p>반응식 14에 나타낸 경로를 따름</p>
<p>270</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2- 아크릴아미도-5-메톡시-4-((4- (1-메틸-1H-인돌-3- 일)피리미딘-2- 일)아미노)페닐)-23-(삼차- 부틸)-5-메틸-21-옥소-9,14,18- 트리옥사-2,5,22- 트리아자데트라코산-24-오일)- 4-히드록시-N-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1159.0 9</p>		<p>반응식 14에 나타낸 경로를 따름</p>

[2902]

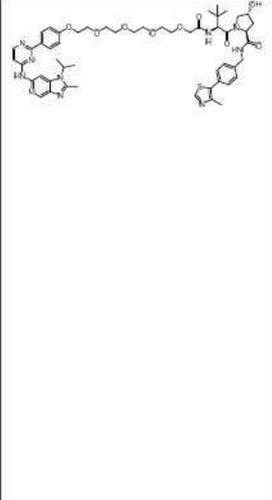
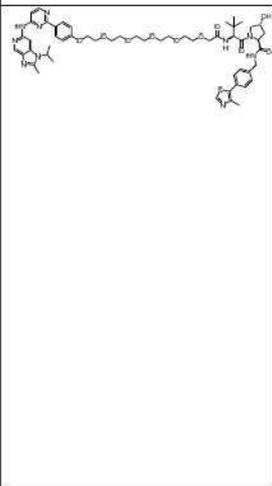
271		<p>2-(2-아크릴아미도-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)아미노)에틸)-5-메틸-9,14,18-트리옥사-2,5-디아자헥사코산-21-아미드</p>	1044.89		<p>반응식 14 에 나타낸 경로를 따름</p>
272		<p>N-(2-((2-(4-(3-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에틸)아미노)-3-옥스포프로폭시)부틸)(에틸)아미노)에틸)(메틸)아미노)-4-메톡시-5-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)아크릴아미드</p>			
273		<p>N1-(2-((2-아크릴아미도-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)(메틸)아미노)에틸)-N14-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-N1-에틸-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸디아미드</p>	1147.61		<p>반응식 14 에 나타낸 경로를 따름</p>
274		<p>2-(2-아크릴아미도-5-메톡시-4-((4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-2-일)아미노)페닐)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)옥시)에틸)-5-메틸-8,11-디옥사-2,5-디아자테트라데칸-14-아미드</p>			

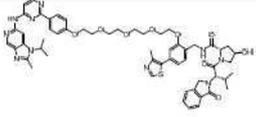
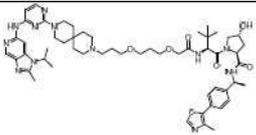
[2903]

<p>275</p> 	<p>(2S,4R)-1-(2S)-2-(삼차-부틸)-24-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)-4-옥소-6,9,12,15,18,21-헥사옥사-3-아자테트라코스-23-이노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1142.31 571.64</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.93 (s, 9H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.49-3.59 (m, 21H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.27-4.28 (m, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 4.52-4.56 (m, 2H), 4.88-4.92 (m, 1H), 4.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.54-6.92 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35-7.59 (m, 9H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.60 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>276</p> 	<p>(2R,4S)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>933.70 467.37</p>	<p>(400 MHz, CDCl3): δ 8.63 (s, 3H), 8.42-8.39 (m, 4H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09-5.05 (m, 1H), 4.71-4.67 (m, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08-4.07 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.62 (dd, J = 5.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.42-2.40 (m, 4H), 2.09-2.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 276의 합성</p>

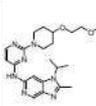
<p>277</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-N-(2-(4-(4-(4-(1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피롤리딘-2-일)메톡시)부톡시)-4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>963.69 482.37</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.41-8.38 (m, 3H), 7.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 6.98-6.96 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 3H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 4H), 3.68 (dd, J = 4.0 Hz, J = 12.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.53-2.48 (m, 4H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 6H), 1.72 (d, J = 8.0 Hz, 6H), 0.91 (dd, J = 4.0 Hz, J = 20.0 Hz, 6H).</p>	<p>실시예 276 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>278</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-14-(4-(4-(1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피롤리딘-2-일)메톡시)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>963.71 482.38</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43-8.38 (m, 3H), 8.33 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 4H), 4.35-4.30 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.06-3.99 (m, 3H), 3.89 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.69-3.65 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (s, 9H).</p>	<p>실시예 276에 기술된 경로를 따름</p>

[2905]

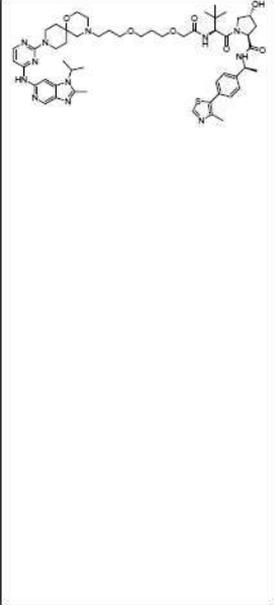
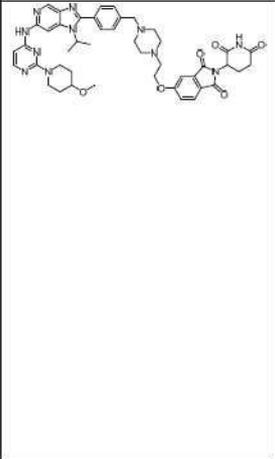
<p>279</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-17-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1007.74 504.40</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.73-4.70 (m, 2H), 4.54-4.52 (m, 3H), 4.48-4.46 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.72-3.71 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 12H), 3.48 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.94 (s, 9H).</p>	<p>실시예 276 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>280</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-20-(4-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12,15,18-펜타옥사-3-아자이코사노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1051.78 526.41</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 1H), 7.33 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 2H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 20H), 2.64 (s, 3H), 2.58-2.49 (m, 4H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.95 (s, 9H).</p>	<p>실시예 276 에 기술된 경로를 따름</p>

<p>281</p>		<p>(2S,4R)-4-히드록시-N-(2-(2-(2-(2-(4-(4-(1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)계축시)에톡시)에톡시)에톡시)-4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)-1-((S)-3-메틸-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)부타노일)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1067.76 534.40</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 9.04 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.62-8.69 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.00-6.95 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 4.78-4.74 (m, 3H), 4.58-4.50 (m, 3H), 4.43-4.39 (m, 3H), 4.18 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.83-3.64 (m, 10H), 2.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.42-2.30 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H).</p>	<p>실시예 276 및 256에 기술된 경로를 따름</p>
<p>282</p>		<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(9-(4-(1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-3,9-디아자스피로[5.6]운데칸-3-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1021.84 511.44</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 13.15 (bs, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 4H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.08-5.10 (m, 1H), 4.71-4.77 (m, 2H), 4.60-4.62 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91-4.02 (m, 6H), 3.53-3.64 (m, 9H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.55 (m, 3H), 2.33-2.34 (m, 1H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 11H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.59-1.61 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 282의 합성</p>

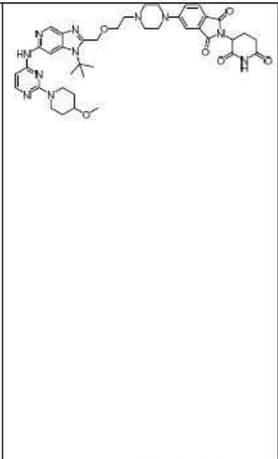
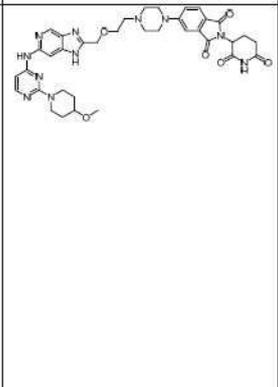
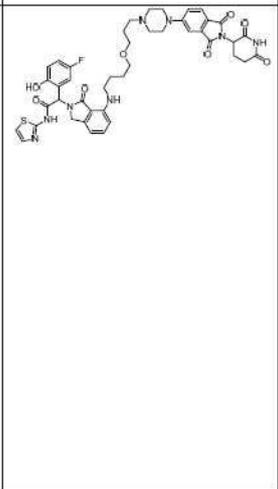
[2907]

<p>283</p> 	<p>2-(7-(3-(2-(2-(2-(2-(2,6- 디옥소퍼페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)옥시)에톡시)에톡시)에톡시) 프로필)-1-옥소이소인돌린-2- 일)-2-(5-플루오로-2- 히드록시페닐)-1-(티아졸-2- 일)아세트아미드</p>	<p>830.47 415.76</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.97-2.03 (m, 4H), 2.54- 2.68 (m, 1H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.41 (m, 4H), 3.47-3.48 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.78 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.29 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.09- 5.14 (m, 1H), 5.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07- 7.12 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.14 (s, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 283의 합성</p>
<p>284</p> 	<p>(2S, 4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)- 17-((1-(4-((1-이소프로필-2- 메틸-1H-이미다조[4,5- c]페리딘-6- 일)아미노)페리미딘-2- 일)페페리딘-4-일)옥시)-4- 옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3- 아자헵타레카노일)-4-히드록시- ((S)-1-(4-(4-메틸티아졸-5- 일)에닐)에틸)페롤리딘-2- 카복사미드</p>	<p>1028.80 514.92</p>	<p>(400 MHz, CDCl3): δ 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 6.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.38- 4.34 (m, 2H), 4.07-3.99 (m, 3H), 3.67-3.59 (m, 18H), 3.45 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 2.09-2.04 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).</p>	<p>실시예 282에 기술된 경로를 따름</p>

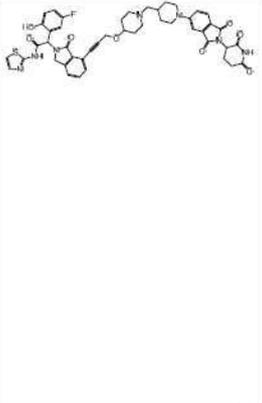
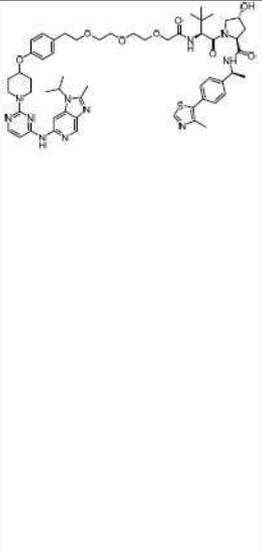
[2908]

<p>285</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(9-(4-((1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]페리딘-6-일)아미노)페리미딘-2-일)-1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]운데칸-4-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-1-((S)-1-(4-(4-메틸아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1023.82 512.43</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.23 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 2H), 4.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.43 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 4.00-3.97 (m, 3H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.82-3.59 (m, 3H), 3.52-3.45 (m, 6H), 2.64 (s, 5H), 2.52-2.49 (m, 5H), 2.11 (t, J = 10.8 Hz, 3H), 1.88-1.81 (m, 4H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).</p>	<p>실시에 282에 기술된 경로를 따름</p>
<p>286</p> 	<p>2-(2,6-디옥사피페리딘-3-일)-5-(2-(4-(4-(1-이소프로필-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)페리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]페리딘-2-일)벤질)피페라진-1-일)에톡시)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>842.63 421.64</p>	<p>(400 MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.31-5.34 (m, 2H), 5.05-5.15 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.34-3.36 (m, 4H), 3.30 (m, 3H), 2.82-2.83 (m, 3H), 2.65-2.80 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 2H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.95-1.98 (m, 6H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 6H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시에 286의 합성</p>

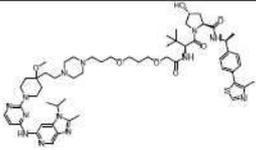
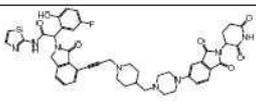
[2909]

<p>287</p> 	<p>5-(4-(2-((1-(삼차-부틸)-6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>780.61 390.82</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 9.45 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94-4.97 (m, 3H), 4.33-4.37 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.45-3.47 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 4H), 2.74-2.91 (m, 3H), 2.60-2.62 (m, 6H), 2.10-2.12 (m, 1H), 1.94-1.96 (m, 3H), 1.90 (s, 9H), 1.60-1.62 (m, 2H).</p>	<p>실시예 71 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>288</p> 	<p>2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-(2-((6-((2-(4-메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>724.53 382.78</p>	<p>(400 MHz, CD₃OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.32-5.33 (m, 1H), 5.06-5.09 (m, 1H), 4.17-4.21 (m, 2H), 3.82-3.83 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 6H), 3.31 (s, 3H), 2.73-2.81 (m, 7H), 2.16-2.21 (m, 1H), 1.90-1.92 (4H), 1.50-1.60 (m, 4H).</p>	<p>실시예 287 의 합성으로부터의 부산물</p>
<p>289</p> 	<p>2-(7-((4-(3-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)프로폭시)부틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(6-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>853.54 427.29</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.55-1.71 (m, 6H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.38-3.44 (m, 7H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.54-6.63 (m, 3H), 6.61-6.84 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 7.47-7.48 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 12.69 (s, 1H).</p>	<p>실시예 307 에 기술된 경로를 따름</p>

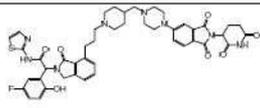
[2910]

<p>290</p> 	<p>2-(7-(3-((1-((1-(2-(2,6- 디옥소퍼페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)퍼페리딘-4- 일)메틸)퍼페리딘-4- 일)옥시)프롭-1-인-1-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시페닐)-N- (티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>874.53 437.79</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.14-1.20 (m, 2H), 1.53- 1.60 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 7H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.92-2.98 (m, 3H), 3.31-3.32 (m, 4H), 3.63- 3.80 (m, 2H), 3.93-4.05 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.48- 7.67 (m, 5H), 10.00 (br, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>291</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸- 14-(4-((1-(4-((1-이소프로필- 2-메틸-1H-이미다조[4,5- c]피리딘-6- 일)아미노)피리미딘-2- 일)퍼페리딘-4-일)옥시)페닐)- 4-옥소-6,9,12-트리옥사-3- 아자테트라데카노일)-4- 히드록시-N-((S)-1-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)페닐)에틸)퍼플리딘-2- 카복사미드</p>	<p>1060.81 530.93</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 7H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.73-4.76 (m, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 3H), 4.22-4.28 (m, 2H), 4.12- 4.15 (m, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 13H), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 3H), 1.98-2.04 (m, 4H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 291의 합성</p>

[2911]

<p>292</p>		<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(3-(4-(2-(1-(4-(1-이소프로필-2-메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)아미노)피리미딘-2-일)-4-메톡시피페리딘-4-일)에틸)피페라진-1-일)프로폭시)프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1094.90 547.97</p>	<p>(400 MHz, CDCl₃): δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 4H), 7.15-7.17 (m, 1H), 5.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.32-4.35 (m, 4H), 3.95-4.02 (m, 1H), 3.86 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 3H), 3.42-3.43 (m, 4H), 3.25-3.27 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.43-2.46 (m, 9H), 2.35-2.38 (m, 6H), 1.96-2.02 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 5H), 1.67-1.69 (m, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.46-1.51 (m, 3H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.96 (s, 9H).</p>	<p>실시예 78 및 282에 기술된 경로를 따름</p>
<p>293</p>		<p>2-(7-(3-(4-((4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)프롬-1-인-1-일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>859.53 430.28</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 3H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 2.41-2.46 (m, 5H), 2.54-2.60 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.31-3.32 (m, 4H), 3.40-3.41 (m, 3H), 3.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.67-7.69 (m, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

[2912]

<p>294</p> 	<p>2-(7-(3-(4-((4-(2-(2,6- 디옥소퍼페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)페페라진-1- 일)프로필)-1-옥소이소인돌린- 2-일)-2-(5-플루오로-2- 히드록시페닐)-N-(티아졸-2- 일)아세트아미드</p>	<p>863.58 432.30</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.43-1.47 (m, 1H); 1.74- 1.87 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 4H), 2.16-2.18 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 2.50 (m, 5H), 2.56-2.67 (m, 2H), 2.82-2.93 (m, 2H), 3.03-3.17 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.92 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84- 6.87 (m, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>295</p> 	<p>2-(7-(1-((2-(2,6- 디옥소퍼페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4- 일)아미노)-3,6,9,12,15,18- 헥사옥사헤니코스-20-인-21- 일)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2- (5-플루오로-2-히드록시페닐)- N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>957.56 479.30</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 2.00-2.04 (m, 2H), 2.56- 2.67 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.47-3.61 (m, 2H), 3.69-3.73 (m, 2H), 3.95 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.03-5.07 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.53-7.59 (m, 4H), 11.11 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>

[2913]

<p>296</p> 	<p>2-(7-(5-(3-(4-(2-(2,6- 디옥소페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)퍼페라진-1- 일)프로폭시)펜틸)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시제닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>852.54 426.79</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.33-1.37 (m, 3H), 1.51- 1.61 (m, 5H), 1.99-2.03 (m, 2H), 2.33-2.36 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 3H), 2.64-2.93 (m, 1H), 3.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 3.17 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.35-3.39 (m, 7H), 3.89 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.10-4.11 (m, 1H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.06-5.10 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.06-7.13(m, 1H), 7.25- 7.36 (m, 5H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.70-7.71 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 12.58 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80, 82 및 283 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>297</p> 	<p>2-(7-(3-((1-((1-(2-(2,6- 디옥소페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)퍼페리딘-4- 일)메틸)퍼페리딘-4- 일)옥시)프로필)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시제닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>878.56 439.80</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.83-2.12 (m, 11H), 2.31- 2.35 (m, 1H), 2.54-2.68 (m, 3H), 2.84-2.99 (m, 6H), 3.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.40- 3.51 (m, 3H), 3.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.52 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.99- 7.01 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.61 (s, 1H)</p>	<p>실시예 80, 82 및 283 에 기술된 경로를 따름</p>

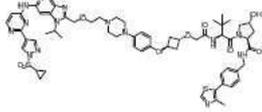
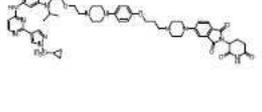
[2914]

<p>298</p> 	<p>(E)-2-(7-(3-((1-(1-(2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-5- 일)피페리딘-4- 일)메틸)피페리딘-4- 일)옥시)프롭-1-엔-1-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시제닐)-N- (리아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>876.55 438.80</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.83-2.12 (m, 9H), 2.32- 2.33 (m, 1H), 2.54-2.67 (m, 3H), 2.83-3.00 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.40- 3.51 (m, 2H), 3.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.06-4.10 (m, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 4.58 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.04-5.09 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.82- 6.85 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43- 7.50 (m, 3H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 12.61 (s, 1H).</p>	<p>실시예 297 의 합성으로부 터의 부산물</p>
<p>299</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(삼차- 부틸)-27-(2-(1-(5-플루오로-2- 히드록시제닐)-2-옥소-2- (리아졸-2-일아미노)에틸)-3- 옥소이소인돌린-4-일)-4-옥소- 6,9,12,15,18,21,24-헵타옥사- 3-아자헵타코스-26-이노일)-4- 히드록시-N-((S)-1-(4-(4- 메틸리아졸-5- 일)제닐)에틸)피롤리딘-2- 카복사미드</p>	<p>1186.75 593.90</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 0.94 (s, 9H), 1.35-1.38 (m, 3H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.49-3.61 (m, 23H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92-3.96 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.44 (t, J = 9.2 Hz, 3H), 4.53-4.59 (m, 2H), 4.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.84-6.92 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36-7.60 (m, 9H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 12.60 (s, 1H).</p>	<p>실시예 80 및 82 에 기술된 경로를 따름</p>

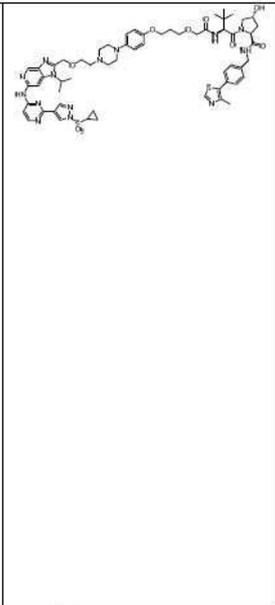
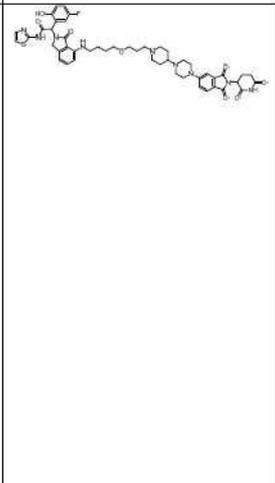
<p>300</p> 	<p>2-(7-(1-((2-(2,6- 디옥소피페리딘-3-일)-1,3- 디옥소이소인돌린-4- 일)아미노)-3,6,9,12,15,18- 헥사옥사헥시코산-21-일)-1- 옥소이소인돌린-2-일)-2-(5- 플루오로-2-히드록시페닐)-N- (티아폴-2-일)아세트아미드</p>	<p>961.59 461.32</p>	<p>(400 MHz, DMSO-d6): δ 1.80-1.83 (m, 2H), 1.99- 2.04 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.50-2.68 (m, 2H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.05- 3.09 (m, 2H), 3.30-3.55 (m, 2H), 3.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 5.04(d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.60 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.03(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.25- 7.28 (m, 2H), 7.36(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 12.59 (br, 1H).</p>	<p>실시예 80, 82 및 283에 기술된 경로를 따름</p>
<p>301</p> 	<p>2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)- 5-(4-(3-(4-(4-(2-((1- 이소프로필-6-((2-(4- 메틸피페리딘-1-일)피리미딘-4- 일)아미노)-1H-이미다조[4,5- c]피리딘-2- 일)메톡시)에틸)피페라진-1- 일)페녹시)프로필)피페라진-1- 일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>984.77 492.91</p>	<p>(400MHz, MeOD), δ 8.67(s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J=6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J=9.2 Hz, 2H), 6.89 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.42-6.36 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.43- 3.42 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25-3.24 (m, 4H), 3.23-3.20 (m, 6H), 2.96- 2.95 (m, 4H), 2.89-2.87 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.12-2.10 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.73 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.61- 1.51 (m, 2H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 301의 합성</p>

[2916]

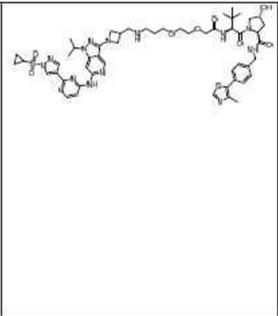
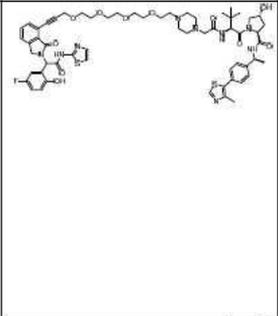
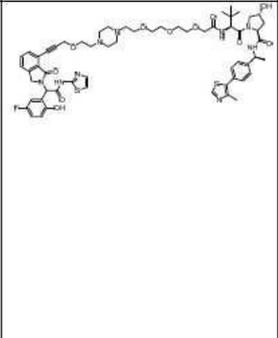
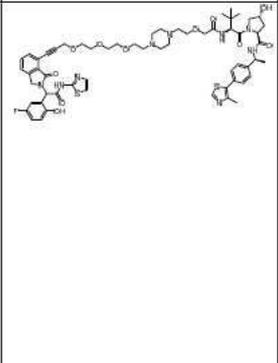
<p>302</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-((1r,3e)-3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)계축시)시클로부톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1142.87 571.96</p>	<p>(400MHz, MeOD) δ : 8.84 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 4H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 2H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 3H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.46-4.62 (m, 3H), 4.21-4.39 (m, 4H), 3.79-4.02 (m, 6H), 3.43-3.57 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 9H), 2.66 (s, 1H), 2.43-2.55 (m, 6H), 2.32-2.41 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.04-2.15 (m, 1H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.04 (m, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 302의 합성</p>
<p>303</p> 	<p>(2S,4R)-4-히드록시-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(2-((1-이소프로필-6-((2-(4-메톡시피페리딘-1-일)피리미딘-4-일)아미노)-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)계축시)프로톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1130.87 565.96</p>	<p>(400MHz, MeOD) δ : 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 4H), 6.82-6.94 (m, 4H), 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 3H), 4.67-4.75 (m, 2H), 4.47-4.60 (m, 3H), 4.22-4.37 (m, 3H), 3.97-4.11 (m, 4H), 3.84-3.93 (m, 3H), 3.69-3.83 (m, 3H), 3.43-3.57 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.06-3.18 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.02-2.13 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).</p>	<p>실시예 302에 기술된 경로를 따름</p>

<p>304</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((1r,3s)-3-(4-(4-(2-((6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)시클로부톡시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사마이드</p>	<p>1199.81 900.44</p>	<p>(400MHz, MeOD), δ: 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.67-6.76 (m, 2H), 5.00-5.07 (m, 1H), 4.87-4.89 (m, 3H), 4.68-4.75 (m, 1H), 4.46-4.63 (m, 4H), 4.26-4.40 (m, 2H), 3.78-4.02 (m, 6H), 3.04-3.11 (m, 4H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 5H), 2.47-2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.77 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.19-1.28 (m, 2H), 1.04 (s, 9H).</p>	<p>실시에 302에 기술된 경로를 따름</p>
<p>305</p> 	<p>5-(4-(3-(4-(4-(2-((6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)프로필)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>1041.71 521.38</p>	<p>(400MHz, MeOD), δ: 11.08 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (brs, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 6.75-6.87 (m, 4H), 4.95-5.11 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.14-3.29 (m, 6H), 2.82-2.97 (m, 6H), 2.54-2.63 (m, 6H), 2.42-2.48 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.27-1.31 (m, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 2H).</p>	<p>실시에 301 및 302에 기술된 경로를 따름</p>

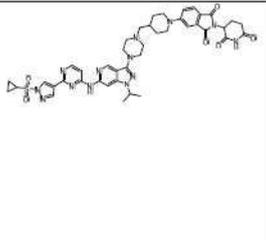
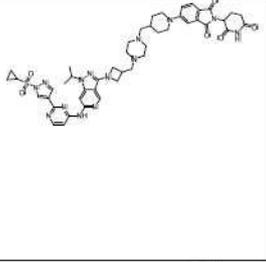
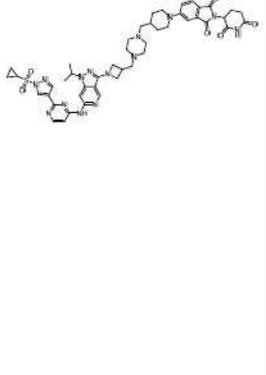
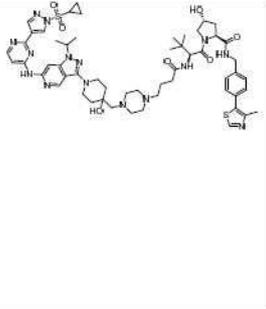
[2918]

<p>306</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(4-(2-((6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-피라졸-4-일)피리딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-2-일)메톡시)에틸)피페라진-1-일)페녹시)프로폭시)아세트아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1187.82 594.44</p>	<p>(400MHz, MeOD), δ: 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.44-7.43 (m, 2H), 7.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 4H), 5.01 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.60-4.57 (m, 2H), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.73-3.72 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 4H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 5H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 3H), 1.77-1.76 (m, 6H), 1.41-1.39 (m, 2H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.01 (s, 9H).</p>	<p>실시예 302에 기술된 경로를 따름</p>
<p>307</p> 	<p>2-(7-((4-(3-(4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-일)피페리딘-1-일)프로폭시)부틸)아미노)-1-옥소이소인돌린-2-일)-2-(5-플루오로-2-히트록시페닐)-N-(티아졸-2-일)아세트아미드</p>	<p>936.62 468.83</p>	<p>(400MHz, CDCl₃), δ: 8.64 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.53-6.60 (m, 2H), 6.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.86-4.98 (m, 2H), 4.13 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 5H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.67-2.94 (m, 6H), 2.62-2.66 (m, 4H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.95-2.11 (m, 8H), 1.85-1.75 (m, 2H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 307의 합성</p>

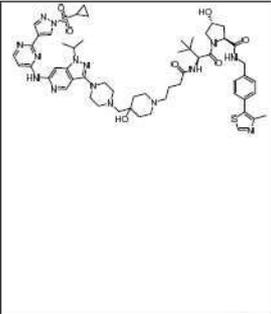
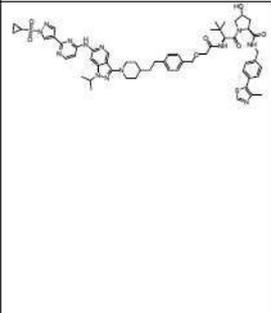
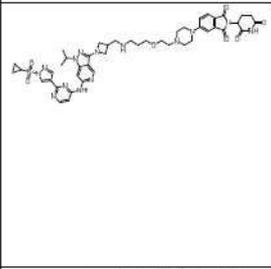
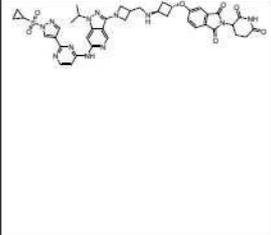
[2919]

<p>308</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-13-(삼차부틸)-1-(1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아제티딘-3-일)-11-옥소-6,9-디옥사-2,12-디아자테트라헥칸-14-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1081.75 541.40</p>		<p>실시예 302 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>309</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(15-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)-3,6,9,12-테트라옥사헥사데카-14-인-일)피페라진-1-일)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1166.76 583.91</p>		<p>실시예 80 및 82 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>310</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(삼차부틸)-14-(4-(2-(3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롬-2-인-1-일)옥시)에틸)피페라진-1-일)-4-옥소-6,9,12-트리옥사-3-아자테트라헥사노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1166.76 583.91</p>		<p>실시예 80 및 82 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>311</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(4-(2-(2-(2-(3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시페닐)-2-옥소-2-(티아졸-2-일아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롬-2-인-1-일)옥시)에톡시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸아졸-5-일)페닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1166.76 583.91</p>		<p>실시예 80 및 82 에 기술된 경로를 따름</p>

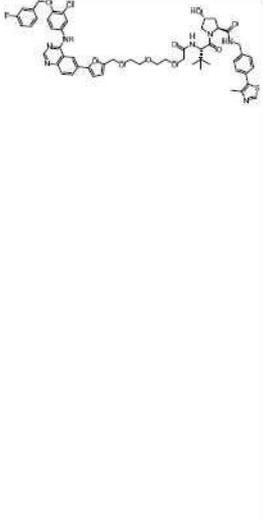
[2920]

<p>312</p> 	<p>5-(4-((4-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>862.57 431.61</p>		<p>실시예 301 및 302에 기술된 경로를 따름</p>
<p>313</p> 	<p>5-(4-((4-((1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아제리딘-3-일)메틸)피페라진-1-일)메틸)피페리딘-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>931.64 466.34</p>		<p>실시예 301 및 302에 기술된 경로를 따름</p>
<p>314</p> 	<p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-(4-(2-(2-((3-(2-(1-(5-플루오로-2-히드록시제닐)-2-옥소-2-(리아졸-2-일)아미노)에틸)-3-옥소이소인돌린-4-일)프롭-2-인-1-일)옥시)에톡시)에틸)피페라진-1-일)에톡시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((S)-1-(4-(4-메틸리아졸-5-일)제닐)에틸)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1166.76 1166.75 [MH]⁺ 583.91</p>		<p>실시예 80 및 82에 기술된 경로를 따름</p>
<p>315</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-((1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)-4-히드록시피페리딘-4-일)메틸)피페라진-1-일)부단아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-((4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>			

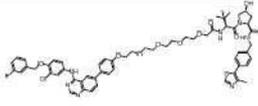
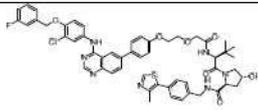
[2921]

<p>316</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(4-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)피페라진-1-일)에틸)-4-히드록시피페리딘-1-일)부탄아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>317</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-((4-(2-(1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)피페리딘-4-일)에틸)벤질)옥시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>				
<p>318</p> 	<p>5-(4-(2-(3-(((1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아제티딘-3-일)에틸)아미노)프로폭시)에틸)피페라진-1-일)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>				
<p>319</p> 	<p>5-((1r,3r)-3-(((1-(6-((2-(1-(시클로프로필술폰닐)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)아미노)-1-이소프로필-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-3-일)아제티딘-3-일)에틸)아미노)시클로부톡시)-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린-1,3-디온</p>	<p>835.52 418.28</p>			<p>실시예 301 및 302에 기술된 경로를 따름</p>

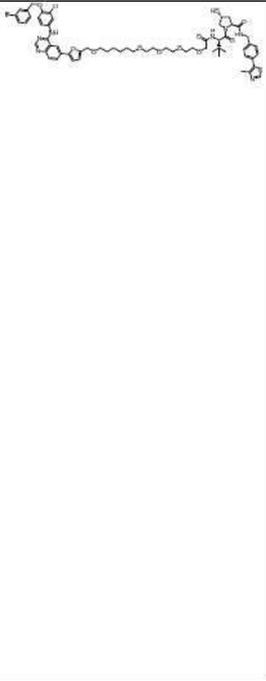
[2922]

<p>320</p> 	<p>(2S,4R)-1-(S)-18-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)피나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자트리데칸-19-오일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1122.42</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.24 (m, 9H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 - 4.15 (m, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.73 - 3.40 (m, 17H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 320의 합성</p>
<p>321</p> 	<p>(2S,4R)-1-(S)-12-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)피나졸린-6-일)푸란-2-일)-10-옥소-2,5,8-트리옥사-11-아자트리데칸-13-오일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1034.4</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 7.55 - 7.25 (m, 9H), 7.20 (td, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.55 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 4.47 - 4.31 (m, 3H), 4.25 (dd, J = 15.7, 5.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 16H), 2.42 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

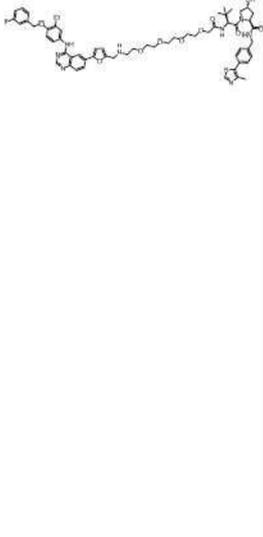
[2923]

<p>322</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(삼차-부틸)-17-(4-(4-((3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)-4-옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3-아자헵타데카노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1118.52</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.89 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.25 (m, 8H), 7.15 (td, J = 10.4, 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.19 (m, 5H), 4.16 (t, J = 5.6, 3.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.71 - 3.43 (m, 12H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>323</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)페녹시)에톡시)아세트아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>986.35</p>	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.85 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 3H), 7.57 - 7.23 (m, 9H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 3H), 4.32 - 4.19 (m, 3H), 4.08 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 0.98 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

[2924]

<p>324</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-22-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-20-옥소-2,9,12,15,18-펜타옥사-21-아자트리코산-23-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1178.49</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.97 (s, 0H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.25 (m, 9H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 5H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.72 - 3.24 (m, 17H), 2.43 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (ddd, J = 12.9, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>325</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-16-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-14-옥소-5,8,11-트리옥사-2,15-디아자헵타데칸-17-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1091.45</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.58 - 7.24 (m, 8H), 7.19 (ddd, J = 10.3, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.47 - 4.29 (m, 3H), 4.21 (dd, J = 15.7, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.70 - 3.39 (m, 14H), 2.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

[2925]

<p>326</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-18-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)피나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-5,8,11,14-테트라옥사-2,17-디아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1121.49</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.23 (m, 6H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.04 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 3H), 4.24 (dd, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.72 - 3.40 (m, 14H), 2.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>327</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-18-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)피나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-2,5,8,11,14-펜타옥사-17-아자노나데칸-19-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1122.43</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.69 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.24 (m, 9H), 7.19 (td, J = 8.8, 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.15 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.64 - 3.38 (m, 16H), 2.43 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 0.94 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

[2926]

<p>328</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-19-(삼차-부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-17-옥소-9,12,15-트리옥사-2,18-디아자이코산-20-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1133.49</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.24 (m, 8H), 7.19 (td, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.71 - 3.25 (m, 12H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.55 - 1.34 (m, 4H), 1.32 - 1.15 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>329</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-22-(삼차-부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-20-옥소-9,12,15,18-테트라옥사-2,21-디아자트리코산-23-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1177.47</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.64 - 8.56 (m, 3H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 20.0, 9.6 Hz, 5H), 7.59 - 7.25 (m, 8H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 3H), 6.53 - 6.41 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 5.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.9, 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.72 - 3.41 (m, 16H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 1.89 (tt, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 1.43 (dt, J = 12.5, 7.3 Hz, 4H), 1.25 (d, J = 16.0 Hz, 4H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

[2927]

<p>330</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-22-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)제닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-20-옥소-9,12,15-트리옥사-2,21-디아자트리코산-23-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1175.53</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 - 8.48 (m, 2H), 8.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.67 (m, 3H), 7.53 - 7.24 (m, 5H), 7.18 (td, J = 8.4, 7.9, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (br s, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.15 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.55 - 3.38 (m, 12H), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 1.82 (m, 6H), 1.62 - 1.37 (m, 6H), 1.35 - 1.19 (m, 6H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>331</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-23-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)제닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-21-옥소-9,12,15-트리옥사-2,22-디아자테트라코산-24-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1189.51</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 - 8.51 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.24 (m, 7H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.57 - 4.15 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (t, 1H), 3.51 - 3.34 (m, 12H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.32 - 1.83 (m, 6H), 1.59 - 1.17 (m, 14H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

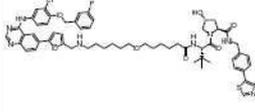
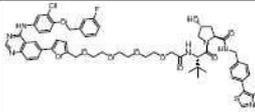
[2928]

<p>332</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-20-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-16-옥소-9,12-디옥사-2,19-디아자헥사코산-21-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1145.52</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 - 8.47 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 - 7.69 (m, 3H), 7.55 - 7.24 (m, 7H), 7.18 (td, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.59 - 4.15 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.38 - 3.24 (m, 4H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 1.83 (m, 6H), 1.56 - 1.36 (m, 6H), 1.36 - 1.16 (m, 6H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>333</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-26-(삼차부틸)-1-(5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-24-옥소-9,12,15,18-테트라옥사-2,25-디아자헥사코산-27-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1233.56</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.68 (m, 3H), 7.53 - 7.25 (m, 7H), 7.18 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.60 - 4.15 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.54 - 3.32 (m, 16H), 2.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.32 - 1.84 (m, 6H), 1.59 - 1.37 (m, 8H), 1.33 - 1.19 (m, 6H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

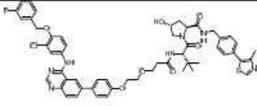
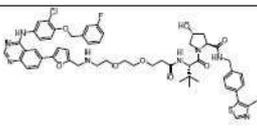
[2929]

<p>334</p> 	<p>(2S,4R)-1-(S)-25-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-23-옥소-9,12,15,18,21-펜타옥사-2,24-디아자헥사코산-26-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아폴-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1221.52</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.25 (m, 8H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 15.8, 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.70 - 3.23 (m, 20H), 2.56 (t, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.34 - 1.15 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320 에 대해 설명된 경로</p>
<p>335</p> 	<p>(2S,4R)-1-(S)-29-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-27-옥소-9,12,15,18,21-펜타옥사-2,28-디아자트리아펜탄-30-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아폴-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1277.6</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 - 8.49 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 3H), 7.55 - 7.24 (m, 8H), 7.18 (td, J = 8.7, 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.60 - 4.15 (m, 7H), 3.85 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.32 (m, 20H), 2.60 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 6H), 1.33 - 1.17 (m, 6H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320 에 대해 설명된 경로</p>

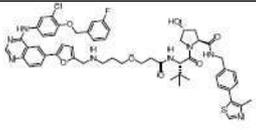
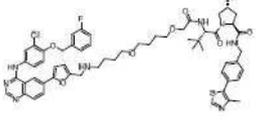
[2930]

<p>336</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(6-((5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)아미노)헥실)옥시)헥산아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1101.5</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 3H), 7.53 - 7.25 (m, 7H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.60 - 4.15 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.58 - 1.37 (m, 8H), 1.35 - 1.16 (m, 6H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>337</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-15-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-13-옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14-아자헥사데칸-16-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1078.41</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 - 8.52 (m, 2H), 8.16 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.25 (m, 9H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.48 - 4.17 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.70 - 3.48 (m, 14H), 2.43 (s, 3H), 2.14 - 1.80 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

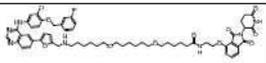
<p>338</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-21-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-19-옥소-9,13-디옥사-2,20-디아자도코산-22-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1159.76</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.91 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 - 8.49 (m, 2H), 8.16 (dd, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.72 (m, 3H), 7.55 - 7.24 (m, 7H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.59 - 4.16 (m, 6H), 3.87 (s, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.40 - 3.25 (m, 5H), 2.62 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.66 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.58 - 1.38 (m, 6H), 1.35 - 1.17 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>339</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-23-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-21-옥소-9,15-디옥사-2,22-디아자테트라코산-24-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1187.6</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 - 8.46 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 - 7.70 (m, 3H), 7.56 - 7.24 (m, 8H), 7.16 (dt, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.57 - 4.17 (m, 6H), 3.82 (s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 5H), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.60 - 1.35 (m, 12H), 1.35 - 1.18 (m, 9H), 0.93 (s, 8H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

<p>340</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(2-(4-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)케녹시)에톡시)프로판아미도)-3,3-디메틸부타노일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1000.37</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 3H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.23 (m, 8H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.88 - 3.55 (m, 6H), 2.60 (dt, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 0.95 (s, 9H)</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>341</p>		<p>(2S,4R)-1-((S)-13-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-11-옥소-5,8-디옥사-2,12-디아자테트라헩칸-14-오일)-4-히트록시-N-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1047.42</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 2H), 8.15 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.65 (m, 2H), 7.38 (tdd, J = 29.5, 14.0, 7.8 Hz, 8H), 7.19 (ddd, J = 10.2, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.09 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.72 - 3.40 (m, 10H), 2.73 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.13 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 0.91 (s, 9H)</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

[2933]

<p>342</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-((5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)에닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)에틸)아미노)프로폭시)프로판아미드)-3,3-디메틸부타노일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1017.39</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, 클로로포름-d) δ 8.90 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 - 7.15 (m, 7H), 7.02 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.41 - 6.32 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.61 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.40 (m, 2H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.72 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 5H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 2.84 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.73 (dt, J = 13.0, 5.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.54 - 2.35 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 0.69 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>
<p>343</p> 	<p>(2S,4R)-1-((S)-16-(살차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)에닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-14-옥소-7,12-디옥사-2,15-디아자헵타데칸-17-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1089.45</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 2H), 7.55 - 7.23 (m, 8H), 7.18 (td, J = 8.8, 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.15 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.65 - 4.17 (m, 6H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.45 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 4H), 2.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 8H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시예 97 및 320에 대해 설명된 경로</p>

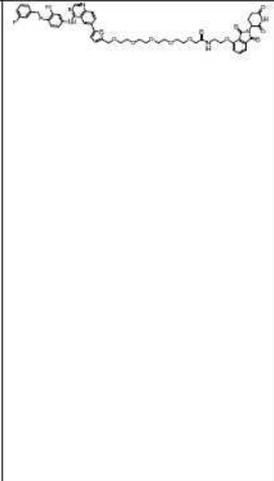
[2934]

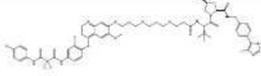
<p>344</p> 	<p>2-(4-(4-(((5-(4-(3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)에틸)아미노)부톡시)부톡시)-N-(2-((2-(2,6-다옥소피페리딘-3-일)-1,3-다옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)아세트아미드</p>	<p>976.35</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.52 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.36 - 3.21 (m, 6H), 2.88 (ddd, J = 16.9, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.44 (m, 3H), 2.01 (dtd, J = 13.2, 5.5, 2.4 Hz, 1H), 1.65 - 1.35 (m, 8H).</p>	<p>실시예 320 및 349에 기술된 경로를 따름</p>
<p>345</p> 	<p>6-((6-((6-(((5-(4-(3-클로로-4-(3-플루오로벤질)옥시)페닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)에틸)아미노)헥실)옥시)헥실)-N-(2-((2-(2,6-다옥소피페리딘-3-일)-1,3-다옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)헥산아미드</p>	<p>1068.48</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.88 - 7.66 (m, 3H), 7.59 - 7.39 (m, 3H), 7.37 - 7.24 (m, 3H), 7.18 (td, J = 6.7, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.56 - 3.10 (m, 10H), 2.97 - 2.76 (m, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 4H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.66 - 1.34 (m, 12H), 1.34 - 1.06 (m, 10H).</p>	<p>실시예 320 및 349에 기술된 경로를 따름</p>

[2935]

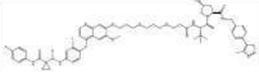
<p>346</p> 	<p>6-(2-((6-(((5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)메틸)아미노)헥실)옥시)에톡시)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)헥산아미드</p>	<p>1032.42</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 7.86 - 7.67 (m, 3H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.56 - 3.21 (m, 12H), 2.96 - 2.77 (m, 1H), 2.67 - 2.38 (m, 4H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.45 (tt, J = 14.5, 7.0 Hz, 8H), 1.36 - 1.08 (m, 6H).</p>	<p>실시에 320 및 349 에 기술된 경로를 따름</p>
<p>347</p> 	<p>(2S,4R)-1-(5)-24-(삼차부틸)-1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-22-옥소-9,16-디옥사-2,23-디아자펜타코산-25-오일)-4-히드록시-N-(4-(4-메틸리아졸-5-일)벤질)피롤리딘-2-카복사미드</p>	<p>1201.61</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 - 8.50 (m, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 - 7.70 (m, 3H), 7.53 - 7.25 (m, 8H), 7.18 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.62 - 4.13 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 8H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (dt, J = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.65 (m, 1H), 1.60 - 1.35 (m, 12H), 1.35 - 1.15 (m, 10H), 0.93 (s, 9H).</p>	<p>실시에 97 및 320 에 대해 설명된 경로</p>

[2936]

<p>348</p> 	<p>1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)-2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-아미드</p>	<p>965.3</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 - 7.61 (m, 5H), 7.57 - 7.10 (m, 7H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.07 (dd, J = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.69 - 3.36 (m, 14H), 2.87 (ddd, J = 17.7, 13.6, 5.2 Hz, 1H), 2.67 - 2.40 (m, 2H), 2.01 (ddd, J = 11.7, 6.6, 3.6 Hz, 1H).</p>	<p>실시예 320 및 349에 기술된 경로를 따름</p>
<p>349</p> 	<p>1-(5-(4-((3-클로로-4-((3-플루오로벤질)옥시)케닐)아미노)퀴나졸린-6-일)푸란-2-일)-N-(2-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)옥시)에틸)-2,5,8,11,14-펜타옥사헥사데칸-16-아미드</p>	<p>1009.32</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 4H), 6.76 - 6.56 (m, 3H), 6.56 - 6.42 (m, 3H), 6.36 (td, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 - 2.58 (m, 16H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 2H), 1.23 - 1.13 (m, 1H).</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 349의 합성</p>

<p>350</p> 	<p>N-(3-플루오로-4-(7-(3-(3-(3-((S)-1-(2S,4S)-4-에브록시-2-(4-(4-메틸티아폴-5-일)벤질카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-옥소프로폭시)프로폭시)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)케닐)-N-(4-플루오로케닐)시클로프로판-1,1-디카복사이드</p>	<p>1106.45</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 6H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 10.9, 6.7, 3.3 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.76 - 3.33 (m, 10H), 2.58 - 2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.03 (p, J = 5.7 Hz, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.72 (p, J = 6.4 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 0.92 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.89, 169.97, 169.51, 168.26, 167.88, 159.31, 159.22, 157.31, 154.21, 152.26, 151.90, 151.39, 149.56, 148.75, 147.69, 146.29, 139.47, 138.01, 137.94, 135.70, 135.60, 135.17, 135.15, 131.13, 129.61, 128.81, 128.61, 127.40, 123.77, 122.46, 122.40, 116.90, 115.09, 114.92, 114.47, 109.53, 109.05, 108.87, 108.45, 101.94, 99.03, 68.85, 67.16, 67.09, 66.62, 66.54, 65.47, 58.69, 56.35, 56.24, 55.77, 41.64, 37.92, 35.69, 35.36, 31.87, 29.60, 28.89, 26.28, 15.91, 15.31.</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 350 의 합성</p>
--	---	----------------	--	-------------------------------

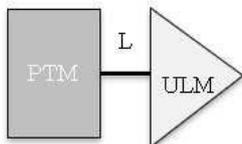
[2938]

351		<p>N-(3-플루오로-4-(7-(3-(3-(3-((S)-1-((2S,4R)-4-히드록시-2-(4-(4-메틸티아졸-5-일)벤질카바모일)피롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-옥소프로폭시)프로폭시)프로폭시)-6-메톡시퀴놀린-4-일옥시)에닐)-N-(4-플루오로에닐)시랄로프로판-1,1-디카복사이드</p>	1106.50	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.28 (m, 5H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 2H), 4.36 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.13 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.97 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 4H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.03 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 1.73 (dp, J = 13.0, 6.2 Hz, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 4H), 0.93 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 171.89, 169.97, 169.51, 168.26, 167.68, 159.31, 159.22, 157.31, 154.21, 152.26, 151.90, 151.39, 149.56, 148.75, 147.69, 146.29, 139.47, 138.01, 137.94, 135.70, 135.60, 135.17, 135.15, 131.13, 129.61, 128.81, 128.61, 127.40, 123.77, 122.46, 122.40, 116.90, 115.09, 114.92, 114.47, 109.53, 109.05, 108.87, 108.45, 101.94, 99.03, 68.85, 67.16, 67.09, 66.62, 66.54, 65.47, 58.69, 56.35, 56.24, 55.77, 41.64, 37.92, 35.69, 35.36, 31.87, 29.60, 28.89, 26.28, 15.91, 15.31.</p>	<p>기술된 바와 같은 실시예 351의 합성</p>
-----	---	--	---------	---	------------------------------

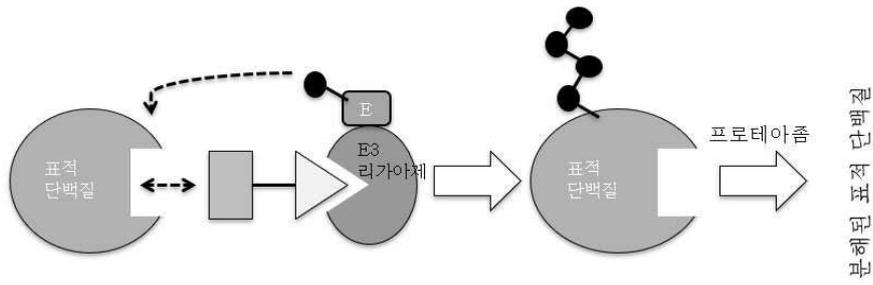
[2939]

도면

도면1a



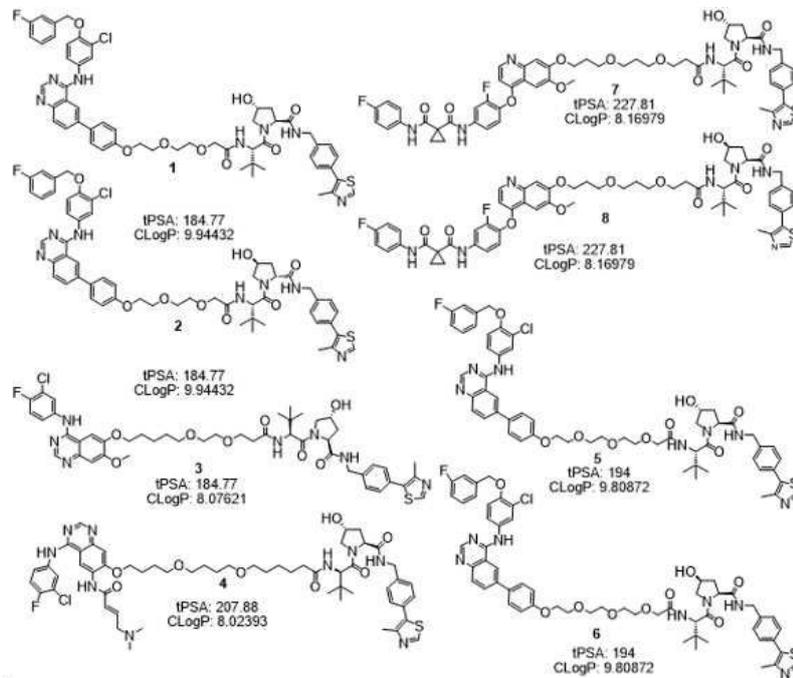
도면1b



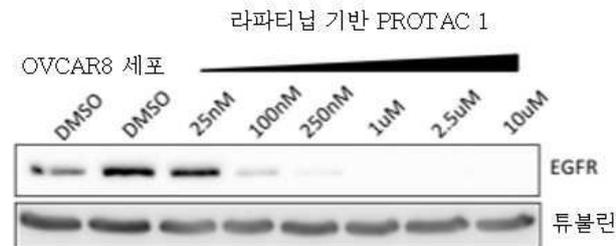
도면2

예시적인 RTK PROTAC 화합물의 표.

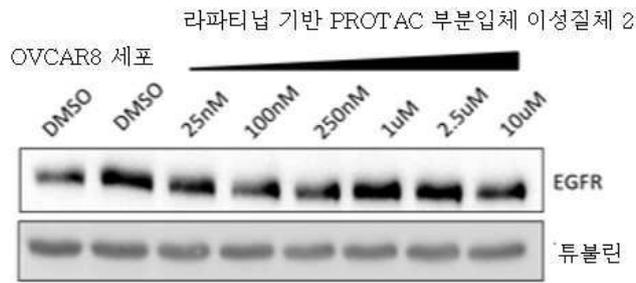
도면3



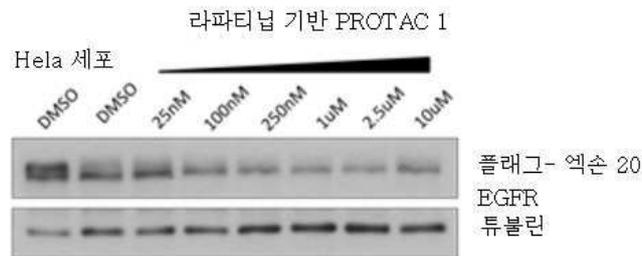
도면4a



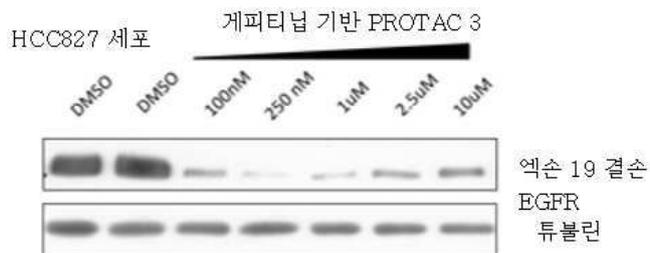
도면4b



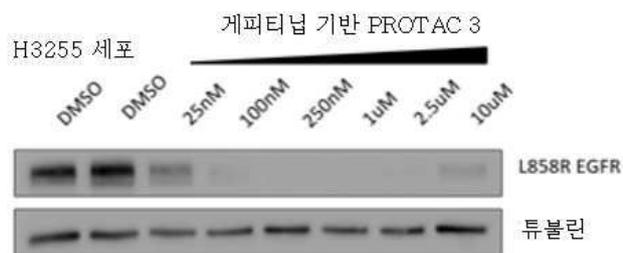
도면4c



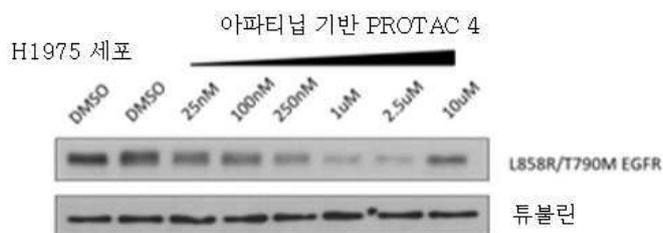
도면4d



도면4e



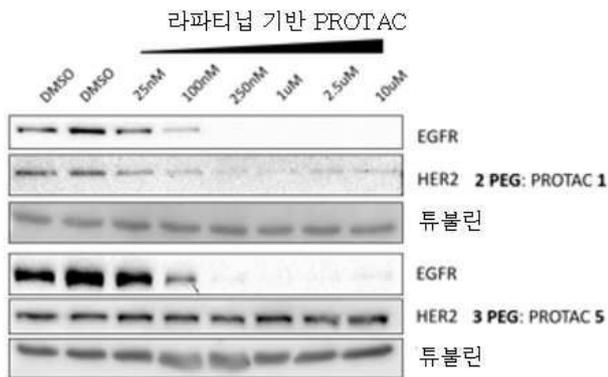
도면4f



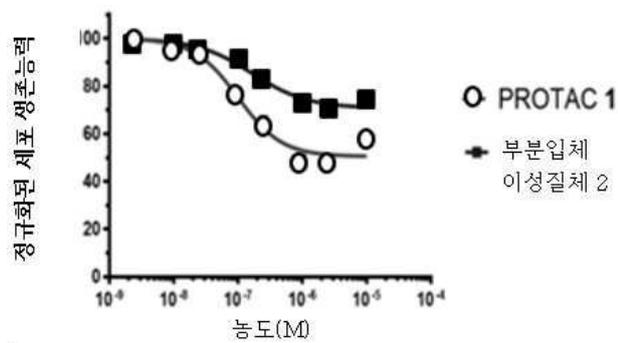
도면4g

세포주	돌연변이	PROTAC	탄두	DC ₅₀ (nM)	D 최대
OVCAR8	WT	1	라파티닙	39.2	97.6%
HeLa (과발현된 돌연변이체)	엑손 20 Ins	1	라파티닙	736.2	68.8%
HCC827	엑손 19 결손	3	게피티닙	11.7	98.9%
H3255	L858R	3	게피티닙	22.3	96.6%
H1975	L858R/T790M	4	아파티닙	215.8	79.1%

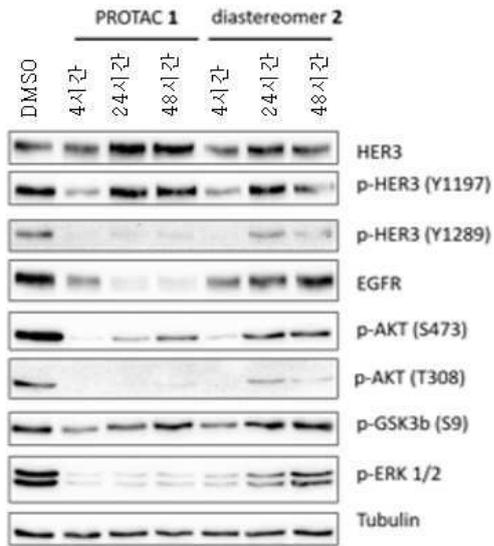
도면5a



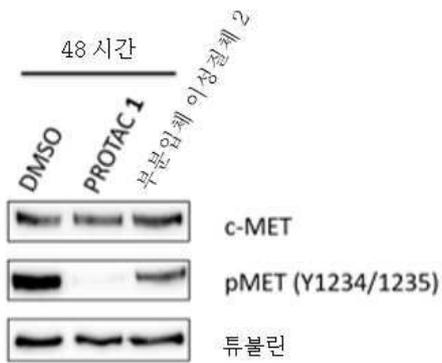
도면5b



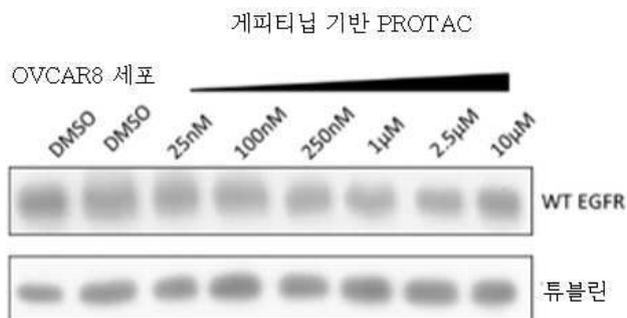
도면5c



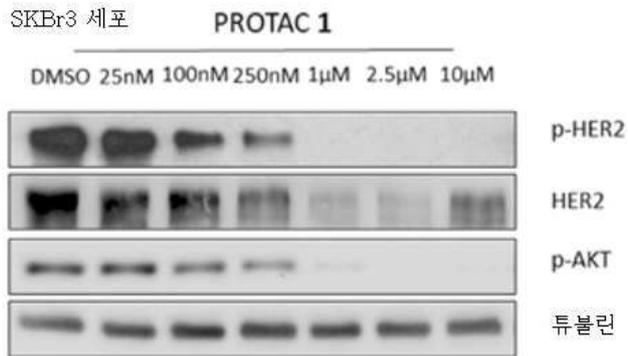
도면5d



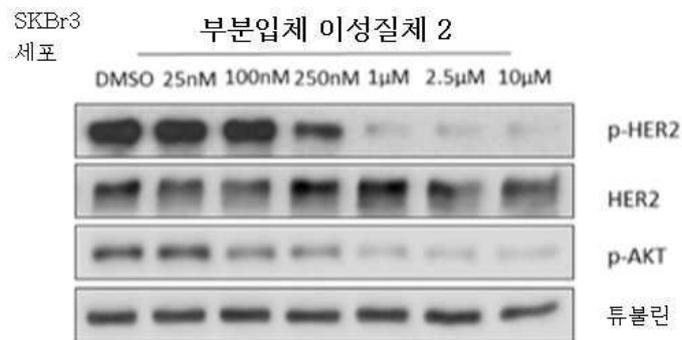
도면6a



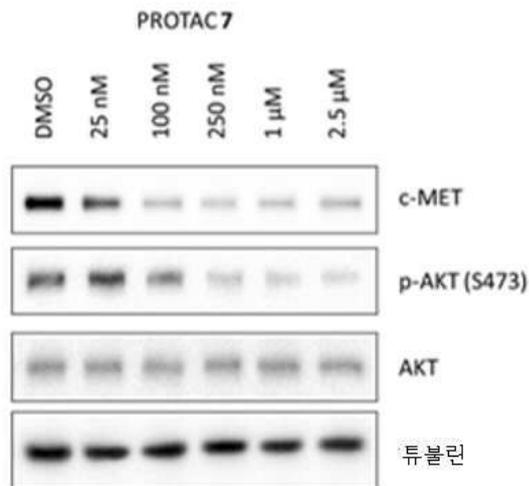
도면6b



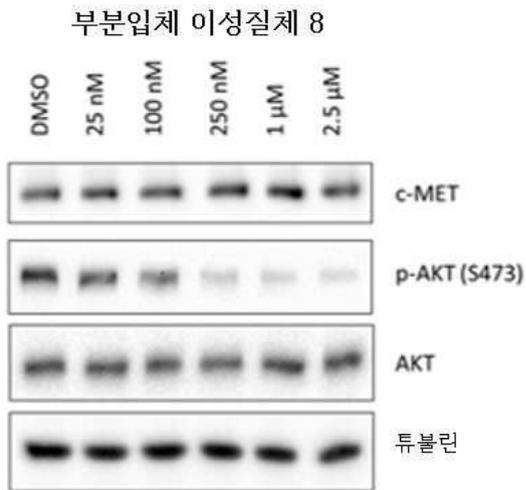
도면6c



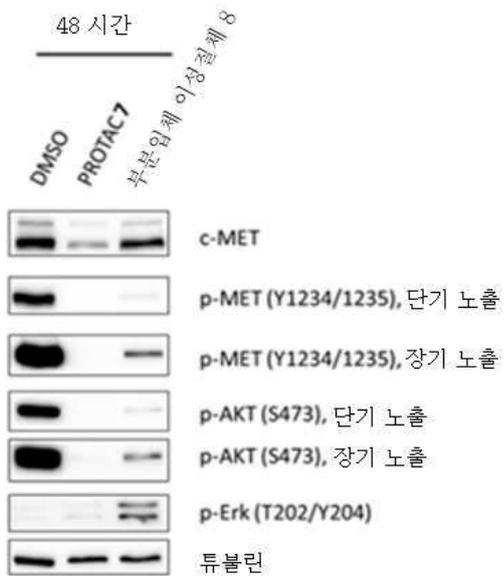
도면7a



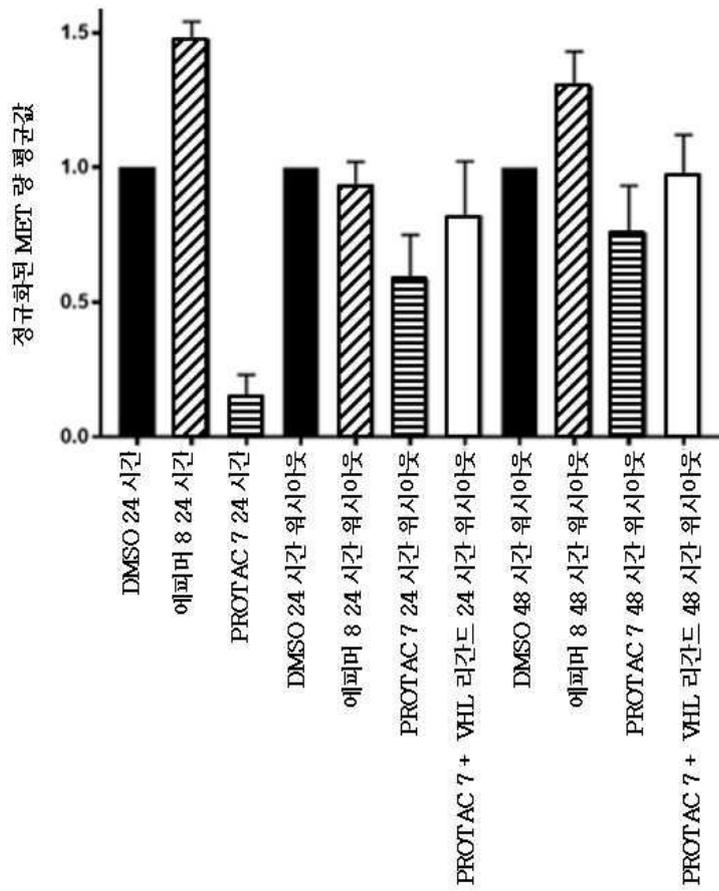
도면7b



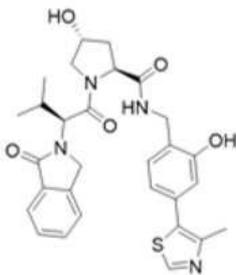
도면7c



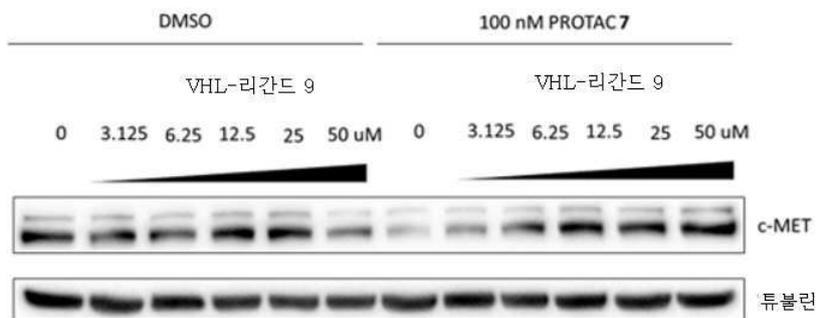
도면7d



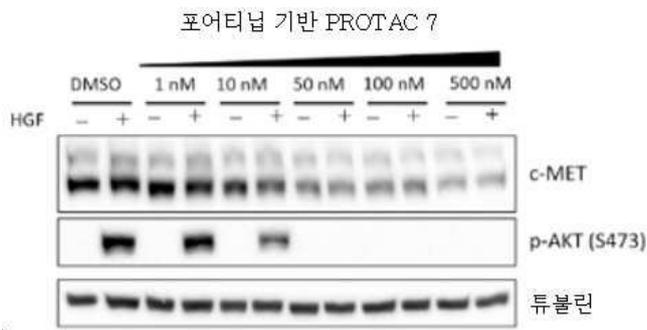
도면7e



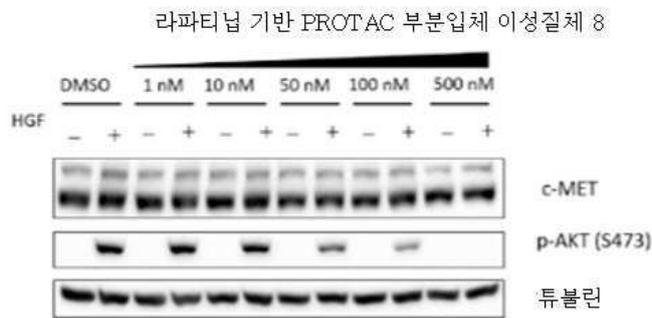
도면7f



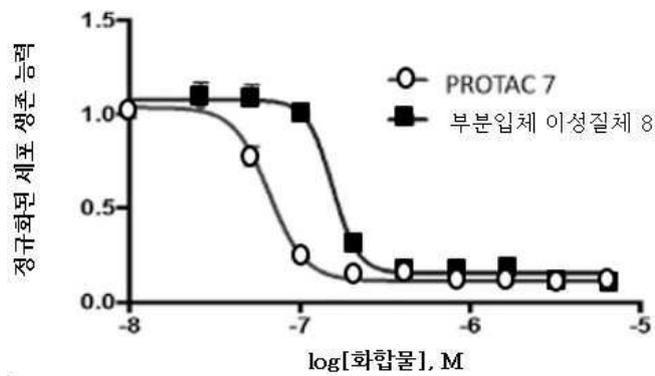
도면8a



도면8b



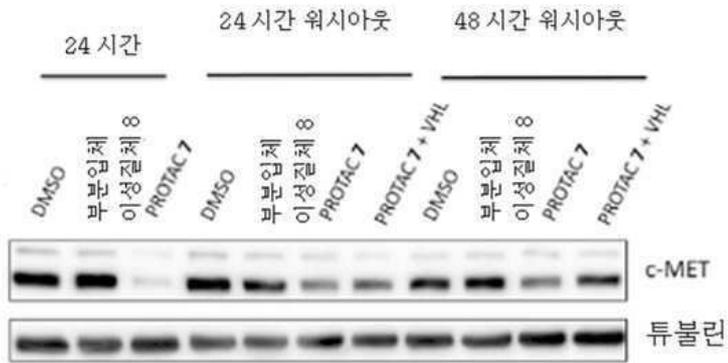
도면8c



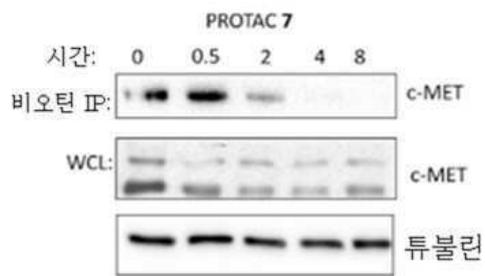
도면8d



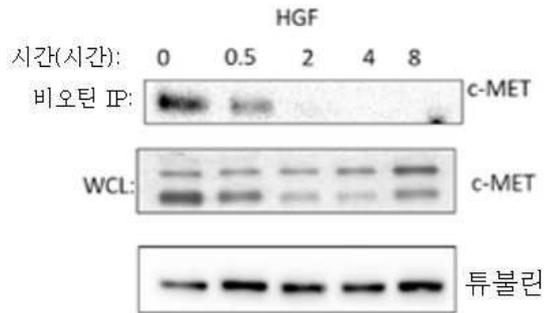
도면8e



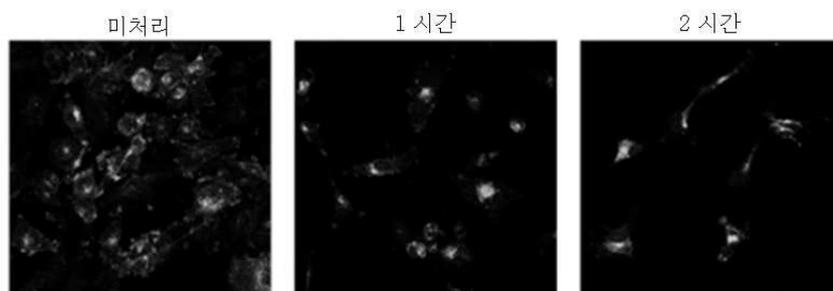
도면9a



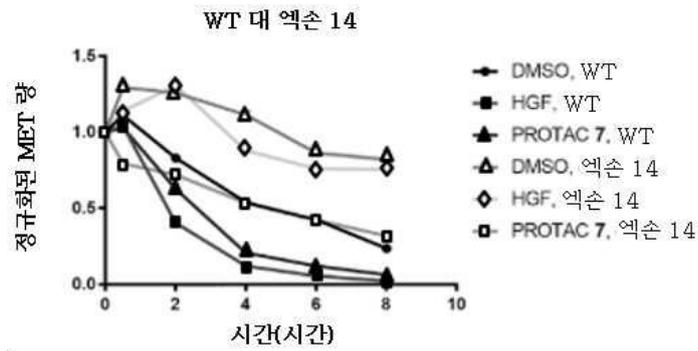
도면9b



도면9c



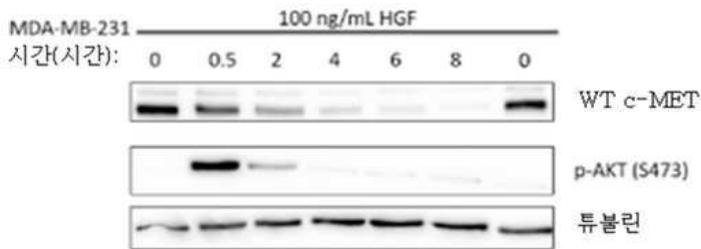
도면10a



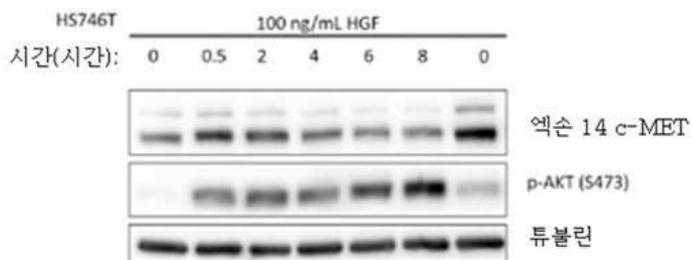
도면10b

계산된 반감기	DMSO	HGF	PROTAC 7	세포주
$t_{1/2}$ (시간)	4.4	1.6	2.5	WT
$t_{1/2}$ (시간)	> 8 시간	> 8 시간	4.2	엑손 14

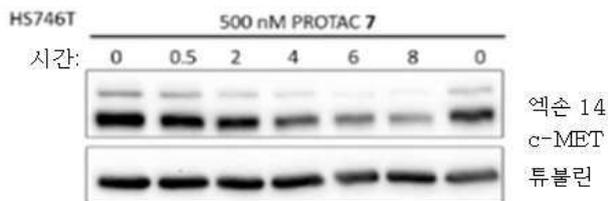
도면10c



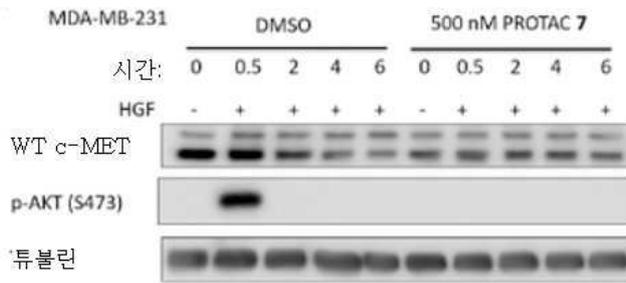
도면10d



도면10e



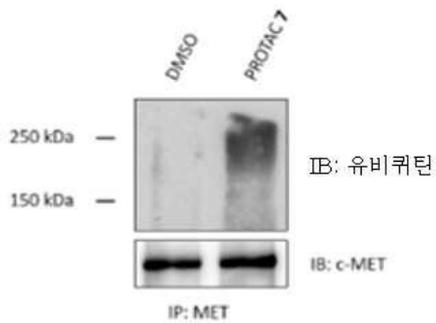
도면10f



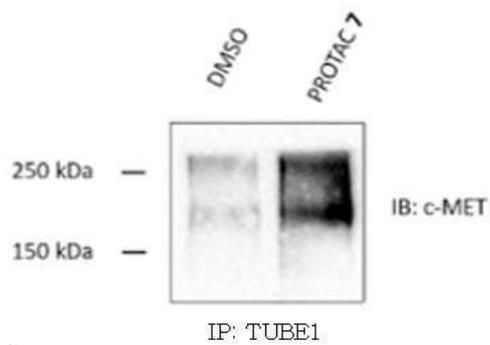
도면10g



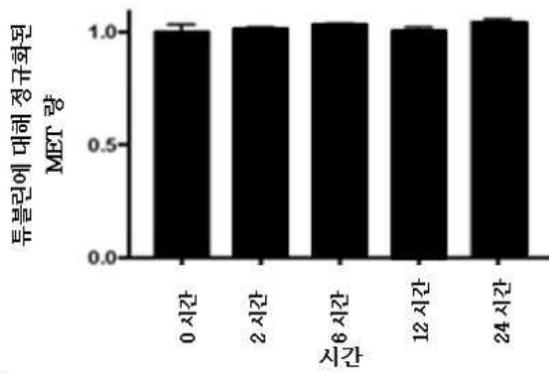
도면10h



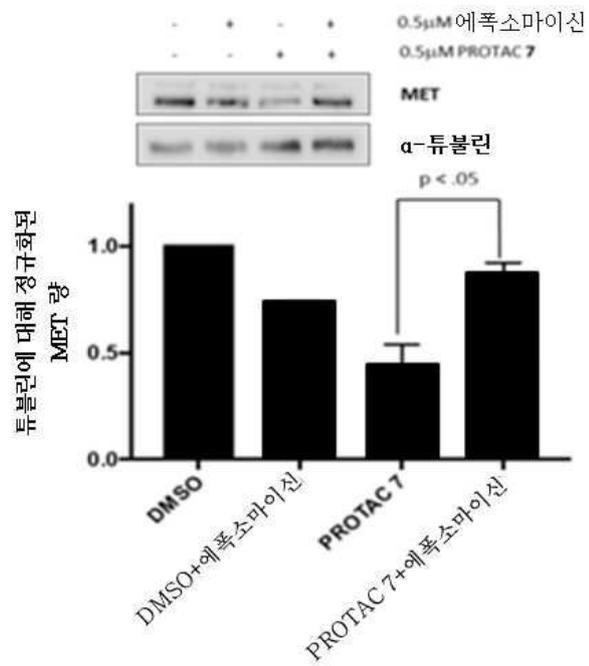
도면10i



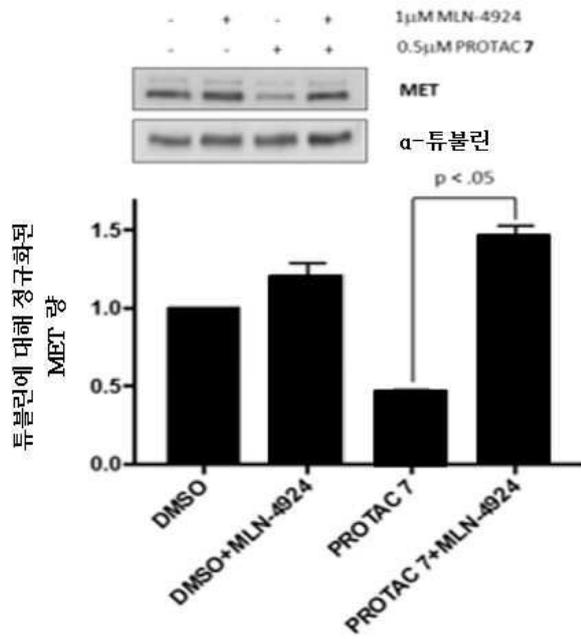
도면11a



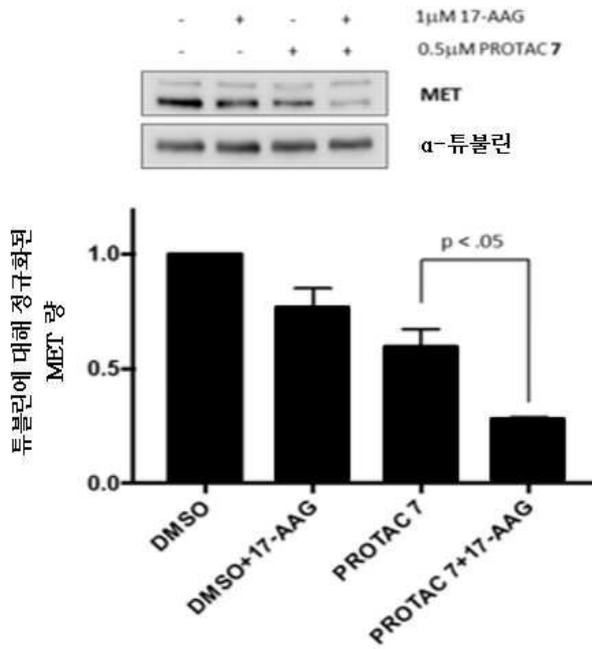
도면11b



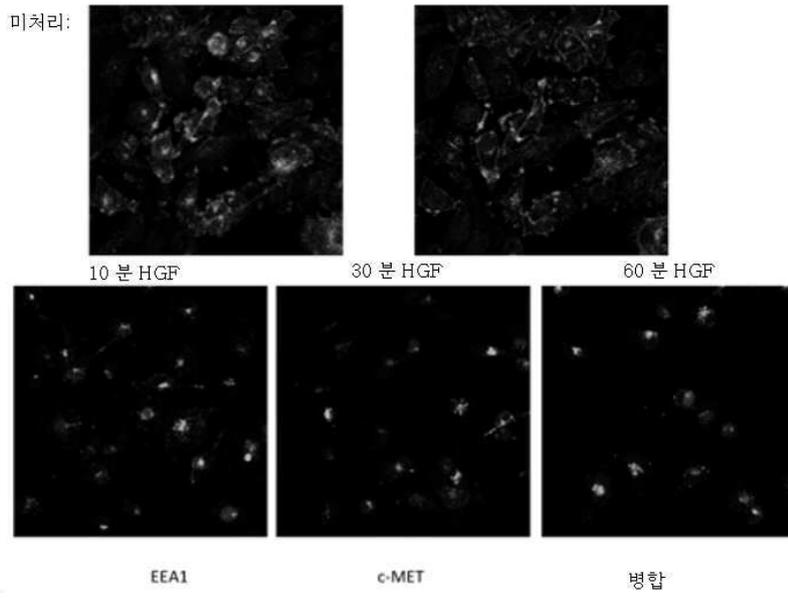
도면11c



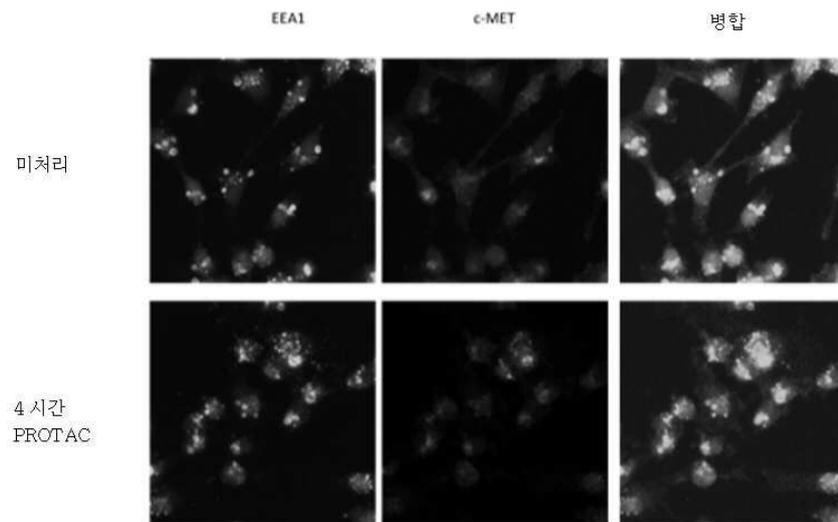
도면11d



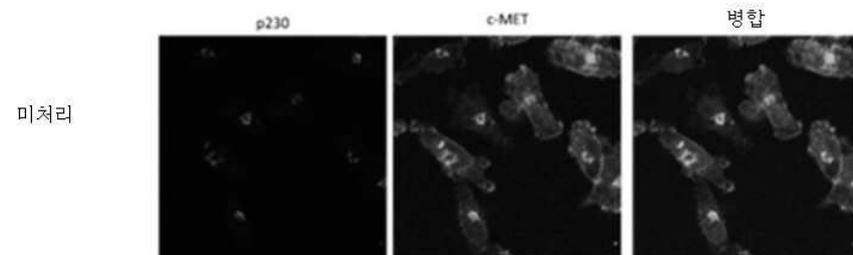
도면12a



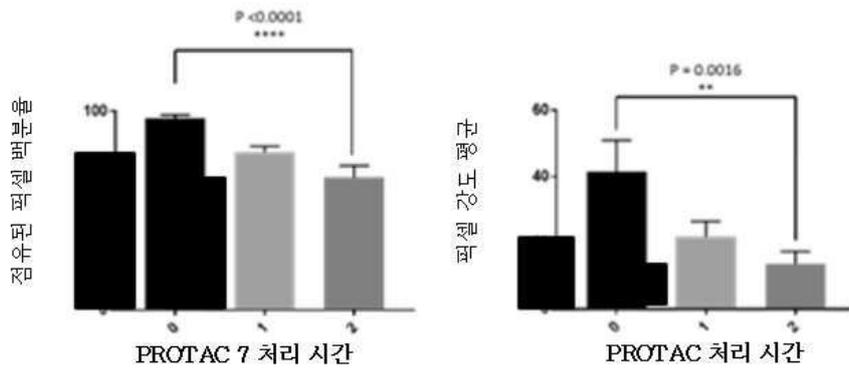
도면12b



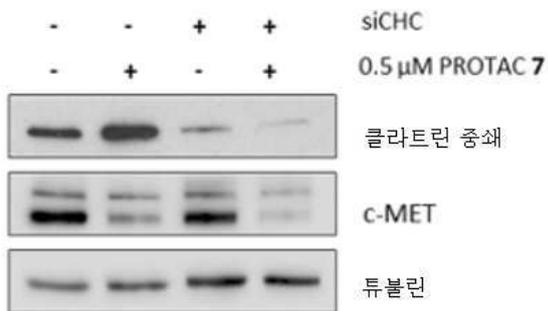
도면12c



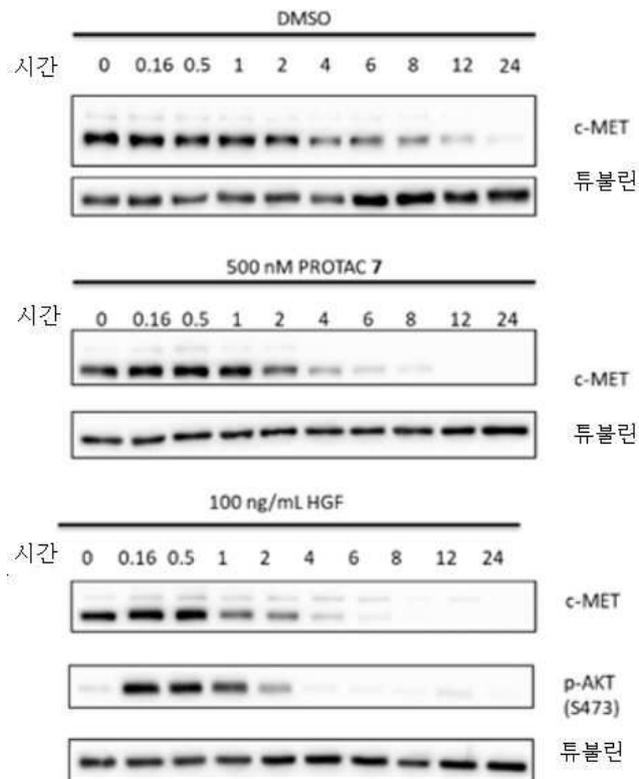
도면12d



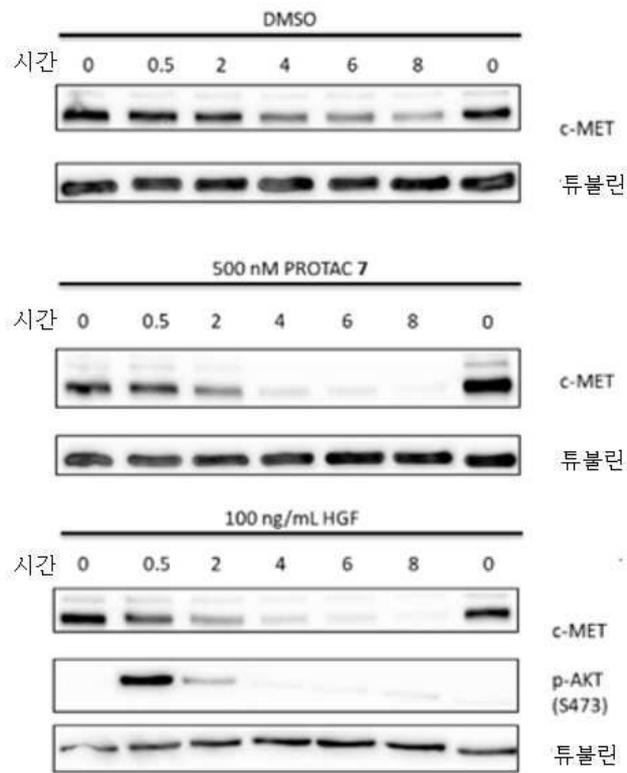
도면12e



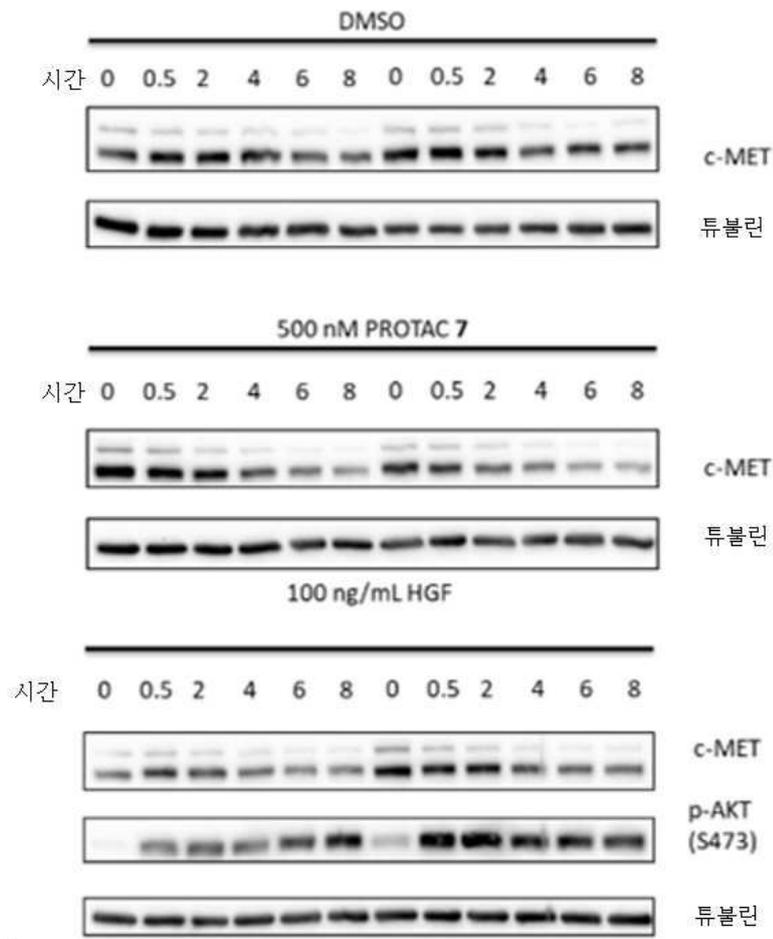
도면13a



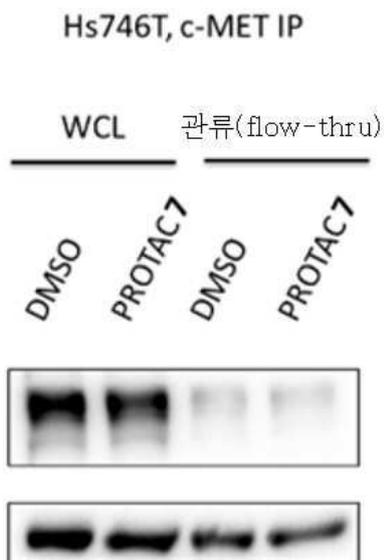
도면13b



도면13c

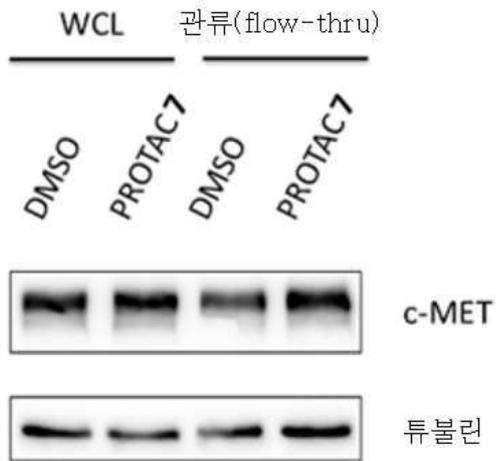


도면13d

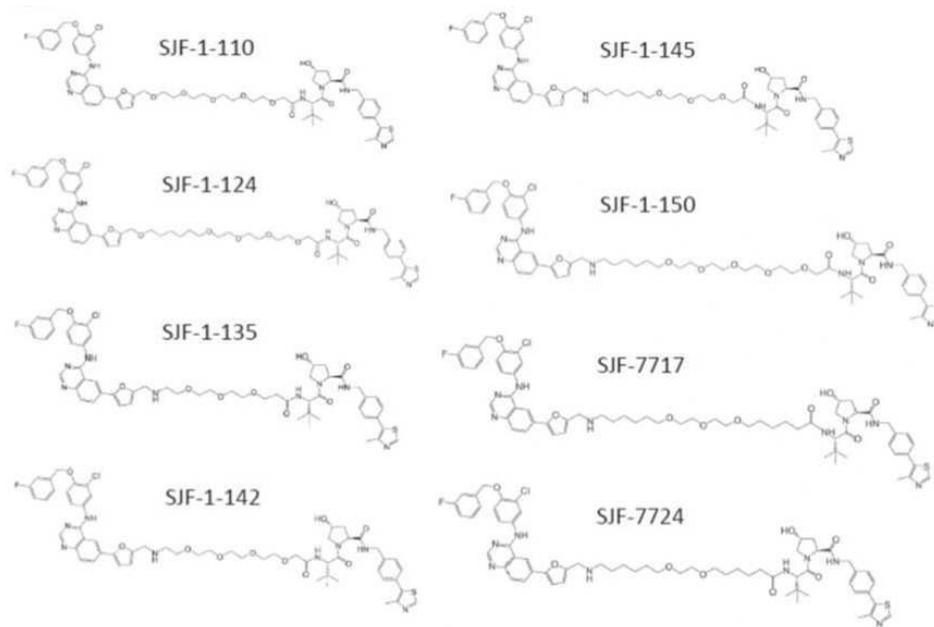


도면13e

Hs746T, TUBE1 IP



도면14

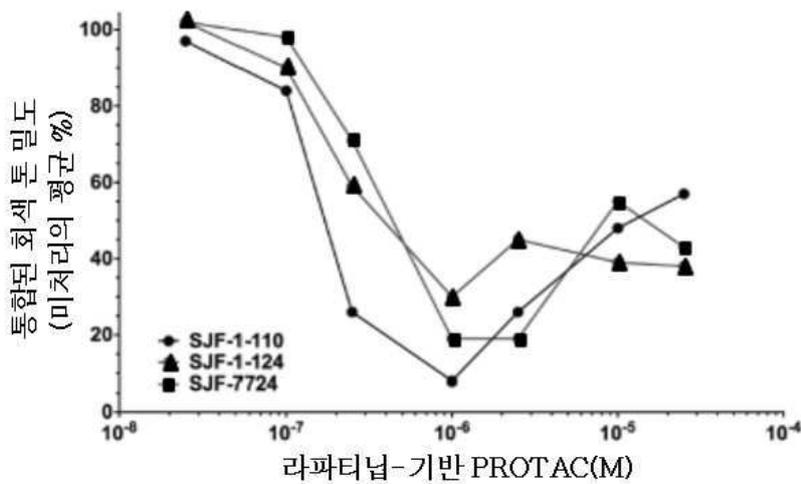


도면15a

화합물 #	HER1 % Deg @ 1uM	HER2 % Deg @ 1 uM	연결기 원자	길이	연결기 본체	E3 Ub 리가아제
SJF-1-124	70%	10%	19	21.77	O-6-알킬-3PEG-아세틸	VHL
SJF-1-135	65%	30%	13	14.46	N-3PEG-O-프로피오닐	VHL
SJF-1-142	40%	35%	15	16.8	N-4PEG-O-아세틸	VHL
SJF-1-145	65%	15%	16	18.26	N-6 알킬-2PEG-O-아세틸	VHL
SJF-1-150	30%	5%	22	25.39	N-6 알킬-4PEG-O-아세틸	VHL
SJF-1-154	10%	0%	19	21.82	N-6 알킬-3PEG-O-아세틸	VHL
SJF-7714	35%	0%	19	22.02	N-6 알킬-2PEG-O-펜타노일	VHL
SJF-77174	70%	10%	20	23.27	N-6 알킬-2PEG-O-헥사노일	VHL
SJF-7724	80%	0%	17	19.7	N-6 알킬-O-PEG-O-헥사노일	VHL

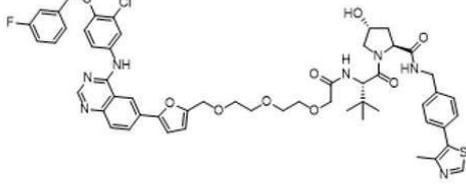
도면15b

라파티닙-기반 PROTAC 에 의한 OVCAR8 세포의 HER1 분해

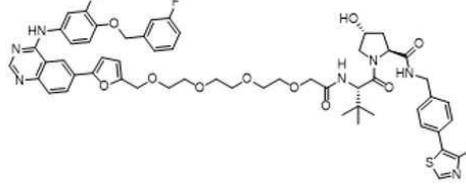


도면16a

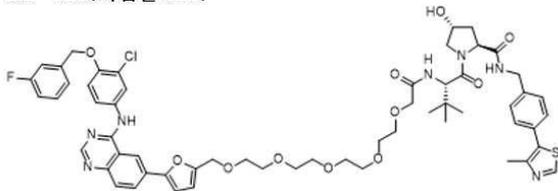
SJF-8272(화합물 321)



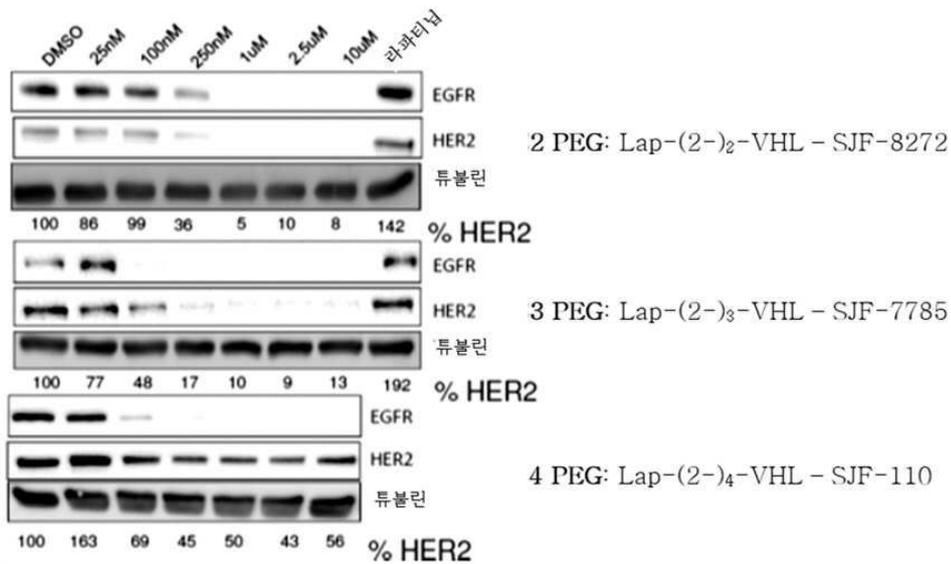
SJF-7785(화합물 337)



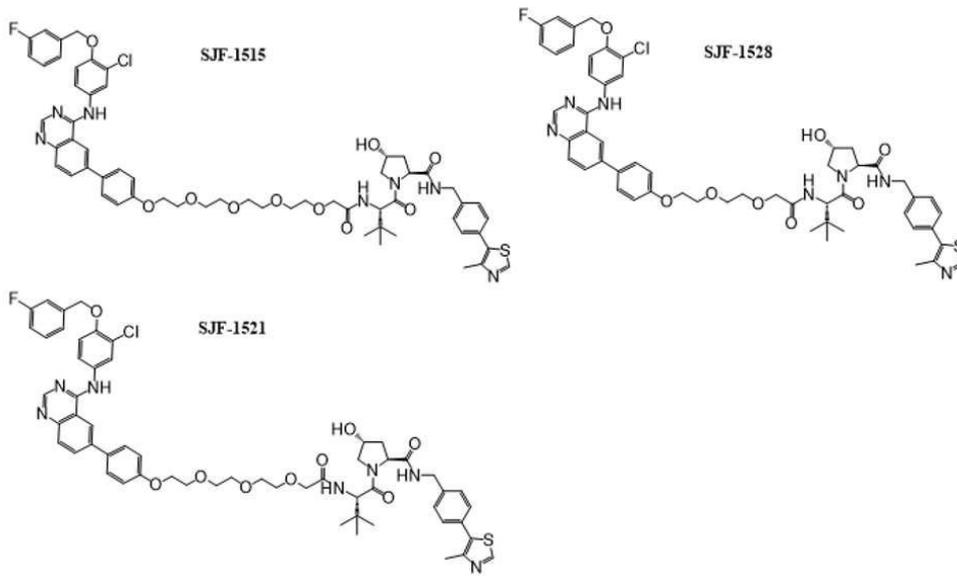
SJF-110(화합물 320)



도면16b



도면17a



도면17b

라파티닙(페닐) 기반

